

Inflammaging. Envejecimiento de origen inflamatorio

Ana Patricia Navarrete-Reyes,* Mariano Montaña-Álvarez*

* Clínica de Geriatria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

Inflammaging Aging inflammatory origin

ABSTRACT

The association between the increase in life expectancy in humans and age related changes in the immune system promotes that individuals are exposed longer to endogenous and environment antigens which allows an activation of the innate immune system and the subsequent establishment of a low grade chronic inflammation state with an increased expression of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, etc.). This inflammatory state referred as inflammaging is characterized by a inflammatory origin of aging given by the activation of cellular systems responsible of gene promotion and suppression as the nuclear factor kappa B, sirtuins, forkhead box O and KLOTHO, who are directly or indirectly involved in cellular mechanisms of resistance to oxidative stress, apoptosis and nucleic acids transcriptional mistakes repair. The activation of these cellular systems is associated with the pathogenesis of several chronic and degenerative diseases such as Alzheimer's disease, late onset diabetes or cardiovascular diseases. However, we are placed in a cross road because we can not establish whether this inflammatory state observed in the aging process is responsible of development of degenerative diseases or if the presences of these chronic diseases are responsible for this inflammatory state of aging. Evidence in centenarians who are healthy and have preserved functional status has shown that there is a chronic inflammatory state present among them but is balanced by a higher expression of anti inflammatory molecules.

Key words. Aging. Inflammation. Aging theories. Innate immunity. Nuclear factor kappa B.

Con el aumento en la expectativa de vida del ser humano, los individuos se encuentran expuestos por más tiempo a distintos antígenos que, junto con el envejecimiento del sistema inmunológico, favorecen el establecimiento de un estado inflamatorio crónico de bajo grado con aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, etc.). Este estado denominado *inflammaging* se caracteriza por un envejecimiento de origen inflamatorio dado por la activación de sistemas celulares de promoción y supresión genómica como el factor nuclear kappa B, sirtuinas, *forkhead box O* y *KLOTHO* que se encuentran involucrados directa o indirectamente en los mecanismos de resistencia celular al estrés oxidativo, apoptosis y de reparación de errores transcripcionales en las moléculas de ácidos nucleicos. La activación de estos sistemas se asocia con la patogenia de varias de las enfermedades degenerativas propias del envejecimiento como la enfermedad de Alzheimer, la diabetes de inicio en la vejez o las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, nos encontramos en la encrucijada de poder establecer si el estado inflamatorio observado en el envejecimiento es responsable del desarrollo de enfermedades degenerativas o si la presencia de éstas contribuyen al establecimiento de este estado inflamatorio crónico, dado que la evidencia en individuos centenarios funcionales y sanos muestra que presentan dicho estado pero equilibrado por una mayor expresión de moléculas antiinflamatorias.

Palabras clave. Envejecimiento. Inflamación. Teorías del envejecimiento. Inmunidad innata. Factor nuclear kappa B.

INTRODUCCIÓN

El espectacular aumento en la esperanza de vida que logró el ser humano durante el siglo pasado ha sido consecuencia de la mejoría de nuestras condi-

ciones ambientales y sociales, así como de la oferta de mejores servicios de salud. Si bien el incremento de la expectativa de vida en la raza humana aumentó el tiempo de exposición antigénica de los individuos, los hábitos higiénicos actuales, además del uso

de antibióticos y vacunas, han reducido dicha exposición, así como la probabilidad de morir o de sufrir alguna discapacidad como resultado de enfermedades infecciosas. De acuerdo con la teoría del pleiotropismo antagónico del envejecimiento, la respuesta inmunológica que permite la supervivencia en etapas tempranas de la vida y que es benéfica para el organismo bien podría ser perjudicial en las etapas finales y favorecer o desarrollar estados patológicos que mermen la capacidad y la sobrevivencia del individuo.¹

El inicio de irregularidades en la respuesta inflamatoria está relacionado con la patogenia de múltiples enfermedades comunes de los adultos mayores (por ejemplo: diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión o cardiopatía isquémica), las cuales están asociadas con mayor discapacidad, dependencia y muerte. Sin embargo, existe el paradigma de la existencia de un estado inflamatorio propio del envejecimiento que podría ser responsable del desarrollo de esas enfermedades o si la presencia de estas enfermedades son las responsables del estado inflamatorio observado en los adultos mayores. Actualmente, la información disponible a este respecto es escasa y controversial. De esta forma, el objetivo de esta revisión es describir los conceptos relacionados a los cambios en la respuesta inflamatoria asociados al envejecimiento, estado que en la literatura anglosajona se le ha denominado como “inflammaging”.

DEFINICIÓN

En el organismo existe un frágil equilibrio entre los agentes proinflamatorios y antiinflamatorios. Si en etapas tempranas de la vida la balanza se inclina hacia un estado proinflamatorio, éste puede brindar una alta resistencia contra enfermedades infecciosas y así asegurar la supervivencia del organismo aunque en etapas tardías de la vida esta respuesta condiciona un estado inflamatorio crónico con el daño orgánico consecuente, lo cual está asociado con la aparición de enfermedad y discapacidad. Por el contrario, si esta balanza favorece un estado antiinflamatorio, el individuo tendrá mayor susceptibilidad para las enfermedades infecciosas en etapas tempranas de la vida pero, de lograr sobrevivir esta etapa, su condición favorecería la longevidad.²

Inflammaging es un término originalmente propuesto por Claudio Franceschi, *et al.* para describir el estado inflamatorio característico del envejecimiento asociado con la exposición crónica a antígenos (de origen endógeno o exógeno) y al estrés.³ Estas exposiciones aumentan la demanda del funcio-

namiento del sistema inmunológico innato, lo cual genera un fenotipo inflamatorio caracterizado por el aumento de los niveles séricos de interleucina (IL) 6, 8 y 15, además del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa.^{4,5} Se trata de un estado de inflamación crónica, de bajo grado, controlada y asintomática.⁶ No obstante, su presencia favorece el daño a nivel molecular, celular, orgánico y sistémico, además de que produce una disminución en la capacidad de respuesta ante nuevos antígenos. Por lo tanto, la inflamación estaría íntimamente relacionada con el origen y las consecuencias del envejecimiento en los seres vivos.³

INMUNOSENESCENCIA

El sistema inmunológico, ya sea innato o adaptativo, es una organización de células y mediadores químicos especializados en defender al organismo contra las infecciones. La inmunidad innata está compuesta por células fagocíticas (macrófagos, monocitos y neutrófilos), células *natural killer* (NK), así como por células que producen mediadores inflamatorios (basófilos, mastocitos y eosinófilos). También participan el complemento y citocinas como los interferones. Por su parte, el sistema adaptativo está conformado por la respuesta humoral mediada por las células B productoras de inmunoglobulinas, así como por la respuesta celular mediada por las células T citotóxicas y T auxiliaoras.⁷ Estas últimas células T auxiliaoras CD4 + se dividen en dos tipos:

- **Th1:** que secretan IL-2 e interferón (INF) gamma, que promueven la activación de linfocitos, células NK y macrófagos, además de inhibir al segundo tipo de linfocitos T CD4+.
- **Th2:** que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 y que favorecen la respuesta humoral además de activar los componentes de la respuesta innata.⁸

El envejecimiento del sistema inmunológico (inmunosenescencia) se caracteriza por un aumento en la actividad, en distinta intensidad, tanto del sistema adaptativo como del innato. Esta activación está asociada, en parte, a la exposición crónica de los adultos mayores a antígenos tales 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 Con el avance de la edad, los linfocitos T sufren alteraciones en su capacidad de proliferación asociadas con el agotamiento de células vírgenes (en parte por la involución del timo) y con el

aumento de las células de memoria y células efectoras.⁹ A su vez, estas células sufren también un aumento en el estrés oxidativo y acumulo de proteínas disfuncionales asociados a alteraciones en los proteosomas generando una disminución en la producción de IL-2 y sus receptores de membrana.^{5,10} Además, hay un incremento en los linfocitos T CD8+/CD28- caracterizados por ser resistentes a los distintos mecanismos que inducen apoptosis. En el perfil de la inflamación crónica predomina la respuesta Th2 de los linfocitos T sobre la Th1 lo que genera un aumento en la actividad de las células B.^{5,10}

Los macrófagos son considerados una de las principales víctimas del estrés oxidativo y de la exposición antigénica puesto que la activación de estas células es la responsable del proceso inflamatorio crónico que se presenta en el envejecimiento.³ Los neutrófilos y las células presentadoras de antígenos muestran una disminución de su capacidad de fagocitosis lo que afecta los procesos entre la inmunidad innata y adquirida puesto que se dificulta la adecuada presentación de antígenos a los linfocitos. Se observa también un aumento del número y la actividad de las células NK ante la incapacidad de la reserva inmunológica de producir una respuesta celular específica adecuada.¹¹

Durante el envejecimiento existe también una disminución en la cantidad y la capacidad de replicación de las células madres hematopoyéticas, lo cual no se relaciona directamente con la célula sino al cambio en su microambiente debido al proceso inflamatorio. En modelos animales se ha observado que la inserción de una célula madre de un animal anciano en uno joven produce una reactivación de su capacidad metabólica, así como de réplica.^{5,10}

SISTEMAS MOLECULARES INVOLUCRADOS

La exposición crónica a antígenos durante la vida requiere de la activación de vías de señalización intracelular que promuevan la producción y expresión de distintos mediadores inmunológicos y sus receptores. Estas vías participan de forma activa en la respuesta inmune y son responsables del perfil inmunológico que se observa en el envejecimiento de origen inflamatorio, además de que son vitales en etapas tempranas de la vida para asegurar la supervivencia y reproducción de la especie y se encuentran presentes en una gran variedad de organismos vivos desde los más simples hasta los más complejos.⁴

En la actualidad, se ha encontrado asociación entre la respuesta inmunológica y el proceso de enveje-

cimiento en distintos sistemas intracelulares y nucleares responsables de promoción y supresión de la producción de citocinas y sus receptores celulares. El factor nuclear kappa B, las sirtuinas y el sistema *forkhead box O* conforman tres de estos sistemas que han sido estudiados de forma extensa por su papel en la respuesta inmune, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el envejecimiento. Estos sistemas han sido foco de investigación ante su potencial para poder asegurar un envejecimiento exitoso o como blanco de la medicina anti-envejecimiento pero sin resultados favorables al momento.

Factor Nuclear Kappa Beta (NF- κ B)

El NF- κ B, descrito por Sen y Baltimore como factor promotor de la síntesis de la cadena ligera kappa de las inmunoglobulinas en las células B, se encuentra en la mayoría de las células y pertenece a la familia de las proteínas Rel (*Relish*). Este factor participa, entre otras funciones, en la regulación de la inmunidad innata, así como en los procesos inflamatorios sistémicos.¹² El NF- κ B tiene dos polipéptidos (p50 y p65) que se mantienen inactivos en el citoplasma celular por una proteína inactivadora (I κ B). Por otro lado, el complejo de fosforilasas de la I κ B (IKK) tiene cuatro péptidos: dos gamma o NEMO, uno alfa y uno beta. Tras la activación de receptores de membrana, una cadena de segundos mensajeros promueve la actividad de cinasas de las IKK alfa y beta lo que a su vez favorece la fosforilación de la I κ B con la consecuente liberación del NF- κ B.¹³

Los efectos del NF- κ B asociados con la longevidad celular radican en promover la expresión de múltiples genes relacionados con la inmortalidad (telomerasas), la inflamación (FNT, IL-6 e IL-10), la angiogénesis (FNT, IL-8, IL-1), los mecanismos contra la apoptosis, proliferación celular (IL-1, IL-6, FNT) y factores de promoción tumoral (sintetasa del óxido nítrico, ciclooxigenasa 2 y metaloproteinasas de matriz). La activación de este sistema es uno de los mecanismos celulares de respuesta para mantener la homeostasis tras sufrir daños en sus ácidos nucleicos. Entre sus factores activadores están las citocinas (familia FNT, IL-1, IL-17, IL-18 y el Factor de crecimiento endotelial), los agentes infecciosos (bacterias, virus), inductores de apoptosis (agentes quimioterapéuticos, radiación gamma, citocinas), endotoxinas (lipopolisacáridos), carcinogénicos (exposición a humo de tabaco, derivados del benceno) e inductores de radicales libres de oxígeno y del estrés

oxidativo (radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno).¹⁴ Entre las moléculas asociadas al proceso de envejecimiento que son promovidas por la activación del NF- κ B se encuentran los inmunorreceptores, las moléculas de adhesión, las citocinas, los factores de crecimiento, los reactantes de fase aguda y las sintetasas de óxido nítrico y prostaglandinas.¹⁵

Los genes blanco del NF- κ B que están relacionados con el proceso de envejecimiento son los inmunorreceptores (cadena ligera kappa de inmunoglobulinas, cadena alfa del receptor alfa de IL-2, complejo mayor de histocompatibilidad clase I y el receptor activador de plaquetas), las moléculas de adhesión (molécula de adhesión leucocitaria a endotelio 1, molécula de adhesión celular vascular 1, molécula de adhesión celular intercelular 1), las citocinas y factores de crecimiento (FNT alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, proteína fijadora de lipopolisacáridos), los proteosomas (ligasa E3 de ubiquitina específica de músculo) y otras (sintetasa de óxido nítrico ciclooxigenasa 2 y fosfolipasa A2).¹⁵

El aumento del estrés oxidativo durante el envejecimiento está asociado con cambios funcionales de las mitocondrias por un acumulo de proteínas defectuosas además de daño en los ácidos nucleicos.¹⁶ Este incremento favorece la activación del NF- κ B con un consecuente incremento en la producción de IL-1B, IL-6 y FNT alfa, todos ellos relacionados con el fenotipo de inflamación crónica del envejecimiento. La insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y sus receptores celulares se encuentran también relacionados con la activación del NF- κ B, con la preservación de la masa muscular, pero también con el incremento en la proliferación celular en las enfermedades neoplásicas.

La actividad del NF- κ B en etapas tempranas de la vida puede ser benéfica para sobrevivir a los embates de un medio agresivo. Sin embargo, al final de la vida, favorece el desarrollo de enfermedades neoplásicas y asociadas con la inflamación crónica como son la aterosclerosis, la disfunción endotelial y la sarcopenia.^{4,14}

NEMO (Modificador Esencial de NF- κ B)

NEMO es la subunidad gamma del IKK que funge tanto como estructura y regulador de la actividad de cinasa de los componentes alfa y beta del mismo complejo de fosforilasas. Esta proteína se activa por mecanismos de fosforilación y ubiquitinación y de esta forma se relaciona con las proteínas de golpe de calor (HSP 70) y los radicales libres. La proteína

NEMO se asocian con los mecanismos responsables de la reparación que el estrés oxidativo genera en las moléculas del ácido desoxirribonucleico, relacionado con la patogénesis de algunos síndromes progeroides (síndrome de Werner, síndrome de Hutchinson-Glifford).¹⁷ NEMO es también un componente esencial dentro de la cascada originada por los daños a los ácidos nucleicos relacionada con la activación del NF- κ B.

Forkhead Box O (FoxO)

Las FoxO son una familia de cuatro factores de transcripción nuclear relacionados con la familia de proteínas Daf-16 del nemátodo *C. elegans*, las cuales se asocian con el desarrollo del estado larvario latente en ambientes deficitarios en nutrientes. Este sistema es clave en la regulación de las decisiones del destino celular, tales como muerte, proliferación y metabolismo. Participa a su vez en la modulación de la longevidad en modelos animales.¹⁸ FoxO se asocia con la resistencia al estrés oxidativo mediante la activación de los genes de la superóxido dismutasa y otras catalasas.¹⁹ Las funciones atribuidas a este sistema son antagónicas a las del sistema NF- κ B, lo cual brinda protección contra el estrés oxidativo y la inflamación crónica en los modelos animales, favoreciendo su supervivencia y longevidad.

El sistema FoxO se relaciona también con una disminución en la diferenciación de adipocitos y con la regulación de la homeostasis energética (supervivencia de células beta pancreáticas y regulación hepática de producción de glucosa). En el *C. elegans*, este sistema disminuye la agregación del beta amiloide y la toxicidad neuronal asociada a través de la reducción de las señales del sistema Insulina/IGF-1. El sistema FoxO guarda similitudes con la proteína supresora de tumores p53 ya que ambos sistemas generan paro del ciclo celular ante lesiones por estrés oxidativo, lo que permite a la célula adaptarse y reparar el daño sufrido. La activación prolongada de ambos sistemas induce la apoptosis para eliminar células potencialmente malignas. La proteína p53 suprime también la activación de cinasas dependientes de la estimulación por el sistema Insulina/IGF-1 el cual bloquea la función transcripcional del sistema FoxO.²⁰

Sirtuinas

Las sirtuinas son una familia de proteínas con función de desacetilasas de histonas, las cuales se conservan en modelos animales utilizados para el es-

tudio del envejecimiento y que se ha relacionado con la longevidad asociada a la restricción calórica.²¹ En organismos eucariontes, las sirtuinas producen represión transcripcional, organización de los microtúbulos, control en la división celular y mecanismos de respuesta contra agentes que dañan los ácidos nucleicos. Se han observado en ratones que no producen esta proteína alteraciones en su capacidad reproductiva ya que presentan fallas en la ovulación o en la espermatogénesis, además de un aumento en la mortalidad prenatal por su relación con una embriogénesis normal.^{22,23}

En el humano, esta familia está conformada por siete proteínas de las cuales la Sirt 1 es la más estudiada. En modelos animales, la activación de la Sirt 1 está relacionada con efectos neuroprotectores (disminución de la muerte neuronal asociada a beta amiloide mediante la inhibición del NF- κ B) y de la modulación del metabolismo (reducción del acumulo de grasa, activación de la gluconeogénesis hepática en periodos de ayuno, incremento de la secreción de insulina y promoción de la función mitocondrial en músculo y grasa).²² Además, la Sirt 1 regula la función de los sistemas NF- κ B y FoxO mediante desacetilación. La Sirt 1 fortalece la translocación nuclear de FoxO y probablemente regula su transcripción genética, también inhibe la transactivación del NF- κ B tras desacetilar su fracción p65. Esta regulación antagónica produce beneficios sinérgicos para la longevidad celular, favoreciendo la viabilidad ante el estrés oxidativo y reduciendo los efectos negativos de la inflamación crónica.²³

KLOTHO y Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)

El ratón KLOTHO es un modelo animal que cuenta con una mutación no funcional de la proteína KLOTHO, el cual desarrolla un síndrome que asemeja al envejecimiento en el ratón (disminución de la expectativa de vida, atrofia del timo, arteriosclerosis, osteoporosis, sarcopenia, atrofia cutánea, resistencia a la insulina, etc.). La proteína KLOTHO se produce en el riñón, se secreta extensamente y funciona como una hormona. Los ratones con sobreexpresión de esta proteína incrementan su longevidad por lo que es considerada como un gen supresor del envejecimiento.⁴ La proteína KLOTHO es un cofactor en la activación de la vía de señalización del FGF-23, por lo que el patrón de envejecimiento acelerado ante su deficiencia se asocia a los cambios en

la señalización del FGF-23 más que en la deficiencia misma de la proteína KLOTHO.²⁴

La activación indirecta del sistema FoxO por la proteína KLOTHO, al inactivar la vía Insulina/IGF-1, confiere a las células protección contra el estrés oxidativo. Sin embargo, en los modelos animales KLOTHO, la activación permanente del sistema NF- κ B se asocia con una sobreexpresión del ligando de membrana linfocitario RANK-L responsable de la activación de osteoclastos, resorción de la matriz ósea y desarrollo de osteoporosis.²⁵ Contradictoriamente, la activación permanente del NF- κ B, responsable del desarrollo de osteoporosis en el modelo de ratones KLOTHO, activa el sistema FoxO mediante la inhibición de la vía insulina/IGF-1 lo que confiere resistencia a nivel celular contra el estrés oxidativo.²⁵

CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO DE ORIGEN INFLAMATORIO

Mortalidad

La inflamación crónica de bajo grado encontrada en el envejecimiento, así como el daño tisular que ésta condiciona, produce un incremento en la mortalidad por todas las causas en los adultos mayores.²⁶ La elevación del FNT alfa es un marcador independiente de mortalidad en personas centenarias.²⁷ Además, en individuos institucionalizados se ha observado que un incremento de esta citocina se asocia con mayor riesgo de muerte en los siguientes 13 meses. Los niveles de FNT alfa se correlacionan con los niveles de IL-6 y la elevación de este último se asocia con mayor mortalidad y discapacidad en personas ancianas.²⁸

Inmunofenotipo de riesgo

Estudios en poblaciones ancianas han evidenciado que la exposición antigénica prolongada, sobre todo a agentes virales, condicionan alteraciones en la respuesta inmune que condicionan un incremento en la morbilidad y mortalidad, independiente del estado de salud del individuo en un momento particular.⁵ Estos cambios, denominados por algunos autores como el “inmunofenotipo de riesgo”, se caracterizan por niveles bajos de células B con incremento en los niveles de células T CD8+/CD28-, pobre respuesta proliferativa de las células T, relación CD4/CD8 < 1 y seropositividad a citomegalovirus (CMV).^{29,30}

Osteoporosis

La activación crónica de los linfocitos T condiciona un incremento en las citocinas proinflamatorias (IL-6, FNT alfa) y una sobreexpresión del ligando de RANK (RANK-L) que, asociados con la disminución de las hormonas sexuales y la disminución de la producción de osteoprotegerina, incrementan la diferenciación y activación de los osteoclastos con un incremento en la apoptosis de los osteoblastos que produce una disminución en la densidad mineral ósea.³¹ El receptor RANK (que, se encuentra en la superficie de los osteoclastos) tras la estimulación del sistema NF- κ B, activa promotores nucleares encargados de la diferenciación y activación de estas células. Por el contrario, la osteoprotegerina es una proteína que evita la unión entre el receptor RANK y su ligando. Por su parte, el RANK-L (una proteína de la familia del FNT) se encuentra en la membrana de los osteoblastos y de los linfocitos T. El aumento de la IL-6 estimula la producción de la parathormona y favorece la expresión de RANK-L en los osteoblastos por lo que promueve la diferenciación y activación de los osteoclastos. Además, la disminución de estrógenos se asocia con el incremento de esta citocina. El FNT alfa promueve la reabsorción ósea además de inhibir la función osteoclástica. Finalmente, los cambios en la función de los linfocitos CD4 afectan la producción de INF gamma el cual bloquea la diferenciación osteoclástica mediada por el RANK-L.³²

Fragilidad

La inflamación crónica en el anciano condiciona un estado de vulnerabilidad corporal que se explica mediante el fenotipo de la fragilidad, el cual se define como una condición del adulto mayor que aumenta su riesgo de discapacidad y dependencia. La fragilidad representa la compleja interacción de diferentes factores biológicos, aunque también confluyen factores psicológicos, cognoscitivos y sociales.³³ En el *Cardiovascular Health Study* se observó que los pacientes ancianos frágiles presentaban niveles de proteína C reactiva más altos que aquellos ancianos no frágiles, además de presentar un estado procoagulante relacionado con niveles séricos mayores de factor VIII y dímero D.³⁴ Los niveles elevados de IL-6 en mujeres ancianas se asoció con disminución de la fuerza muscular, la velocidad de la marcha y de mayor discapacidad para las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria comparado con mujeres no frágiles.^{35,36} Además, los niveles mayores

de 2.5 pg/mL de IL-6 en una comunidad norteamericana predijo el desarrollo de discapacidad.³⁷ La seropositividad a CMV en mujeres ancianas que viven en la comunidad también se ha relacionado con la fragilidad prevalente.³⁸

La sarcopenia, definida como la pérdida de dos desviaciones estándar o más de la masa muscular en un individuo anciano comparado con los jóvenes, es un componente esencial en el desarrollo del fenotipo de fragilidad.³⁹ La pobre movilidad que presentan los pacientes institucionalizados se ha relacionado con una pobre fuerza y resistencia muscular asociadas a un incremento en los valores séricos del FNT alfa, la IL-6 y la proteína de golpe de calor (HSP) 70. Las propiedades proteolíticas y citotóxicas del FNT alfa y la IL-6 generan caquexia y desgaste muscular que condiciona la pérdida de la fuerza y la masa muscular.^{40,41}

En modelos *in vitro*, los niveles elevados de IL-6 producen la supresión de la producción del IGF-1, además de que es un predictor de la fuerza de prensión manual y del poder muscular.^{4,28} Los niveles de IL-6 elevados con niveles bajos de IGF-1 se asocian también con un incremento del riesgo de discapacidad y de muerte en mujeres ancianas, además de que los niveles de IGF-1 en hombres y mujeres ancianos se relacionan con el estado de la composición corporal y de la intensidad de pérdida de masa magra muscular con el envejecimiento.⁴²

Enfermedades neurodegenerativas

El incremento del FNT alfa es neurotóxico y condiciona la formación de placas seniles. A su vez, los niveles séricos de la citocina se han relacionado con la severidad de la enfermedad de Alzheimer. El beta amiloide, como activador del NF- κ B, promueve la producción de la sintetasa del óxido nítrico inducible (NOSi), la cual está encargada de la síntesis de radicales libres derivados del oxígeno y nitrógeno quienes generan el estado proinflamatorio que conlleva a la neurotoxicidad en la enfermedad de Alzheimer.⁴³ Además, el estímulo del NF- κ B incrementa la expresión de la proteína precursora de amiloide en la membrana de las neuronas.^{10,44}

En lo que respecta a la IL-6, no existe una correlación clara con sus niveles ya que esta citocina no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica por lo que no interfiere en el microambiente de las neuronas. Por otra parte, la sobreexpresión de IL-1 por la microglia, se asocia con la inducción de muerte neuronal y con el establecimiento de un círculo vicioso debido a la activación de la NOSi y un incre-

mento del estrés oxidativo que produce mayor activación de la microglia.⁴⁵

Diabetes mellitus

A través de la regulación disminuida del transportador de glucosa dependiente de insulina 4 (GLUT4), el FNT alfa disminuye la captura de la glucosa dependiente de insulina lo que produce una disminución en la acción de esa hormona y favorece el desarrollo de la diabetes tipo 2.⁴⁴ Los niveles del FNT alfa en adultos mayores con reciente diagnóstico de diabetes son mayores que en los controles de su misma edad. Además, se encuentran también elevados en los individuos que presentan resistencia moderada o grave a la insulina.⁴⁶

Los niveles elevados de proteína C reactiva asociados con la elevación de la IL-6 predicen el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Esto ha sido observado en mujeres adultas, con edad promedio de 53 años que fueron seguidas por cuatro años y que desarrollaron diabetes en comparación a sus controles sanos.⁴⁷ A su vez, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la presencia de niveles séricos elevados de PCR e IL-6 se han asociado con un mayor deterioro funcional.⁴⁸

Enfermedades cardiovasculares

Los niveles séricos elevados de la proteína C reactiva, IL-6 y FNT alfa se han relacionado prospectivamente con mayor incidencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y evento vascular cerebral.⁴⁹ La IL-6 se relaciona con eventos cardiovasculares mayores y con el desarrollo de un estado proinflamatorio mediado por el fibrinógeno, el factor VIII y el factor de Von Willebrand. El FNT alfa se asocia principalmente con la enfermedad coronaria y se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis temprana en individuos adultos sanos, además de asociarse con hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol de alta densidad. La proteína C reactiva produce disfunción endotelial al afectar la diferenciación y activación de las células progenitoras de endotelio y reduce la expresión de óxido nítrico. Además, los niveles elevados de la proteína C reactiva se relacionan con la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva.^{28,49}

EVIDENCIA EN CENTENARIOS

La evidencia en adultos mayores centenarios muestra que a pesar de contar con niveles elevados

de IL-6, IL18, FNT alfa e incremento de células T CD8+ específicas para CMV, así como de cursar con un estado procoagulante, aquéllos que mantienen una adecuada funcionalidad y función cognitiva presentan menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer.⁵⁰ La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico son extremadamente raros en individuos centenarios. Los individuos centenarios cuentan con un estado antiinflamatorio que permite equilibrar la balanza y prevenir el desarrollo de enfermedades asociadas a la inflamación. Estudios muestran que presentan polimorfismos en la IL-10 y en el INF gamma que se manifiestan con mayores niveles de estas citocinas, además de que se ha observado que presentan mayores niveles de cortisol y de factor transformador de crecimiento beta 1, así como niveles bajos de la proteína HSP 70.^{50,51}

INTERVENCIONES

El ejercicio físico es hasta el momento una de las posibles intervenciones útiles para evitar los efectos de la inflamación en el origen de enfermedades asociadas al envejecimiento.⁴⁴ El ejercicio promueve un estado de estrés regulado. Éste incrementa los niveles séricos de IL-6 lo cual conduce a un mayor consumo de tejido adiposo al favorecer la lipólisis para producir de forma eficiente energía durante la actividad física. Además, los incrementos en la IL-6 se relacionan con una reacción compensadora caracterizada por la producción de IL-10 y otras citocinas con funciones antagónicas al receptor de la IL-1 por lo que induce un equilibrio en la balanza de la inflamación.

Por otro lado, el tratamiento con estatinas se ha asociado con la disminución en la proteína C reactiva.^{52,53} Tras tres meses en tratamiento con pravastatina o simvastatina, se ha observado la disminución de los niveles séricos de FNT alfa y después de ocho semanas se disminuyó la expresión en monocitos del FNT alfa e IL-2.⁵⁴ Sin embargo, al momento no existe evidencia que sugiera su utilidad en la prevención de enfermedades de componente inflamatorio asociado con el envejecimiento, así como para su uso indiscriminado como prevención primaria.

Se ha intentado ver en los antioxidantes la panacea para contrarrestar los efectos del envejecimiento, ya sea de origen inflamatorio o no. Sin embargo, no existe al momento evidencia concluyente de su utilidad ya que las dosis necesarias para producir un efecto antiinflamatorio en modelos biológicos se en-

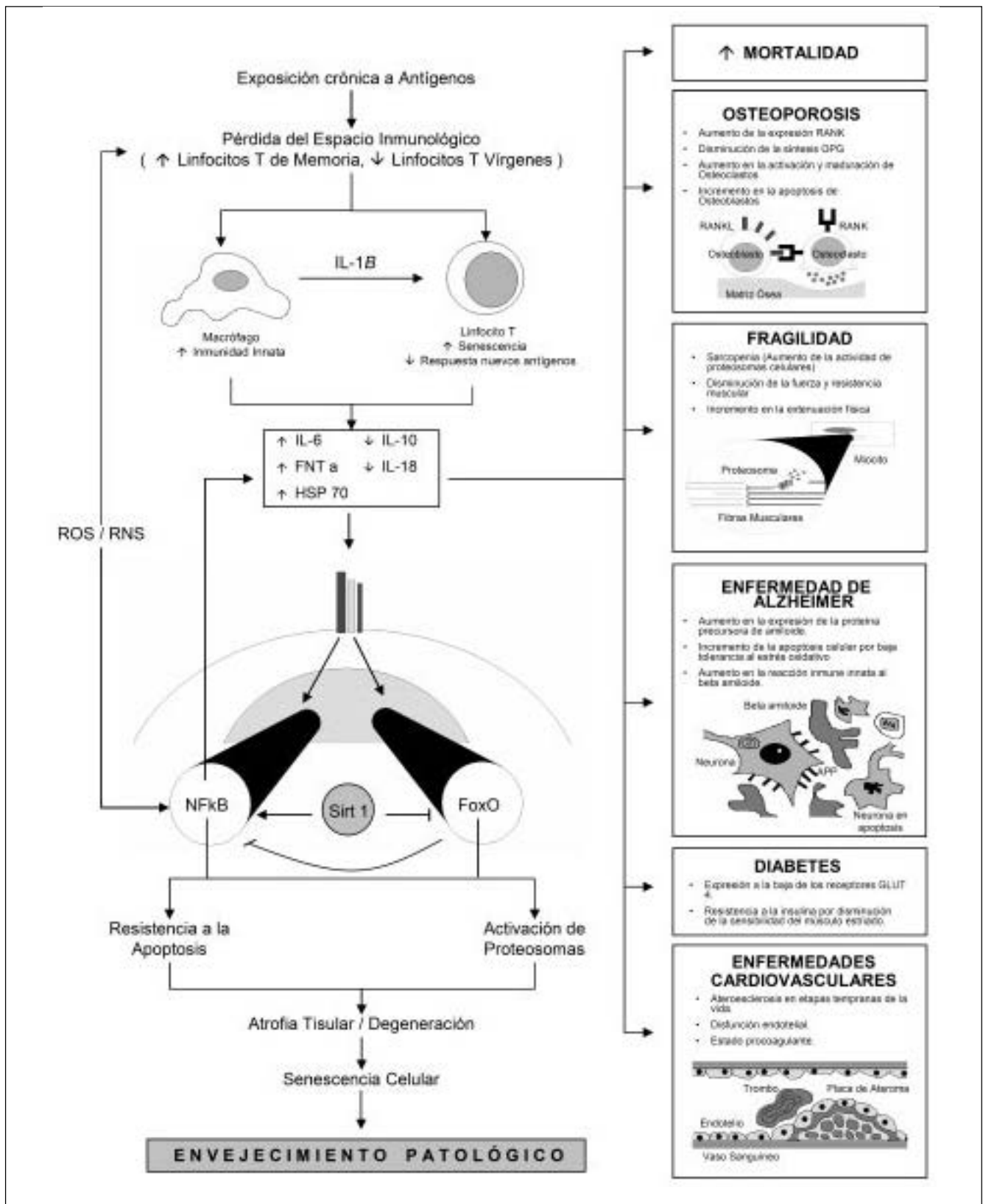


Figura 1. Esquema simplificado del envejecimiento de origen inflamatorio. (Ver el pie de figura completo en la página 335).

Figura 1. Esquema simplificado del envejecimiento de origen inflamatorio. La exposición crónica a lo largo de la vida a distintos antígenos, así como la exposición a especies reactivas de oxígeno y nitrógeno se asocian al agotamiento de la reserva inmunológica con hiperactivación de los macrófagos y disminución de los linfocitos T vírgenes y acumulo de linfocitos T efectores principalmente citotóxicos (CD8+). Los cambios en la reserva inmunológica conforman el inmunofenotipo de riesgo que se asocia con incremento de citocinas proinflamatorias (IL-6, FNT a), reactantes de fase aguda (HSP-70) y disminución de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-18). El incremento de estas sustancias proinflamatorias, a través de segundos mensajeros generados tras la activación de sus receptores de membrana específicos, activan sistemas de proteínas (NFkB y FoxO) que actúan como promotores y/o represores geonómicos responsables de la síntesis de más mediadores inflamatorios (citocinas, reactantes de fase aguda y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno) que se encuentran relacionados con los mecanismos fisiopatológicos de distintas enfermedades asociadas al envejecimiento (osteoporosis, fragilidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, diabetes) y aumento en la mortalidad. Los efectos del NFkB y FoxO a nivel celular confieren también resistencia a la apoptosis y regulan la activación de los proteosomas citoplasmáticos responsables de la degradación de las proteínas intracelulares, lo que se asocia con los mecanismos de atrofia y degeneración celular que toman a las células senescentes y favorecen el envejecimiento patológico de origen inflamatorio. **IL:** Interleucina. **FNTa:** Factor de necrosis tumoral alfa. **HSP:** Proteína de golpe de calor. **RNS:** Especies reactivas de nitrógeno. **ROS:** Especies reactivas de oxígeno. **NFkB:** Factor nuclear kappa B. **FoxO:** Forkhead box O. **Sirt:** Sirtuina. **APP:** Proteína precursora de amiloide. **OPG:** Osteoprotegerina. **RANK:** Receptor activador de NFkB. **RANKL:** Ligando del receptor activador del NFkB. **GLUT4:** Transportador de glucosa dependiente de insulina 4.

cuentran muy por arriba de las requeridas por el organismo, además de no mostrar evidencia de utilidad clínica al momento.³⁹

CONCLUSIONES

La exposición crónica a antígenos a lo largo de la vida requiere de un sistema de defensa que permita al ser humano sobrevivir, por lo menos, para lograr la reproducción de su especie. Sin embargo, ante el incremento en la expectativa de vida del hombre, el sistema inmunológico se ve expuesto a una carga antigénica por mayor tiempo, lo que condiciona en un inicio la inmunosenescencia. El agotamiento de células vírgenes y el aumento en el número de células de defensas efectoras condiciona un cambio en la química del microambiente celular producido por citocinas y otros mediadores inmunes que desarrolla el estado inflamatorio que condiciona al envejecimiento.

La clave del envejecimiento de origen inflamatorio es la forma en que converge el sistema inmunológico senescente con los distintos sistemas celulares como el NF-kB, para así producir sus efectos deletéreos por medio de reacciones que en etapas previas de la vida favorecerían la supervivencia. No obstante, en la vejez estas reacciones predisponen al desarrollo de enfermedades degenerativas que condicionan la declinación funcional del adulto mayor, así como una mayor dependencia funcional (Figura 1).

El envejecimiento de origen inflamatorio no sólo se relaciona con varias de las enfermedades que representan y representarán un reto para los médicos ante el envejecimiento de la población, sino que también muchas de las enfermedades crónicas degenerativas presentes ya previamente favorecen el desarrollo de un estado inflamatorio que requeriría un manejo agresivo para evitar sus graves consecuencias en los ancianos. De la misma manera, se

podría evitar así la producción de generaciones de individuos frágiles y dependientes que representen un alto gasto tanto económico como social. Es por ello que el conocimiento de los cambios en el sistema inmunológico del ser humano y su relación con enfermedades degenerativas es fundamental en el desarrollo de medidas que buscan asegurar un envejecimiento exitoso.

REFERENCIAS

1. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Lett* 2005; 579: 2035-9.
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: 244-54.
4. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF kB signaling is the molecular culprit of inflamm aging. *Ageing Res Rev* 2008; 7: 83-105.
5. Ginaldi L, Mengoli LP, De Martines M. *Rev Clin Gerontol* 2007; 17: 161-9.
6. Giunta S. Is inflammaging an auto[in]nate immunity subclinical syndrome? *Immun Ageing* 2006; 3: 12.
7. Delves PJ, Roitt IM. The immune system (First of two parts). *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
8. Delves PJ, Roitt IM. The immune system (Second of two parts). *N Engl J Med* 2000; 343: 108-17.
9. Chakravarti B, Abraham GN. Aging and T cell mediated immunity. *Mech Ageing Dev* 1999; 108: 183-206.
10. Boren E, Gershwin ME. Inflamm aging: autoimmunity, and the immune risk phenotype. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 401-6.
11. Pawelec G. Immunosenescence comes of age. *EMBO reports* 2007; 8: 220-3.
12. Zingarelli B. Nuclear factor kB. *Crit Care Med* 2005; 33: S414-S416.
13. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF kB signaling. *Cell* 2008; 132: 344-62.
14. Aggarwal BB. Nuclear factor kB: The enemy within. *Cancer Cell* 2004; 6: 203-08.
15. Abraham E. NF kappaB activation. *Critical Care Med* 2000; 28: N100-N104.
16. Salvioi S, Capri M, Valensin S, Ieri P, Monti D, Ottaviani E, et al. Inflamm aging, cytokines and aging: state of the art, new hypo

- theses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3161-71.
17. Salminen A, Suuronen T, Huuskonen J, Kaarniranta K. NEMO shuttle: a link between DNA damage and NF kappaB activation in progeroid syndromes? *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 367: 715-8.
 18. Burgering BM. A brief introduction to FOXOlogy. *Oncogene* 2008; 27: 2258-62.
 19. Peng SL. FoxO in the immune system. *Oncogene* 2008; 27: 2337-44.
 20. Partidge L, Brünig JC. Forkhead transcription factors and ageing. *Oncogene* 2008; 27: 2351-63.
 21. North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2 related NAD dependent protein deacetylases. *Genome Biology* 2004; 5: 1-12.
 22. Dali Youcef N, Lagouge M, Froelich S, Koehl C, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuins: The "magnificent seven", function, metabolism and longevity. *Ann Med* 2007; 39: 335-45.
 23. Salminen A, Ojala J, Huuskonen J, Kauppinen A, Suuronen T, Kaarniranta K. Interaction of aging associated signaling cascades: Inhibition of NF kappaB signaling and longevity factors FoxOs and SIRT1. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1049-58.
 24. Lanske B, Razzaque MS. Premature aging in klotho mutant mice: cause or consequence? *Ageing Res Rev* 2007; 6: 73-9.
 25. Yakamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al. Regulation of oxidative stress by the anti aging hormone klotho. *J Biol Chem* 2005; 280: 38029-34.
 26. Roubenoff R, Parise H, Payette H, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, et al. Cytokines, insulin like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003; 115: 429-35.
 27. Bruunsgaard H, Andersen Ranberg K, Hjelmberg JB, Pedersen BK, Jeune B. Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med* 2003; 115: 327-34.
 28. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 219-27.
 29. Olsson J, Wikby A, Johansson B, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age related change in peripheral blood T lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 187-201.
 30. Wikby A, Johansson B, Olsson J, Löfgren S, Nilsson BO, Ferguson F. Expansion of peripheral blood CD8 T lymphocyte subpopulations and an association with cytomegalovirus seropositivity in the elderly: the Swedish NONA immune study. *Exp Gerontol* 2002; 37: 445-53.
 31. De Martinis M, Di Benedetto MC, Mengoli LP, Ginaldi L. Senile osteoporosis: is it an immune mediated disease? *Inflamm Res* 2006; 55: 399-404.
 32. Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity & Aging* 2005; 2: 14.
 33. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A: M146-M156.
 34. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2333-41.
 35. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen Roche K, Balfour J, et al. Change in Muscle Strength Explains Accelerated Decline of Physical Function in Older Women with High Interleukin 6 Serum Levels. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1947-54.
 36. Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 864-71.
 37. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. Serum IL 6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 755-6.
 38. Schmalz HN, Fried LP, Xue QL, Walston J, Leng SX, Semba RD. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 747-54.
 39. Morley JE. Frailty. *Med Clin N Am* 2006; 90: 837-47.
 40. Bautmans I, Njemini R, Predom H, Lemper JC, Mets T. Muscle endurance in elderly nursing home residents is related to fatigue perception, mobility and circulating tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and heat shock protein 70. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 389-96.
 41. Florez H, Troen BR. Fat and inflammaging: a dual path to unfit ness in elderly people? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 558-60.
 42. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW, et al. Insulin like growth factor 1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community living men and women: The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1237-43.
 43. Akama KT, Albanese C, Pestell RG, Van Eldik LJ. Amyloid beta peptide stimulates nitric oxide production in astrocytes through an NF kappa B dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5795-800.
 44. Brüttinggaard H, Pedersen BK. Age related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003; 23: 15-39.
 45. Griffin WST. Inflammation and neurodegenerative diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 470S-474S.
 46. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor alpha and insulin sensitivity in elderly men with non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1199-202.
 47. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
 48. Figaro MK, Kritchevsky SB, Resnick HE, Shorr RI, Butler J, Shintani A, et al. Diabetes, inflammation, and functional decline in older adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition (ABC) Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2039-45.
 49. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. *Circulation* 2003; 108: 2317-22.
 50. Franceschi C, Bonafè M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 457-61.
 51. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented? *Nutrition Reviews* 2007; 65: S173-S176.
 52. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 291-3.
 53. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
 54. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399-402.

Reimpresos:

Dra. Ana Patricia Navarrete-Reyes

Clínica de Geriátría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga 15, Tlalpan,
 Col. Sección XVI
 14080, México, D.F.
 Tel.: +52 (55) 5487 0900, Ext. 2258
 Fax: +52 (55) 5655 2510
 Correo electrónico: ap.navarrete09@hotmail.com

*Recibido el 28 de mayo de 2009.
 Aceptado el 14 de agosto de 2009.*