

CAPÍTULO XI

ESTRÉS Y ENFERMEDADES DEL ADULTO MAYOR

Mauricio Ocampo, M.D

Los ancianos constituyen el grupo de la población con mayor crecimiento mundial. La proporción de personas que tienen sesenta años y más, está creciendo con mayor rapidez que cualquier otro grupo etario; en efecto, entre los años 1970 y 2025 se prevé que aumente en unos 870 millones y para el año 2025 haya un total de 1,2 billones¹. Dentro de los factores que han contribuido a esta situación se encuentran el avance tecnológico para el cuidado de la salud, la educación, las comunicaciones y las acciones de salud pública como el saneamiento ambiental. Lo anterior ha permitido la aparición del fenómeno de la transición demográfica, en el cual se presenta una disminución en la mortalidad y la natalidad, lo que conlleva incremento en el número de adultos mayores. Simultáneamente con la transición demográfica surge la transición epidemiológica, definida como el cambio en la frecuencia de las enfermedades infecciosas y el surgimiento de las enfermedades crónicas no transmisibles, siendo un factor que incide en el envejecimiento de la población².

Como resultado de lo anterior, las personas podrán tener una mayor expectativa de vida, por lo que va a ser frecuente encontrar ancianos con múltiples enfermedades crónicas que afectan los aspectos físicos, psicológicos, sociales y económicos. En consecuencia, se deteriora la funcionalidad y por esta razón necesitarán mayor atención y cuidado, que en la mayoría de las situaciones los ofrecerá la familia³.

Por otra parte, los factores psicológicos, sociales y culturales están relacionados con el bienestar, el estado de salud y la presencia de enfermedad en los ancianos. Además, es conocido que estos factores también pueden influir en el comportamiento de la enfermedad no solo en ancianos sino también en jóvenes. No obstante, vale decir que se presentan diferencias en la evolución de la enfermedad en ancianos debido a sus características particulares como son la concurrencia de múltiples enfermedades crónicas y los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, dado que puede modificar, retrasar o acelerar la presentación y el curso de la enfermedad⁴.

De otra parte, en los adultos mayores es conocido que los factores psicológicos y más específicamente el estrés psicológico puede afectar de forma adversa el curso clínico de la enfermedad, lo cual se encuentra mediado a través de cambios en la función del sistema inmunológico. Sin embargo, en algunas situaciones dicho efecto se hace difícil de diferenciar debido a que puede ser considerado como un efecto producido por el proceso de envejecimiento. Pese a esto, el estrés crónico puede incrementar la velocidad de la desregulación del sistema inmune que se produce con el envejecimiento de manera que potencia las complicaciones de la enfermedad⁵. Sin embargo, las enfermedades dependientes del envejecimiento y sus consecuencias clínicas pueden ser aun mayores por la acción sinérgica del estrés, lo cual altera de alguna manera el curso de estas enfermedades⁶. Los agentes estresores pueden ser clasificados con diferentes tipos (Cuadro 1).

Cuadro 11.1. Tipos de Agentes Estresores

Físicos	Cognoscitivos	Químicos
Trauma	Ansiedad	Toxinas ambientales
Ejercicio	Depresión	Dieta
Dolor	Miedo	Medicamentos
Infección	Crisisnormativas(muerte)	Exposición ocupacional
Hiper o hipotermia	Crisisnormativas(jubilación)	

Por el tiempo de evolución se clasifican en agudos (minutos a horas), subcrónicos (menos de un mes) y crónicos (de meses a años). De igual manera, algunos investigadores han empleado el término *euestrés* para hacer mención a una situación en la cual el estrés no causa daño ni altera la homeóstasis. Por el contrario, puede mejorar el funcionamiento de la persona.

LA RESPUESTA AL ESTRÉS

El estrés genera una serie de respuestas tanto fisiológicas como comportamentales que se encuentran coordinadas en la persona y cuyo objetivo es protegerla y restablecer su estado de equilibrio, es decir, mantener la homeostasis. Estas respuestas se hacen efectivas por medio del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (H-H-A) y por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Tanto el SNA como el eje H-H-A ofrecen una interface entre el estrés y su efecto en los diferentes sistemas orgánicos, especialmente los relacionados con la función inmunológica⁷. Las respuestas al estrés se encuentran moduladas por medio de un flujo de comunicación bidireccional entre los sistemas inmunológicos y neuroendocrinos y el cerebro. En individuos saludables este sistema de regulación bidireccional hace una retroalimentación negativa que le permite al sistema inmune y al sistema nervioso central tener un balance homeostático, de manera contraria un cambio en la regulación puede llevar a una sobrestimulación del sistema inmune e incrementar la susceptibilidad a enfermar. Dicho de otro modo, la respuesta no se encuentra aislada dado que interacciona de manera integrada en el organismo, su forma de comunicación es a través de hormonas, neuropéptidos y citocinas las cuales son producidas por los leucocitos, neuronas o células endocrinas, estos mediadores neuroendocrinos alcanzan a las células del sistema inmune en la circulación periférica y en los órganos linfoides. Tanto linfocitos como los monocitos expresan receptores para varias hormonas de estrés que incluyen Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), Hormona Adreno-Corticotrópica (ACTH), cortisol, adrenalina y la noradrenalina⁸. De igual manera, hay evidencia que indica que el cerebro regula la función inmune por medio de eferentes autonómicos y vías neuroendocrinas, a su vez hay un sinnúmero de vías aferentes por medio de las cuales el sistema inmune modula la función cerebral (Figura 11.1).

Por lo anterior es razonable inferir que las hormonas neuroendocrinas liberadas durante un evento estresante pueden alterar la función inmune y por lo tanto ocasionar modificaciones en el curso de la enfermedad. El eje H-H-A es clave para la homeostasis del sistema inmune y su desregulación se ha asociado con varias enfermedades que son mediadas de manera inmunológica. Por ejemplo, la sobreactivación crónica del eje H-H-A que ocurre durante el estrés puede afectar la susceptibilidad y gravedad para

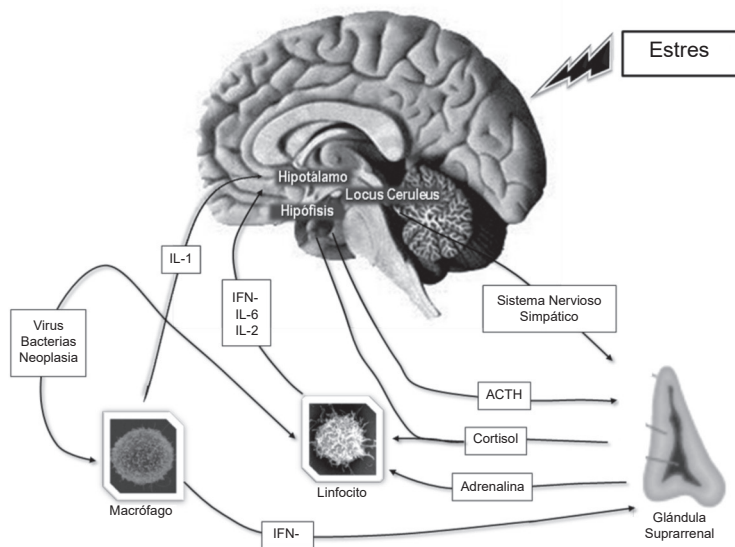


Figura 11.1. Representación esquemática de las interacciones entre el sistema inmune y el neuroendocrino. Modificado de Guidi L. *et al.* (referencia 5)

diversas infecciones debido a que los glucocorticoides tienen un efecto inmunosupresor. A diferencia, cuando la respuesta del eje se encuentra disminuida, esta situación se asocia a un incremento en la susceptibilidad para desarrollar enfermedades autoinmunes.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA INMUNE ASOCIADOS CON LA EDAD

Las respuestas inflamatorias se encuentran moduladas por medio de un flujo de comunicación bidireccional entre los sistemas inmunológicos y neuroendocrinos y el cerebro. En individuos saludables, este sistema de regulación bidireccional hace una retroalimentación negativa que permite que el sistema inmune y el sistema nervioso central tengan un balance homeostático, de manera contraria un cambio en la regulación de dichos sistemas puede llevar a una sobreestimulación del sistema inmune e incrementar la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, prácticas como la relajación y la meditación pueden permitir regularizar dicho balance homeostático.

Los principales mecanismos que han sido descritos como responsables para la declinación en la respuesta inmune durante el envejecimiento son explicados por los cambios que ocurren en la inmunidad celular y en la inmunidad humoral (Cuadro 11.2)⁹.

Cuadro 11.2. Cambios del sistema inmunológico asociados con el envejecimiento

Inmunidad celular	Inmunidad humoral	Otros cambios
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el número de linfocitos T supresores • Disminución en el número de linfocitos T ayudadores • Disminución en la expresión de factores linfocitarios de crecimiento • Disminución en la expresión de receptores linfocitarios específicos 	<ul style="list-style-type: none"> • No se afecta el número total de linfocitos B • Aumento en la respuesta policlonal frente a diversos mitógenos • Disminución en las respuestas específicas de antígeno • Defecto intrínseco de la maduración de linfocitos B • Aumento en la frecuencia de síntesis de autoanticuerpos 	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto sobre el sistema inmune de factores extrínsecos (dieta, fármacos, ejercicio) • Aumento en la expresión de CD95 con la edad • Disminución de citocinas TH1/aumento de citocinas Th2 • Alteraciones en la apoptosis de los polimorfos nucleares • Aumento en los valores séricos de IgG, IgM e IgA • Atrofia tímica progresiva

Inmunidad celular

Cada vez hay mayores evidencias obtenidas en modelos experimentales murinos de la presencia de un cierto grado de pérdida en la función de las células T, un incremento en la carga de células nulas (linfocitos no B no T) y una probable disminución de las células existentes en fases G1 o fase S quedan limitadas para sus funciones inmunes.

Al mismo tiempo, con la involución del timo presente desde la etapa infantil y su continuación a lo largo de la vida para producir y regular las células T, la cual se acentúa a los cincuenta años y es máxima a los sesenta años, puede influir para generar estados futuros de inmunosupresión o desregulación inmune en individuos susceptibles y predispuestos. De manera que se pierde la capacidad para generar respuesta inmunológica ante nuevos microorganismos, sin embargo es importante considerar que los adultos mayores tienen una gran cantidad de células T de memoria, las cuales fueron entrenadas en el pasado para responder a un patógeno en particular¹⁰.

De otra parte, aunque no existen cambios de importancia en el recuento total de leucocitos con la edad, se ha descrito que su número puede disminuir tres años antes de la muerte, de hecho se ha documentado un considerable aumento de la expresión de la molécula relacionada con la apoptosis CD95+/CD28 y del número total de linfocitos CD16+ en indivi-

duos sanos con más de 85 años de edad, en comparación con las muestras obtenidas en individuos de diferentes edades.

Inmunidad humoral

Las principales modificaciones en la inmunidad humoral presentes con el envejecimiento son¹⁰ :

- Alteración en la función de los linfocitos B a pesar de que su número permanece sin cambios.
- Una mayor respuesta policlonal frente a diversos mitógenos.
- Menores respuestas específicas del antígeno, de ahí que se tenga una capacidad reducida para síntesis de anticuerpos después de dicho estímulo.
- Defecto intrínseco en la maduración de los linfocitos B.
- Mayor frecuencia en la síntesis de anticuerpos.

EL ENVEJECIMIENTO Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El proceso de envejecimiento puede ser explicado mediante dos fenómenos: los procesos considerados primarios, que son aquellos inherentes a la especie y que tienen lugar en individuos como parte del crecimiento, y los procesos secundarios, relacionados con la acción de agentes externos, tanto alimenticios como infecciosos o ambientales, estos últimos son susceptibles de ser modificados o eliminados.

En cuanto al envejecimiento del sistema inmunológico del ser humano, como en los seres vivos, sufre cambios morfológicos y fisiológicos que se presentan a lo largo de su existencia. Se ha comprobado que las respuestas inmunes, tanto celulares como humorales, tienden a ser más efectivas durante la pubertad y en las etapas iniciales de la adultez y declinando en forma insidiosa con el envejecimiento. Dicho proceso se conoce como senescencia inmunológica o inmunosenescencia, el cual influye en el aumento de la morbilidad y mortalidad observado en los adultos mayores.

La inmunosenescencia es un estado en el cual hay una desregulación en la función inmune que produce cambios que incluyen involución del timo, alteración en la respuesta humoral, disminución de la respuesta mediada por células, entre otras. Las consecuencias clínicas de la inmunosenescencia incluyen incremento en la susceptibilidad a infecciones, a neoplasias y a enfermedades autoinmunes¹¹.

De igual manera, con el envejecimiento se presentan cambios del sistema endocrino lo que se ha denominado endocrinosenescencia. Esto

hace referencia a un cambio en la secreción de varias hormonas, por un lado se observa una disminución en la secreción de hormonas como la del crecimiento, testosterona, progesterona, y por otro un incremento de las hormonas secretadas por las glándulas adrenales. Lo anterior pone en evidencia que durante el envejecimiento ocurre una activación significativa del eje H-H-A. Este eje, como se mencionó de forma previa, permite realizar una integración de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso. Su activación lleva a un incremento en la producción de glucocorticoides y catecolaminas que modulan las diferentes respuestas inmunes. Las modificaciones del eje durante el envejecimiento incluyen un incremento en su actividad basal, mayor respuesta al estímulo y resistencia a la supresión del estrés. Este cambio ocurre por algunas modificaciones en las vías centrales que regulan dicho eje, y que son producidas por una pérdida neuronal en particular en el hipotálamo e hipocampo, y a una disminución y disfunción de los receptores que regulan la secreción adrenocortical. Por consiguiente, la degeneración del hipocampo puede ser la responsable para que exista una baja sensibilidad al cortisol y por esta razón haya una hiperactivación del eje durante el envejecimiento¹².

ESTADO PROINFLAMATORIO DEL ENVEJECIMIENTO

Una de las consecuencias del proceso de envejecimiento es la disminución en la capacidad para responder a una variedad de agentes estresores, lo que sumado a la hiperactivación inmunológica produce un estado proinflamatorio conocido como la inflamación del envejecimiento (*inflammaging*). Esta es una de las principales características del envejecimiento, favorecida por una carga antigénica y estrés continuos.

El término *inflammaging* fue utilizado por primera vez por Claudio Franceschi para explicar que el proceso de envejecimiento está acompañado de una desregulación crónica de bajo grado en la respuesta inflamatoria. Dicho fenómeno comparte características comunes en su fisiología con diferentes enfermedades que son frecuentes en los adultos mayores. Por otra parte, algunos investigadores proponen que el proceso del envejecimiento está íntimamente ligado a mecanismos ontogénicamente asociados a procesos proinflamatorios cuyo objetivo ha sido responder de forma exitosa ante un evento estresante como son las infecciones o promueven la cicatrización y la reparación de heridas de manera efectiva; sin embargo,

estas respuestas se pueden perpetuar como resultado del fenómeno de la inmunosenescencia¹³.

Por otro lado, el fenómeno conocido como *inflammaging* tiene características importantes que permiten definirlo e individualizarlo como tal. Es un proceso de bajo grado, generalmente controlado, suele ser asintomático, crónico, y sistémico. El escenario fisiológico que caracteriza al *inflammaging* corresponde a una respuesta altamente compleja que ocurre frente a estímulos que promueven la inflamación, generalmente ambientales, con activación celular que induce la presencia de una gran corriente de citocinas, especialmente el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), esto genera la producción de radicales libres oxígeno, lo que lleva a muerte celular y la perpetuación de un ciclo inflamatorio que se acumula a lo largo del tiempo¹⁴.

En cuanto a la IL-6 sus niveles plasmáticos se encuentran bajos o indetectables en personas jóvenes pero empiezan a incrementarse de forma progresiva en personas saludables entre los 50-60 años. De acuerdo con lo anterior, el estímulo periférico de linfocitos sanguíneos en personas ancianas produce elevados niveles de IL-6 en comparación con personas jóvenes. Por consiguiente se presenta un incremento asociado con la edad en los niveles plasmáticos de la IL-6, lo cual se supondría que fuera solo esperado para ancianos que tienen un envejecimiento patológico y no para los que tienen un tipo de envejecimiento exitoso¹⁴. En contraste, de forma paradójica, dicho incremento continúa con el pasar de la edad hasta los límites extremos de la longevidad humana, de hecho niveles elevados de dicha interleucina se encuentran en un porcentaje importante de ancianos centenarios que gozan de buena salud. De igual manera, en estas personas otras proteínas, de fase aguda como la proteína C reactiva la cual es producida por el hígado por estímulo de la IL-6, lipoproteína A, fibrinógeno y otros factores de coagulación se encuentran también elevadas. No obstante, niveles altos de IL-6 han sido hallados como predictores importantes para morbilidad y mortalidad en ancianos.

Lo anterior puede tomarse como un contrasentido, puesto que el incremento de la IL-6 puede considerarse asociado con la edad y por ello como una consecuencia de la adaptación exitosa a un sinnúmero de situaciones de estrés que incluyen infecciones, enfermedades y traumatismos que han ocurrido durante la existencia¹⁵. Este proceso ocurre de manera continua

INCREMENTO EN:

- Factores de coagulación
- Homocisteína
- IL-6
- Citoquinas proinflamatorias
- Proteínas de fase aguda
- Hormonas del estrés
- Especies reactivas de oxígeno
- Lipoproteína a



ESTADO
PROINFLAMATORIO EN
ANCIANOS SALUDABLES
Y CENTENARIOS

Figura 11.2. La paradoja del estado proinflamatorio en centenarios saludables. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

y la inflamación del envejecimiento de los centenarios alcanza niveles cercanos al umbral de la morbilidad y la mortalidad (Figura 11.2).

Con respecto a la génesis del *inflammaging*, lo que se conoce en la actualidad es que dicho fenómeno es desencadenado por todos los elementos que pertenecen a la inmunidad innata, donde el fagocito mononuclear juega un papel importante al desencadenar otros mecanismos que terminan en la activación del factor nuclear Kappa B y con la síntesis de citocinas que intervienen en la inflamación y otros mecanismos de autoinmunidad.

En particular, el factor nuclear Kappa B tiene una íntima relación con factores promotores de la expresión de los genes del interferón, FNT, IL-1 y IL-6. El factor Kappa B, la actividad de las especies reactivas de oxígeno y su propia síntesis, las células inflamatorias y sus productos humorales, están interrelacionados. A su vez, el envejecimiento se caracteriza por la presencia de un gran estrés oxidativo, esta es una de las causas que inducen la síntesis del factor Kappa B, razón por la cual los niveles del factor Kappa B se encuentran elevados en la vejez y se correlacionan directamente con la edad, con la fragilidad, la sarcopenia, las enfermedades cancerígenas, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, viéndose implicados directamente en su fisiopatología¹⁶.

Datos recientes han permitido evidenciar que el envejecimiento es el resultado de un estrés crónico en el cual el macrófago es una de las principales células blanco para este proceso. La hipótesis sugiere la existencia de una relación directa entre la edad y la activación de esta célula, la cual es la responsable del estado inflamatorio subclínico crónico en el anciano¹². Este fenómeno es solo una parte del espectro total de los cambios característicos de la inmunosenescencia, lo que demuestra que dicha célula no es la única involucrada en el proceso del envejecimiento (Figura 11.3).

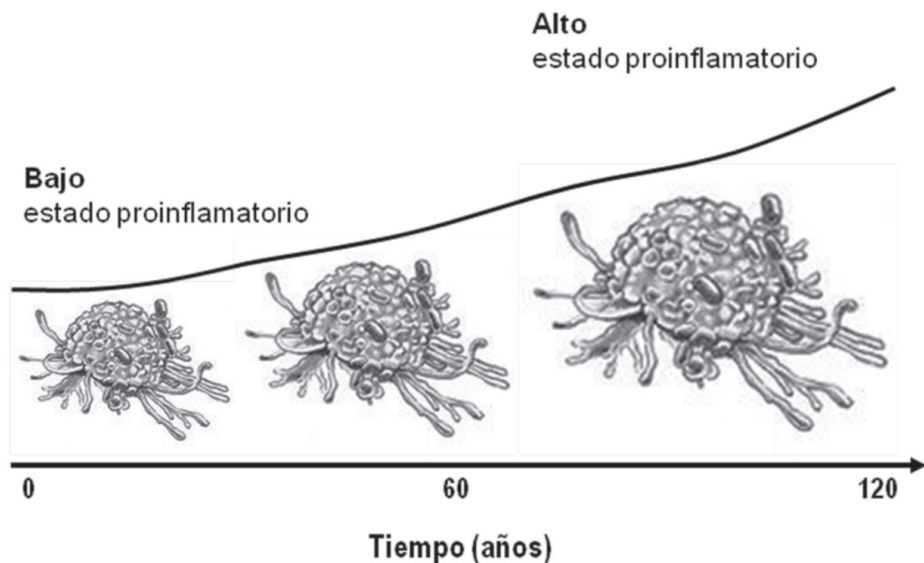


Figura 11.3. El fenómeno del inflammaging como consecuencia del envejecimiento del macrófago. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

Asímismo, la actividad de los linfocitos se ve alterada con el fenómeno de la inmunosenescencia en el sentido de que no pueden escapar a la influencia del estrés antigénico crónico, lo cual produce efectos como expansión de las células de memoria, disminución en las células naíve (células indiferenciadas), disminución en el repertorio de las células T y a una disminución global del espacio inmunológico.

INMUNOSENESCENCIA Y ESTADO INFLAMATORIO

La inmunosenescencia, en los ancianos, está marcada por muchas alteraciones en la inmunidad natural y adquirida. Se ha descrito y se ha caracterizado como un fenómeno deletéreo y como la base fisiológica del estado inflamatorio (*inflammaging*). Es un proceso complejo que implica cambios de organización y de desarrollo no regulados y múltiples, más que una declinación unidireccional y simple de la función inmunológica¹⁷.

Observaciones recientes indican que el estado inflamatorio (*inflammaging*) y la inmunosenescencia no están acompañados por una declinación inevitable y progresiva de la función inmune, pero sí que son el resultado de la remodelación fisiológica característica de la vejez, en donde unas funciones se reducen mientras que otras siguen sin cambios o incluso se aumentan (Cuadro 11.3).

Estos cambios relacionados con la edad en el sistema inmune están implicados directa o indirectamente en la susceptibilidad de los ancianos y

Cuadro 11.3. Características de la inmunosenescencia

- Atrofia del timo.
- Disminución en el tamaño.
- Disminución en la celularidad.
- Falta de organización morfológica.
- Disminución en la producción de células nuevas en médula ósea.
- Disminución en la respuesta a vacunas.
- Reducción en la formación y reacción de centros germinales en nódulos de ganglios linfáticos donde proliferan células B.
- Disminución en la vigilancia realizada por linfocitos T y células asesinas naturales

Cuadro 11.4. Principales enfermedades asociadas con la inmunosenescencia

- Incremento en la incidencia de neoplasias.
- Incremento en la incidencia de enfermedades infecciosas causadas por:
 - Escherichia coli
 - Streptococcus pneumoniae
 - Mycobacterium tuberculosis
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Herpes virus
 - Gastroenteritis, bronquitis e influenza
- Reparación de enfermedades virales latentes (herpes zóster)
- Enfermedades autoinmunes y reacciones inflamatorias como Artritis, Diabetes, Osteoporosis, Demencia

muchas de las enfermedades como las autoinmunes, el cáncer, las infecciosas y la pobre respuesta a las vacunas (Cuadro 11.4).

RELACIÓN ENTRE LOS ASPECTOS GENÉTICOS Y AMBIENTALES Y EL ESTADO INFLAMATORIO

La capacidad del individuo para enfrentarse y adaptarse al estrés es un fenómeno complejo donde los factores genéticos cumplen un papel importante. Desde este punto de vista las personas se pueden dividir en robustas y frágiles, según la combinación de variantes genéticas, de la misma manera la frecuencia para alcanzar el umbral de un estado proinflamatorio para presentar una condición de enfermedad o discapacidad también está influida por factores genéticos. Es decir, la frecuencia para que cada individuo alcance el umbral del estado proinflamatorio puede variar según sus circunstancias genéticas y las características y efectos

de los diferentes estresores a los cuales han sido expuestos. Los agentes estresores juegan un papel clave para prolongar la longevidad, al incrementar, potenciar o inducir la eficiencia de los mecanismos antiestrés. La interacción de factores ambientales, en asocio con los genéticos, puede llevar a una disminución en la longevidad y la capacidad de modular la velocidad del envejecimiento ante el estrés¹⁸.

El cambio progresivo de envejecimiento exitoso al patológico al asumir que el estado proinflamatorio es una condición fisiológica es presentado en la Figura 11.4. Es importante señalar, como mencionó Metchnikoff,

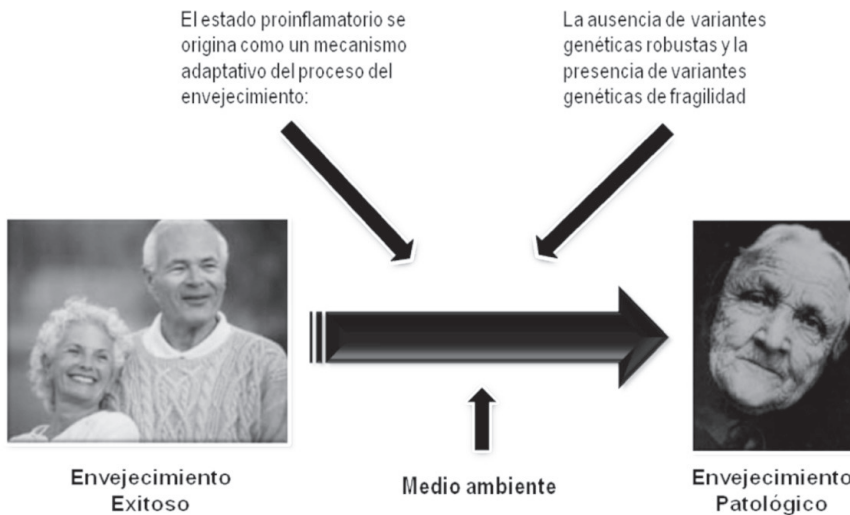


Figura 11.4. Hipótesis del fenómeno del inflammaging. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

que la inflamación es un fenómeno evolucionario positivo que permite al organismo reaccionar y neutralizar daños de agentes exógenos.

De otra parte el estímulo inflamatorio persistente puede representar un factor que favorezca la susceptibilidad para enfermar. También con la edad hay aparición de enfermedades y deterioro funcional asociados que hacen palpable en el individuo que las padece las diferencias en las variantes genéticas de fragilidad en contraposición con un estado genético robusto, es decir, sin fragilidad y sin discapacidad. El desarrollo de la mayoría de enfermedades dependientes de la edad tiene dos tipos de componentes: los genéticos y los factores ambientales. El primer componente se refiere a la posible herencia de los mecanismos responsables del fenómeno inflamatorio, mientras que el segundo hace referencia a los genes que confieren robustez o fragilidad. En consecuencia, se puede afirmar que si el individuo tiene de forma concomitante un estado inflamatorio más la presencia de variantes genéticas de fragilidad o ausencia de genes robustos, ello puede explicar de

cierto modo por qué algunos individuos son más proclives a ciertos tipos de enfermedades propias de la edad como la demencia tipo Alzheimer, la diabetes mellitus o la hipertensión sistólica aislada⁶.

ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS

Como se describió anteriormente, los agentes estresores tienen características y acciones muy diversas e incluyen diferentes agentes físicos (radiación ultravioleta y gama, calor), agentes químicos (componentes del organismo y productos del metabolismo como radicales libres) y agentes biológicos (virus, bacterias).

Hay un número de vías moleculares que se han desarrollado a través del tiempo y que explican la capacidad que tiene un ser vivo para resistir la acción de un agente estresor; esta capacidad de respuesta puede explicar en parte la longevidad. Dichos mecanismos se considera que son similares, tanto en organismos unicelulares como en multicelulares. En cuanto a los mecanismos de defensa conservados por el organismo para hacer frente a los efectos del estrés se encuentran: enzimas que reparan el ADN y las polimerasas, agentes antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa), proteínas del golpe de calor y el sistema inmune, entre otros¹⁸.

De otra parte, el sistema de defensa contra los agentes estresores actúa de forma coordinada, en red, y controlado por mediación genética. La actividad ejercida por cada mecanismo específico contribuye a la longevidad del individuo; sin embargo, la capacidad para alcanzar los extremos de la vida en un estado adecuado depende de la acción óptima de dichos mecanismos, los cuales permiten una función apropiada y eficiente como lo es la replicación del ADN, regulación genética, plegamiento de proteínas y producción de energía.

A su vez, los mecanismos que se han desarrollado a través del tiempo para anteponerse a los efectos del estrés se han convertido en los factores claves que se hallan involucrados y que pueden explicar, de cierta manera, el proceso del envejecimiento. De hecho, la capacidad que tiene el organismo de resistencia frente al estrés es la que le ha permitido sobrevivir en el tiempo, por esta razón se hace mención a que la resistencia al estrés es similar a la capacidad de sobrevida (resistencia al estrés-capacidad de sobrevida). Un ejemplo de lo anterior es el desarrollo de funciones especializadas como son la quimiotaxis y la fagocitosis, necesarias para

la defensa del organismo. Estas funciones son exhibidas por algunas células como los leucocitos, que son los responsables de combatir y reparar los efectos de diversos agentes estresores¹⁹.

Una célula clave en el proceso de la respuesta al estrés es el macrófago (Figura 11.5). Ésta es una célula con actividad fagocítica que puede ser estimulada o activada por productos bacterianos, neuropéptidos, neurohormonas, citocinas y por otros agentes estresores, y que a su vez, como respuesta, puede liberar una gran cantidad de citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, aminas biológicas, neuropéptidos y hormonas. El macrófago se convierte así en una célula que no solo juega un papel central en los

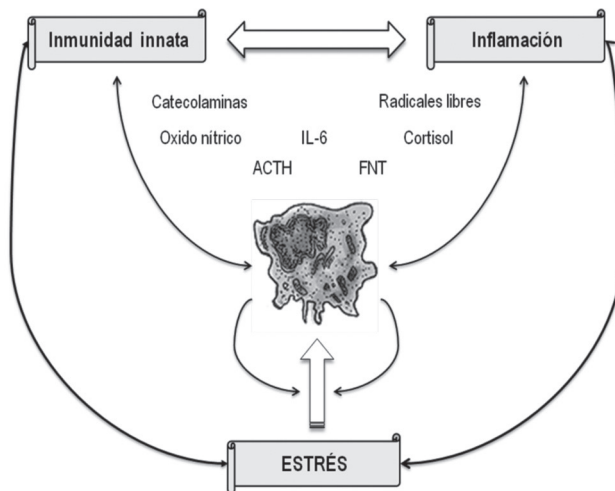


Figura 11.5. Papel central del macrófago. Modificado de Franceschi *et al.* (referencia 12).

fenómenos inflamatorios e inmunitarios, sino también en la respuesta al estrés.

Retomando lo anterior, desde los invertebrados hasta los humanos la respuesta celular a un número de estresores se ha mantenido e involucra una variedad de mediadores que se han conservado con el pasar del tiempo. No obstante, el sistema inmunológico ha alcanzado un alto grado de desarrollo en los mamíferos, de ahí que se considera que este sistema es el resultado de la selección natural que le permite al individuo ser capaz de responder a los cambios ambientales y agentes estresores. Desde esta perspectiva, muchas de las características biológicas y moleculares del envejecimiento

pueden ser consideradas como el resultado de la capacidad adaptativa del organismo.

ESTRÉS PSICOSOCIAL Y FUNCIÓN INMUNE

La evidencia indica que dicha relación se encuentra asociada con factores psicológicos como son los estados afectivos de depresión y ansiedad y el estrés psicosocial, que a su vez pueden afectar de forma significativa la fisiología humana y contribuir a desenlaces adversos en salud²⁰.

Por otra parte, respecto al impacto psicológico del estrés sobre la función inmune, ha sido objeto de múltiples investigaciones. Este punto es cuestionable, en particular en adultos mayores, donde se han utilizado diversos modelos para explicar dicho fenómeno como son situaciones de duelo, disfunción conyugal, sobrecarga para el cuidado y estados como son el padecer una enfermedad crónica o cáncer²¹. Lo anterior ha permitido estudiar el efecto que tiene el estrés crónico sobre la función inmune, y mostrar que el estrés va asociado a una supresión en la actividad de las células asesinas naturales y a una disminución en la proliferación de linfocitos.

En cuanto al proceso del envejecimiento se considera que representa la etapa final del ciclo vital humano, en el cual se presentan diversos cambios tanto psicológicos como sociales en los que se puede generar estrés tanto psicológico como social. Diversos cambios en el comportamiento que ocurren de manera normal después de los 65 años pueden generar modificaciones en el estilo de vida y en los roles del anciano, como en el caso del retiro laboral, la cual es una situación que representa un cambio esperado, es decir, una crisis normativa que puede ocasionar un impacto psicológico, social y económico estresantes debido en parte a la disminución en los ingresos económicos⁴.

De igual manera, el envejecimiento es una etapa donde se presentan diversas pérdidas como la muerte de la pareja, amigos y familiares, además del retiro laboral, situaciones que en la mayoría de las circunstancias no son previstas, es decir, son crisis no normativas que pueden llevar al aislamiento, pérdida del soporte social e institucionalización en hogares geriátricos. Las condiciones anteriores requieren de todo un proceso de adaptación en el cual las personas ancianas pueden ser menos rápidas y efectivas. Todos estos cambios psicosociales suelen generar estrés psicológico cuya manifestación depende de las características de la personalidad, de experiencias vitales previas y de la intensidad del estrés, situaciones que

pueden ser percibidas como inmanejables y llevar en algunos casos a trastornos afectivos²². Una de las explicaciones que se han propuesto para explicar dicho fenómeno es a través de la activación del eje hipotálamo–hipófisis adrenal que produce cambios en el sistema nervioso periférico, en el apetito y en los ciclos circadianos como el estado de vigilia y sueño. Las respuestas adaptativas al estrés tienden a mantener la homeostasis y esto muestra qué tan inmunocompetente es el organismo.

De otro modo, con respecto a los cambios psicológicos y sociales que ocurren durante la vejez, estos pueden contribuir al desarrollo de trastornos psiquiátricos. Tal es el caso del estrés emocional y la depresión que llevan a perturbaciones de la función psiconeuroinmunoendocrina, que puede potenciarse debido a los efectos de la inmunosenescencia. Los mecanismos propuestos para el efecto de la depresión sobre el funcionamiento de la persona se han enfocado hacia los cambios comportamentales como en el patrón de sueño-vigilia, nutrición, actividad física, tabaquismo e ingesta de alcohol, no obstante, el papel del estrés es complejo, especialmente cuando se evalúa su acción sobre la función inmune²³. De igual manera, los efectos de la depresión sobre la función inmune han mostrado que hay una disminución en la proliferación de linfocitos y en la actividad de células naturales asesinas con actividad citotóxica, a pesar de que estos cambios también pueden encontrarse de igual manera por efectos de la inmunosenescencia. Cuando se estudian trastornos afectivos en la población anciana deben considerarse los efectos de la inmunosenescencia, así como los diferentes agentes estresores.

Por otra parte, el duelo es otro de los modelos explicativos para estudiar la relación entre estrés y función inmune. Esta situación en ancianos se constituye en la mayoría de las situaciones en crisis no normativas, su impacto en asocio con la baja reserva homeostática, producto del proceso del envejecimiento, puede afectar el funcionamiento del sistema inmune. Un ejemplo que se puede retomar es la muerte del cónyuge, en el cual se ha encontrado que puede alterar la inmunidad celular, la actividad mitogénica ante estímulos, la actividad de las células asesinas naturales y el número de la población de leucocitos, esta respuesta puede persistir hasta seis meses después del evento.

IMPPLICACIONES CLÍNICAS

Al evaluar de manera puntual la relación entre el estrés y el envejecimiento, estos dos fenómenos comparten características similares que son explicadas por la mediación que hace el sistema inmunológico. Además, es conocido que la función inmune declina con la edad; sin embargo, este cambio no explica del todo el estado de vulnerabilidad en la cual se encuentra un anciano ante un agente estresor, por consiguiente existen otros

Cuadro 11.5. Causas de inmunodeficiencia en adultos mayores

• Inmunosenescencia
• Enfermedad crónica (comorbilidad)
• Medicamentos
• Depresión
• Desnutrición
• Sedentarismo

factores que en asocio con la inmunosenescencia favorecen el desarrollo de eventos adversos en salud (Cuadro 11.5)²⁴. Tal es el caso de la neumonía, que aunque es una patología que genera poca morbilidad y mortalidad en adultos jóvenes, no lo es en adultos mayores, constituyéndose en una de las principales causas de muerte en mayores de 75 años.

De otra parte, una observación clínica frecuente es la relación adversa que existe entre un agente estresor y la presencia de enfermedad. A pesar de los efectos conocidos del estrés sobre la salud ha habido dificultad para demostrarlo, por lo complejo que resulta el evaluar los niveles de estrés, el gran número de variables potencialmente de confusión y la baja incidencia de enfermedad en los estudios poblacionales; no obstante, varias investigaciones han demostrado una interacción significativa entre el estrés psicológico y la salud. Lo anterior aplica en particular para enfermedades que tienen mediación inmunológica como infecciones, asma, condiciones reumatológicas, cáncer y el proceso del envejecimiento.

Muchos de los cambios específicos en la función inmune observados en personas con estrés psicológico son similares a los cambios presentados durante el envejecimiento, por ejemplo se ve una disminución en la función de las células involucradas en la inmunidad innata (células asesinas naturales) y los linfocitos, lo cual se presenta tanto en personas expuestas

a estrés agudo crónico como en ancianos. De igual manera, los cambios celulares inherentes al envejecimiento como la disminución en el tamaño y función del telómero, han sido observados también en individuos sometidos a estrés crónico. Otros fenómenos que han mostrado ser similares en ambas situaciones son el aumento en los marcadores de inflamación, la falta de respuesta a las vacunas, una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos y disminución en la velocidad para cicatrizar heridas. Desde esta perspectiva, el estrés psicológico en particular puede simular en algunas situaciones el proceso del envejecimiento, y de la misma forma acelerarlo. Todo lo anterior se encuentra mediado a través del sistema inmunológico²⁵.

No obstante, de manera paradójica, una baja carga de estrés crónico es necesaria para un adecuado funcionamiento, como es el caso de los centenarios que a pesar del proceso de envejecimiento pueden llegar sin presentar un deterioro funcional marcado, aunque muestran elevación en los marcadores de inflamación. Lo anterior constituye una situación contradictoria. Sin embargo, si se mira la resistencia al estrés como capacidad de sobrevida, los centenarios pueden ser considerados como un producto de su capacidad para haber resistido al estrés crónico, aunque para hacerle frente el organismo debe de pagar un costo, lo cual puede ser reflejado en los marcadores bioquímicos de inflamación¹⁵.

El estrés puede disminuir de forma significativa la tolerancia física y mental de la persona y por consiguiente favorecer la progresión de una enfermedad ya existente, o ser un coadyuvante para que se desarrolle; por ende, el control y la supresión del estrés son importantes para mejorar la calidad de vida y prevenir enfermedades. Para citar un caso, se ha encontrado una estrecha relación entre estrés psicosocial, depresión y desenlaces adversos en salud. Por ejemplo, la depresión se ha asociado con deterioro funcional en personas con enfermedad coronaria, a su vez los trastornos afectivos son prevalentes en personas con estos padecimientos y también se ha hallado un aumento en la frecuencia de muerte en dichas personas; de hecho al comparar personas que padecen enfermedad coronaria con depresión y sin ella, los que sufren este trastorno afectivo tienen un 84% mayor riesgo de muerte cardíaca entre cinco y diez años posteriores, comparado con los que no la presentan.

Otro ejemplo válido para mencionar es la alteración en la respuesta inmune en los cuidadores de ancianos con demencia, que en la mayoría de los casos son sus propios cónyuges. Los cuidadores son personas

socialmente aisladas, con situaciones de sobrecarga emocional, financiera, física y que experimentan altos niveles de depresión y ansiedad. De hecho la atención de un anciano con demencia y que es dependiente puede generar lo que se conoce como el síndrome de sobrecarga para el cuidador, el cual es un concepto de dimensiones múltiples donde aparecen el estrés, los sentimientos negativos o las dificultades que originan el cuidado de un anciano, e incluye aspectos de la salud física, emocionales, sociales y financieros^{3,26}. Aquí es importante mencionar que el estrés crónico al que se hallan expuestas estas personas puede llevar a alterar su función inmunológica, lo cual se ve reflejado en una menor actividad de las células asesinas naturales, mayor probabilidad para desarrollar procesos infecciosos como influenza y neumonía, y una menor respuesta a la protección generada por vacunas.

Para concluir, el tener una mejor comprensión de cómo el estrés y su interacción con la psiconeuroinmunoendocrinología pueden alterar el estado de salud en los adultos mayores se convierte en un punto importante puesto que permitirá ayudar a definir nuevas estrategias terapéuticas para modular la inmunosenescencia y promover un envejecimiento saludable por medio de acciones preventivas tales como cambios en los estilos de vida para así tener un mejor estado de salud y calidad de vida para este grupo poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Salud de las personas de edad. Envejecimiento y salud: un cambio de paradigma. Washington: OPS; 1998. CSP25/12.
2. Guralnik JM, Ferrucci L. Demography and epidemiology. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti M (eds). Principles of geriatric medicine and gerontology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2003. p. 53-75.
3. Ocampo JM, Herrera JA, Torres P, Rodríguez JA, Lobo L, García CA. Sobrecarga asociada con el cuidado de ancianos dependientes. Colomb Med 2007; 38: 40-6.
4. Ocampo JM, Londoño I. Ciclo vital individual: vejez. Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr 2007; 21: 1072-84.
5. Tsutsumi A. Psychosocial factors and health: community and workplace study. J Epidemiol 2005; 15: 65-9.
6. Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP et al. Inflammatory networks in ageing, age related diseases and longevity. Mech Ageing Dev 2007; 128: 83-91.

7. Chrousos G.P. The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated Inflammation. *N. Engl. J. Med* 1995; 332: 1351–1362.
8. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 307–338.
9. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 687–99.
10. Licastro F, Candore G, Lio D et al. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing* 2005; 2: 8–22.
11. Franceschi C, Valensin S, Fagnoni F, Barbi C, Bonaf e M. Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load. *Exp Gerontol* 1999; 34:911–21.
12. Franceschi Claudio et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 244-54.
13. Osorno DA. Inflammaging. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr* 2007; 21: 1099-1102.
14. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases and frailty. *Annu Rev Med* 2000; 51: 245–70.
15. Franceschi C, Bonafe M. Centenaries as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:457–61.
16. Castle, S.C. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31, 578–85.
17. Ginaldi L, Sternberg H. The immune system. In: Timiras PS ed. *Physiological basis of aging and geriatrics*, fourth edition. LLC Press, USA, 2007; Chapter 14:231–48.
18. Yu BP. Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. *Free Rad Biol Med* 1996; 21; 651–68.
19. Chung HY, Zou Y, Sung BK et al. The molecular inflammatory process in aging. *Anti-oxidants, Redox, Signaling* 2006; 8: 572–81.
20. Tsutsumi A. Psychosocial factors and health: community and workplace study. *J Epidemiol* 2005; 15: 65–9.
21. Kiecolt-Glaser JK. Stress, personal relationships, and immune function: Health implications. *Brain, Behavior and Immunity* 1999;13:61-72.
22. Graham JE, Christian LM, Kiecolt-Glaser JK. Stress, age, and immune function: toward a lifespan approach. *J Behav Med* 2006; 29: 389-400.
23. Hebert TB, Cohen S. Depression and immunity: A meta-analytic review. *Psychological Bulletin* 1993; 113: 472-486.
24. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:15-39.
25. Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003; 70:3–22.
26. Davis LL, Weaver M, Zamrini E, Stevens A, Kang DH, Parker CR Jr. Biopsychological markers of distress in informal caregivers. *Biol Res Nurs* 2004; 6: 90–9.