

# Senectud, depresión y microbiota: Proceso biológico

Miguel González-Manrique, MD  
Angel A. Román-Franco, MD

Recinto de Ciencias Médicas  
Universidad de Puerto Rico

Se ha hablado y escrito infinidad de cosas sobre la vejez y su nadir –la muerte–, desde La Epopeya de Gilgamesh hace 4,700 años hasta recientes ediciones de esta revista. La vejez y la muerte han sido el motor de grandes mitos y creencias que todavía perduran en la cultura humana. Las creencias culturales dan forma a las normas y valores sociales que rodean el proceso de envejecimiento y el rol de las personas mayores en la sociedad. Estas creencias no son estáticas; cambian según evolucionan las sociedades. Existen en un amplio marco de referencia social: desde la veneración del anciano promovida por Confucio, hasta el edadismo, discriminación asociada a la inutilidad y la dependencia, ultimando en el senicidio críptico observado en Italia durante la peor crisis de la pandemia del COVID-19.

De hecho, Luigi Genesio Icardi, *Assessore alla Sanità della Regione Piemonte*, Italia, comunicó el 24 de marzo de 2021 al periódico inglés *Telegraph*, un documento oficial dirigido a reservar la terapia intensiva para casos de emergencia de COVID-19 para pacientes de menos de 80 años o con una puntuación de menos de 5 en el índice de comorbilidad de Charlson. Icardi indicó en torno a la restricción de recursos para emergencias en personas mayores de 80 años que "será vinculante y establecerá, en caso de saturación de las salas, un código de precedencia para el acceso a cuidados intensivos, con base en ciertos parámetros como la supervivencia potencial",<sup>1</sup> lo cual se traduce en que a los pacientes con coronavirus mayores de 80 años se les podría negar el tratamiento. Esto constituye una legitimización del senicidio o gerontocidio: el abandono hasta la muerte de personas ancianas.

La senectud se suele asociar, cultural y medicamente, con la depresión. Se estima que más de 300 millones de personas padecen depresión, lo que equivale al 4.4% de la población mundial. La depresión mayor es una enfermedad crónica con episodios recurrentes durante

toda la vida, aunque logremos respuestas y/o remisiones sintomáticas con psicofármacos y con la psicoterapia. Aun así, entre el 15% y el 20% de pacientes son resistentes al tratamiento. Su prevalencia, al igual que el suicidio, aumenta en proporción directa con la edad. Se ha propuesto un sinnúmero de teorías causales para la depresión. Atribuimos a nuestra percepción de la senectud y sus perfiles médicos, y el final autoevidente, el emerger y prevalecer de la depresión: la depresión vista como respuesta a la senectud y la muerte. Pero ¿es posible que la causa de la depresión sea producto de la expresión fisiológica, genética –en fin, orgánica, no “mental”– de la vejez?

Examinemos esta alternativa. Hay 3 constituyentes del proceso inflamatorio que acodan la vejez. El primero es el proceso denominado *parainflamación*, una respuesta adaptativa del sistema inmunológico a niveles bajos de estrés tisular –es decir, un bajo grado de estímulos "peligrosos"–, como en el envejecimiento, en el que el estrés oxidativo se acumula poco a poco durante muchas décadas. El papel fisiológico de la parainflamación es mantener la homeostasis (o restablecer el umbral homeostático tisular) y restaurar la funcionalidad del tejido. En el segundo constituyente del proceso inflamatorio, emerge *el fenotipo secretor de células senescentes* (SASP); fenotipo en que células que han alcanzado su límite telomérico –y entrado en un bloqueo mitótico permanente– secretan altos niveles de citosinas e inmunomoduladores que activan un proceso inflamatorio crónico. El tercer proceso –envejecimiento inflamatorio, EI (*inflammaging*)– consiste en inflamación crónica, estéril y ausente de infección e impulsada por señales endógenas. Una característica importante del envejecimiento inflamatorio es la activación crónica del sistema inmunológico innato, en el que el macrófago tiene un papel central. Esta modalidad es un factor de riesgo muy significativo para la morbilidad y mortalidad en envejecientes, ya que todas las enfermedades relacionadas con la edad comparten una patogenia inflamatoria.

Debemos acoger un hecho: el envejecimiento inflamatorio no es evidente entre los Shuhar amazónicos, Hazda de Tanzania, Tsimané de Bolivia, Kitane de Papua-Nueva Guinea y los agricultores de subsistencia de Ghana, a pesar de que su expectativa de vida ya rebasa los 70 años. Las enfermedades no transmisibles, producto del EI, y ausentes en ellos, son la pandemia de la modernidad urbana. La parainflamación, el SASP y el EI son la fuerza motriz tras ellas, y de las siguientes señas de identidad del envejecimiento: inestabilidad genómica, atrición de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de las células madre y comunicación intercelular alterada. El componente inflamatorio, sin embargo, predomina en los países “desarrollados” o “en desarrollo”, en ausencia de cazadores-recolectores.

La vejez se asocia a enfermedades crónicas predominantemente inflamatorias: la pandemia de la modernidad. Dos que tomaremos como ejemplo son la diabetes tipo 2 y la obesidad. Recientemente se construyó el *portmanteau diabetesidad*, pues es muy común verlas concatenadas. Ambas presentan elevación de las proteínas de la respuesta de fase aguda C reactiva, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina, orosomucoide y haptoglobina, evidencia contundente de un proceso inflamatorio inherente a la condición que se fusiona con el envejecimiento inflamatorio en el cual se activa de forma sostenida la respuesta de fase aguda. Dicha respuesta genera por mensajería cefálica *la conducta de enfermedad*: conjunto coordinado de cambios conductuales adaptativos que se desarrollan en individuos enfermos durante el curso de inflamación. Por lo general acompaña a la fiebre en las infecciones agudas, pero no se acompaña de fiebre, sino de febrículas, y ayudan a la supervivencia. La respuesta incluye letargo, depresión, ansiedad, malestar, pérdida de apetito, somnolencia, hiperalgesia, reducción del aseo y falta de concentración; cuadro clínico indistinguible de la depresión mayor. La conducta de enfermedad es un estado motivacional que reorganiza las prioridades del organismo para hacer frente a procesos inflamatorios, particularmente de la distribución de energía para apoyar los mecanismos de defensa. Los comportamientos mencionados reducen el consumo energético del sistema nervioso central y periférico, digestivo y musculoesquelético. Esta

transformación conductual es relevante al explicar la depresión sostenida en pacientes con parainflamación.

Hay una relación entre los 3 principales **neurotransmisores cerebrales** monoamina (dopamina, norepinefrina y serotonina) y síntomas específicos del trastorno depresivo mayor (hipótesis monoamina). Su tratamiento psicofarmacológico actual descansa en la restauración funcional de estos neurotransmisores, donde solo el 33% de los pacientes logra remisión sintomática y entre el 50% y el 66% tienen alguna respuesta. La señalización serotoninérgica induce conductas similares a la ansiedad y la depresión aguda. El 95% de la serotonina en los humanos es producto del **microbioma colónico**, y este microbioma, en la etapa de vejez, desempeña un papel en el desarrollo de la depresión al interactuar con el sistema nervioso vía transmisores que señalizan en el eje cerebro –microbioma-intestino. El eje es un sistema de comunicación bidireccional que permite que los microbios intestinales se comuniquen con el cerebro y viceversa. Cambios en cualquier lado de este eje causan cambios en el otro. La relación entre los 3 componentes del sistema es compleja e incluye vías de señalización metabólicas, inmunitarias, neuronales y endocrinas. Los desequilibrios de la microbiota intestinal colaboran con la inflamación crónica que es frecuente en la diabetesidad y ocurren en varias condiciones neuroinflamatorias: la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson, y trastorno depresivo mayor. Los trastornos mentales y neurológicos entre los adultos mayores representan el 6,6% de la discapacidad total (AVAD) para este grupo de edad. Cerca del 15% de adultos mayores de 60 años sufren un trastorno mental. El 43% de adultos con depresión son obesos –según CDC– y los adultos diagnosticados con depresión tienen más probabilidades de tener sobrepeso que los no deprimidos.

Es evidente que los efectos de la metainflamación y en particular del envejecimiento inflamatorio en el cerebro tienen una amplia relación con el avance del envejecimiento, contribuyendo a la presentación de síntomas en muchos trastornos psiquiátricos más allá de la depresión. El vínculo entre la inflamación y la depresión es innegable. Los pacientes con trastorno depresivo mayor muestran aumentos de manera confiable en moléculas inmunes asociadas a enfermedades crónicas, incluyendo citocinas inflamatorias, como el

factor de necrosis tumoral, interleucina (IL)-1 beta e IL-6 y proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCF). Estudios post mortem en muestras de cerebro de individuos deprimidos revelan aumento de las respuestas inflamatorias con activación de vías de señalización de inflamación en el parénquima cerebral, tráfico de células inmunes al cerebro y activación de microglía. La administración de citocinas inflamatorias interferón (IFN)-alfa, o estímulos inflamatorios –como vacunación contra fiebre tifoidea y endotoxinas– inducen síntomas depresivos. Los marcadores inflamatorios, incluidos IL-6 y PCR, predicen el desarrollo de trastornos depresivos.

El ser humano es un holobionte: un conjunto de un huésped y de las muchas otras especies que viven en él o alrededor de él, que juntos forman una unidad ecológica discreta. Los constituyentes del holobionte envejecen a diversos ritmos, desde la inmortalidad del cigoto y las células somáticas derivadas del cigoto, las células malignas y hasta las de dominio *Archaea* y *Bacteria*. El microbioma juega un papel fundamental en la maduración, función y regulación del sistema inmunológico del huésped desde el nacimiento hasta la muerte. A cambio, el sistema inmunológico ha desarrollado una relación mutualista con trillones de unidades taxonómicas operativas de los dominios *archaea* y *bacteria* que residen en el soma, al tiempo que genera respuestas eficientes para combatir patógenos invasores. Según se envejece, tanto el sistema inmunológico como el microbioma intestinal experimentan cambios significativos en la composición y función que se correlacionan con una mayor susceptibilidad a las enfermedades inflamatorias y una reducción de las respuestas de vacunación. La disbiosis o desequilibrio bacteriano relacionada con la edad afecta adversamente la salud y la esperanza de vida. La reducción de la inflamación sistémica de bajo grado y de la inmunosenescencia, dos características distintivas del proceso de envejecimiento tienen un impacto positivo en la reducción de la incidencia de enfermedades inflamatorias, la mengua de la senectud y por tanto una mejoría en la expectativa de vida.

El declive del sistema inmunológico relacionado con el envejecimiento afecta significativamente la salud y el bienestar de los ancianos. Esta pérdida de poder del sistema inmunológico, llamada inmunosenescencia, se

correlaciona con la disminución de las respuestas inmunes y con una mayor incidencia y gravedad de las enfermedades infecciosas. Esto se ejemplifica con la pandemia actual de COVID-19, donde la edad y la fragilidad son los predictores más robustos de morbilidad y mortalidad por infección a causa del virus. El envejecimiento afecta el funcionamiento adecuado de las células inmunitarias, así como todos los tejidos y circuitos celulares, lo que desemboca en fragilidad y muerte. Incluso los billones de microbios que albergan nuestros cuerpos no están libres de los efectos del envejecimiento somático ni de sus consecuencias, a pesar de que ellos no envejecen. La microbiota es estable durante la edad adulta; el envejecimiento induce a cambios en su composición, caracterizados por reducción de la diversidad. Las redes de interacción de especies del microbioma son funcional y estructuralmente diferentes en individuos sanos en contraste con los no saludables. Las redes saludables se caracterizan por un patrón simétrico neutro de interacciones de especies y una topología libre de escala versus un patrón aleatorio oscilante en las redes insalubres. Como resaltamos anteriormente, esta aleatoriedad está ligada al decaimiento de la salud mental y a la evolución de enfermedades neurodegenerativas.

Es evidente, por la información anterior, que el proceso de envejecimiento está íntimamente ligado a procesos inflamatorios sostenidos, al igual que el declive de la salud mental de los envejecientes. Esta interacción está fortalecida por modificaciones en el microbioma intestinal de las personas de mayor edad. La convergencia de la senescencia celular, la metainflamación, el envejecimiento inflamatorio, la inmunosenescencia y la disbiosis –atada al descalabro de las redes de comunicación intercelulares a todos los niveles– plantea un gran reto clínico para lograr la mitigación del decaimiento emocional, pues el envejecimiento es un hecho, y con una resolución ineludible, apodíctica y predeterminada: la muerte. *Memento mori.* 

#### Referencias

- Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020; 14(6): 2103–9.