

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 1 de 57

INSTRUCTIVO: el siguiente formato es para ser registrado en este, el Documento Consolidado de PAT Colectivo que da evidencia del ejercicio investigativo desarrollado por el colectivo (docentes y estudiantes) del nivel de formación (semestre o año). En esta consideración el documento consolidado de PAT Colectivo, debe contener:

Portada

1. Ficha de Identificación

Facultad: Ciencias de la salud		Colectivo Docente	Asignatura
Programa: Medicina			
Semestre: III	Periodo académico: II-2022	1. Jose Dussan Ordoñez 2. Indira Llanos Gonzalez 3. Adriano Martínez Villareal 4. Catherine Meza Torres 5. Daniela Garrido Cuentas 6. Miguel Granados Peguero 7. Francisco Liñan Tobias 8. Verónica Castro Bocanegra	1. Cine, tv y salud 2. Microbiología 3. Inmunología 4. Inmunología 4. Morfofisiología 5. Morfofisiología 6. Morfofisiología 7. Vida universitaria II
Docente Orientador del seminario			
Albeiro Manuel Marrugo Padilla			
Título del PAT Colectivo			
Cambios en la morfofisiología cardiovascular, renal y alteraciones inmunológicas y en la microbiota intestinal derivadas del envejecimiento			
Núcleo Problémico			
Adulto mayor y envejecimiento			
Línea de Investigación			
Medicina y sociedad			

2. Informe del Proyecto Académico de Trabajo Colectivo (PAT Colectivo)

- Resumen**

El envejecimiento es un proceso biológico natural que afecta a todos los sistemas del cuerpo humano, incluyendo el inmunológico, cardiovascular y renal, los cuales son de vital importancia para el funcionamiento y la garantía de la homeostasis. De igual manera, la microbiota intestinal es uno de los componentes que más se ve afectado por el envejecimiento, y aunque este no sea un órgano o sistema, ejerce a su vez un efecto considerable en la asimilación de nutrientes y la promoción de enfermedades a nivel inmunológico. En la actualidad, los estudios científicos no describen una relación lineal entre el envejecimiento y la pérdida de la función inmune, cardiovascular, renal y en el funcionamiento de la microbiota, sin embargo, si está demostrado la prevalencia de alteraciones en dichos sistemas, en donde el envejecimiento pudiese ejercer un efecto importante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de personas mayores de 60 años se duplicará en todo el mundo para 2050, llegando a

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 2 de 57

22% del total de la población. En el caso particular de Colombia, la proporción de adultos mayores ha aumentado significativamente en las últimas décadas, y se proyecta que este aumento se mantenga en el tiempo. Por lo antes planteado, es importante conocer las posibles alteraciones a nivel morfofisiológico derivadas del envejecimiento en los principales sistemas, en aras de promover la adopción de estilos de vida saludables que contrarresten la promoción de enfermedades. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue conocer los cambios morfofisiológicos a nivel cardiovascular y renal y las posibles alteraciones inmunológicas y de la microbiota intestinal derivadas del envejecimiento.

Palabras clave: Older adults and aging, cardiovascular system, intestinal microbiota, renal system, lifestyles.

Abstract

Aging is a natural biological process that affects all the systems of the human body, including the immune, cardiovascular, and renal systems, which are of vital importance for the functioning and guarantee of homeostasis. In the same way, the intestinal microbiota is one of the components that is most affected by aging, and although this is not an organ or system, it in turn exerts a considerable effect on the assimilation of nutrients and the promotion of diseases at a global level. immune. At present, scientific studies do not describe a linear relationship between aging and the loss of immune, cardiovascular, and renal function or the functioning of the microbiota; however, the prevalence of alterations in these systems has been demonstrated, where aging could have an important effect. The World Health Organization (WHO) estimates that the number of people over the age of 60 will double worldwide by 2050, reaching 22% of the total population. In the particular case of Colombia, the proportion of older adults has increased significantly in recent decades, and it is projected that this increase will continue over time. Due to the aforementioned, it is important to know the possible alterations at the morphophysiological level derived from aging in the main systems in order to promote the adoption of healthy lifestyles that counteract the promotion of diseases. For this reason, the objective of this study was to determine the morphophysiological changes at the cardiovascular and renal levels and the possible immunological and intestinal microbiota alterations derived from aging.

Keywords: Lifestyles, health, noncommunicable diseases, type 2 diabetes mellitus, breast cancer.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 3 de 57

- **Descripción del Problema**

El envejecimiento es un fenómeno multifactorial que afecta a todos los niveles del orden biológico, desde las moléculas hasta los sistemas fisiológicos, aunque los fenómenos biológicos no siempre encajan cronológicamente. En otras palabras, envejecimiento es un proceso universal, continuo, definitivo, dinámico, sucesivo, heterogéneo y hasta la fecha ineludible, en el que se producen cambios biopsicosociales como resultado de la interacción de factores genéticos, sociales y culturales, el estilo de vida y la presencia de las enfermedades. Tales cambios definen a los humanos a medida que envejecen; No obstante, es un proceso natural y no debe atribuirse a los estereotipos habituales, sino como una etapa de la vida en la que es posible crecer y aprender. (1)

La función física en las personas mayores es la suma de su capacidad para realizar actividades esenciales por sí mismos para satisfacer sus necesidades. La dependencia de alguna de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria se asocia a un aumento de la mortalidad en este segmento poblacional. Los procesos funcionales en los ancianos comienzan cuando los adultos mayores independientes sufren reservas funcionales limitadas. (1) Desde la segunda mitad del siglo pasado, la esperanza de vida ha aumentado significativamente como consecuencia de las mejoras en las condiciones de vida, la atención sanitaria y la asistencia sanitaria. Por ello, en las últimas décadas, la tendencia demográfica a nivel mundial es el envejecimiento poblacional. (2)

El envejecimiento se determina como una pérdida progresiva de la reserva funcional con un descenso revelador de la capacidad de homeostasis adaptativa al estrés externo o interno, lo que produce un aumento del riesgo de enfermedad y muerte. (3) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre 2015 y 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%. En 2020, el número de personas de 60 años o más superó al de niños menores de cinco años. En 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos. (4) En Colombia, entre 1985 y 2020, la proporción de adultos mayores pasó del 6,9% al 13,8%, con lo cual se evidencia que la población colombiana se ha envejecido y continuará haciéndolo hasta alcanzar una proporción superior al 16 % para 2030. El índice de envejecimiento refleja un acelerado crecimiento de la población adulta mayor respecto a los niños, niñas y adolescentes. (5)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 4 de 57

El envejecimiento humano está relacionado con cambios moleculares, estructurales y funcionales en una diversidad de sistemas de órganos, en donde se incluye el sistema cardiovascular, renal e inmunológico. (6)

Una de las principales comorbilidades que afectan en mayor medida a los adultos de la tercera edad son un grupo de desórdenes en el funcionamiento del corazón y de los vasos sanguíneos denominadas enfermedades cardiovasculares, entre las cuales se incluyen las cardiopatías coronarias, las arteriopatías periféricas, las enfermedades cerebrovasculares, las cardiopatías reumáticas, las cardiopatías congénitas, entre otras. Entre estas cardiopatías podemos hacer énfasis en una de las enfermedades con mayor prevalencia a nivel global, como lo es la hipertensión arterial; la cual se define como una enfermedad crónica de causa múltiple, que produce daño vascular sistémico e incrementa la morbilidad y mortalidad por diversas enfermedades cardiovasculares, además de ser un factor de riesgo en el desarrollo de otras patologías tales como enfermedades renales crónicas, demencias, entre otras afecciones. (7)

La hipertensión arterial (HTA) es causante de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y 51% por enfermedad vascular cerebral, siendo más común en poblaciones de ingresos bajos y medianos. Según la OMS, se estima que alrededor de mil millones de personas en todo el mundo tienen hipertensión arterial, afectando en un 50% a personas mayores de 60 años, además de ser la mayor causa de muerte en el mundo. En América latina la HTA afecta entre el 20% - 40% de la población adulta de la región, esto significa que alrededor de 250 millones de personas padecen de presión alta, (casi la mitad de toda la población del continente latinoamericano) por lo que constituye el tercer agravante de enfermedades mortales descritas. El alto índice de prevalencia indica que en los últimos 10 años este trastorno se ha convertido en el primer factor de atención médica en diversos países, encabezando las listas con México, Argentina, Brasil, Colombia, Perú, Chile, Ecuador, entre otros. (8)

En Colombia la HTA es considerada como un problema de salud pública, según datos del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia, la hipertensión arterial es la segunda causa de muerte en el país y afecta al 40.3% en el ámbito urbano y del 34.9% en zonas rurales, donde el 28,7% fueron en paciente mayores de 60 años, siendo más prevalente en mujeres. A nivel departamental se presenta con mayor frecuencia en el Amazonas, Putumayo y Cundinamarca. Se estima que la cifra total ronda cerca de los dos millones quinientos mil habitantes con dicha comorbilidad. En el año 2020 se reportaron más de 66.000 casos de hipertensión

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 5 de 57

arterial en el departamento de Bolívar, incluyendo Cartagena la cual al igual que las cifras mundiales muestra la HTA como principal causa de mortalidad adulta en la ciudad, y fue la segunda causa de consulta en los servicios de urgencias y ambulatorios, siendo la más alta registrada (9).

Por otro lado, durante el envejecimiento, el riñón percibe un declive funcional progresivo, así como variaciones histológicas macroscópicas y microscópicas, que se acentúan por comorbilidades sistémicas como hipertensión y diabetes mellitus, o por enfermedades renales preexistentes o subyacentes. Los cambios fisiológicos asociados con el proceso de envejecimiento tradicional pueden afectar la capacidad reparadora del riñón, predisponiendo así a las personas mayores a la enfermedad renal aguda, la enfermedad renal crónica y otras enfermedades renales. Mecánicamente, la senescencia celular juega un papel clave en la senescencia renal, involucrando una serie de mecanismos de señalización celular, algunos de los cuales tienen el potencial de ser utilizados con fines de mediación para retrasar o incluso revertir el envejecimiento renal. Los riñones son órganos en gran medida metabólicos, que toleran un estrés oxidativo notable y son susceptibles al proceso de envejecimiento. De hecho, los riñones se encuentran entre los órganos con los cambios más relevantes durante el proceso normal de envejecimiento. Los cambios estructurales asociados con la edad en el riñón son vinculados con una disminución de la función renal, que se estima principalmente mediante la tasa de filtración glomerular total (TFG). Después de los 35 años, la tasa de filtración glomerular disminuye entre un 5 y un 10 % por década. (6)

A nivel del sistema inmunológico, uno de los cambios más importantes que se producen por causa del envejecimiento es la disminución de la función del sistema linfático. Los órganos linfoides son una parte importante del sistema inmunológico, están implicados en la producción y maduración de los linfocitos; las células que combaten las infecciones. Los órganos linfoides incluyen el timo, la médula ósea, el MALT, los ganglios linfáticos y el bazo. (10) Diferentes investigadores han demostrado un proceso de involución y cambio de tamaño con la edad, además, en la médula ósea se observa que puede haber cambios tanto en la producción de las células madre como en la producción de ciertas líneas celulares dependiendo de estímulos externos como, presentación antigénica, disminución de las células hematopoyéticas, cambios a nivel del número total de glóbulos blancos. (11)

Finalmente, el envejecimiento también se ha asociado con alteraciones en la microbiota intestinal, definida como el conjunto de microorganismos que habitan en nuestro cuerpo, especialmente en el tracto gastrointestinal y en la piel. Estos

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 6 de 57

microorganismos son clave para el mantenimiento de la salud y el equilibrio del organismo, ya que participan en diversas funciones como la digestión, la síntesis de vitaminas, el metabolismo y la regulación del sistema inmunológico. Con el envejecimiento, la composición de la microbiota intestinal cambia, lo que puede tener un impacto negativo en la salud. Se ha observado que la diversidad de especies de bacterias intestinales disminuye con la edad, lo que se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas. (12)

Las alteraciones en la microbiota derivadas del envejecimiento, representan una carga financiera para el sistema de salud, afectando directamente la población colombiana y el desarrollo del país. La disminución de la mano de obra trabajadora derivada del envejecimiento representa un detractor importante para el desarrollo económico y con ello al aporte en sectores como la educación, deporte, seguridad y salud. (13) El sistema digestivo es uno de los más afectados por las alteraciones en la microbiota derivadas de la edad. Este se compone de numerosos órganos vitales, y representa el más grande reservorio de microorganismos en el cuerpo; dicha microbiota contribuye al mantenimiento fisiológico a través del desarrollo de múltiples funciones metabólicas, inmunitarias, cardiovasculares y del desarrollo neuronal. El cambio de esta altera la simbiosis que existe entre el cuerpo humano y su microbiota resultando en una disbiosis, que se asocia a múltiples patologías. La composición y el funcionamiento de la microbiota intestinal varía en el ciclo de vida humana, siendo la vejez el punto de condición más crítico, el cuerpo que va en un evidente deterioro composicional y funcional que desencadena alteraciones que afectan la permeabilidad intestinal, la digestión y el metabolismo, y la respuesta inmunitaria ante la exposición de los diferentes patógenos que actúan como oportunistas ante el cambio de la microbiota intestinal durante la etapa del envejecimiento. (14,15).

Por todo lo antes descrito se planteó la siguiente pregunta problema:

¿Cuáles son los cambios en la morfofisiología cardiovascular, renal y alteraciones inmunológicas y en la microbiota intestinal derivadas del envejecimiento?

- **Justificación**

Las modificaciones de los estilos de vida, enfocándose en el desarrollo constante de actividad física, consumo de los alimentos de forma balanceada, reducción del sedentarismo y consumo de calorías en conjunto representan factores protectores para la salud de las personas durante el envejecimiento. Por lo antes descrito, el desarrollo de los PATc representa una oportunidad para el desarrollo académico e

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 7 de 57

investigativo de los estudiantes de medicina de la CURN, y con ello, la promoción de la búsqueda de alternativa de solución a problemas relacionados con patologías crónicas que impactan negativamente en la calidad de vida de las personas. Bajo este contexto, se hace necesario conocer que factores modificables pueden ser incluidos en el tratamiento y prevención de enfermedades no transmisibles a fin de mitigar la morbimortalidad de dichas patologías. Todo en aras de garantizar una buena calidad de vida en las personas durante la atención médica.

Conocer los cambios morfofisiológicos a nivel cardiovascular, renal, inmunológico y en la microbiota intestinal derivados del envejecimiento es esencial para comprender mejor el impacto del envejecimiento en la salud y desarrollar estrategias de intervención y prevención adecuadas. Esta comprensión nos permite identificar cambios normales versus patológicos, mejorar la detección temprana de enfermedades cardiovasculares y proporcionar una atención de salud más efectiva y personalizada a las personas mayores. Además, el conocimiento de estos cambios puede ayudar a fomentar hábitos de vida saludables y prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población en general.

- **Objetivos**

General: Conocer los cambios morfofisiológicos a nivel cardiovascular y renal y las posibles alteraciones inmunológicas y de la microbiota intestinal derivadas del envejecimiento.

Específicos

- ✓ Conocer los principales efectos de los cambios morfofisiológicos a nivel cardiovascular asociados al envejecimiento sobre el desarrollo de la hipertensión arterial en adultos de la tercera edad.
- ✓ Describir los cambios morfofisiológicos a nivel renal asociados al envejecimiento.
- ✓ Describir los principales cambios inmunológicos presentes durante el desarrollo del envejecimiento en los órganos linfoides primarios y secundarios.
- ✓ Describir los cambios en la microbiota intestinal durante la etapa del envejecimiento

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 8 de 57

- ✓ Mencionar las enfermedades promovidas por los cambios de la microbiota intestinal durante el envejecimiento

- **Marco Teórico o Referente Teórico**

Envejecimiento: El envejecimiento es un proceso biológico complejo y multidimensional que ocurre de manera natural y gradual a lo largo del tiempo en los organismos vivos. Este fenómeno se caracteriza por el deterioro progresivo y acumulativo de las funciones y estructuras del organismo, lo cual conlleva a una disminución gradual de la capacidad de adaptación y recuperación frente a los estresores internos y externos. El envejecimiento se manifiesta en múltiples niveles que van desde los cambios moleculares y celulares hasta los efectos en los tejidos, órganos y sistemas. A medida que envejecemos, se producen modificaciones en el ADN, la expresión génica, la regulación hormonal y el metabolismo, entre otros procesos fundamentales. Estos cambios contribuyen a la disminución de la capacidad regenerativa y reparadora del organismo, lo que se traduce en una mayor vulnerabilidad a enfermedades crónicas y un declive gradual de la función fisiológica. Es importante tener en cuenta que el envejecimiento es un fenómeno altamente heterogéneo, es decir, cada individuo puede experimentarlo de manera diferente. Existen factores genéticos, epigenéticos y ambientales que influyen en la velocidad y la forma en que se manifiesta el envejecimiento en cada persona. Además, el estilo de vida, la dieta, la actividad física y otros factores pueden influir en la salud y el bienestar durante el proceso de envejecimiento. (16)

Cambios morfofisiológicos asociados al envejecimiento: Los cambios morfofisiológicos asociados al envejecimiento hacen alusión a las modificaciones estructurales y funcionales que ocurren en el cuerpo humano a medida que se avanza en edad. Estos cambios afectan diversos sistemas y órganos del organismo y pueden influir en la capacidad de funcionamiento y adaptación del individuo. A nivel morfológico, el envejecimiento se caracteriza por alteraciones en los tejidos y órganos, observándose una disminución significativa en la masa muscular, el volumen de órganos como el corazón y los riñones, y la densidad ósea. Además, hay cambios en la estructura y composición de la piel, como la reducción de la elasticidad y la aparición de arrugas. A nivel fisiológico, por otro lado, el envejecimiento se asocia con modificaciones en el funcionamiento de los sistemas, por ejemplo, un deterioro en la función del músculo cardíaco, una disminución en la elasticidad de los vasos sanguíneos y una reducción en la capacidad de respuesta a situaciones de estrés. En el sistema respiratorio, se produce una disminución en la capacidad pulmonar y una disminución en la

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 9 de 57

eficiencia de los intercambios gaseosos. El sistema nervioso también se ve afectado, con una disminución en la velocidad de conducción nerviosa y una disminución en la plasticidad neuronal. (17-19)

Respuesta inmune: La respuesta inmune es un proceso fisiológico complejo altamente regulado que consiste en la interacción coordinada de células y moléculas del sistema inmunitario para reconocer, neutralizar y eliminar los agentes extraños, como bacterias, virus, entre otros, preservando así la integridad y el funcionamiento óptimo del organismo. Durante la respuesta inmune, se activan y reclutan diversas células del sistema inmunitario, como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK), entre otras. Estas células trabajan en conjunto para reconocer y distinguir entre los componentes propios y extraños del organismo, desencadenando respuestas específicas y no específicas para eliminar las amenazas. La respuesta inmune puede ser clasificada en dos categorías principales: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. La respuesta innata es la primera línea de defensa y responde de manera rápida y generalizada ante la presencia de agentes extraños. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa es específica para cada antígeno y se caracteriza por una memoria inmunológica que permite una respuesta más rápida y eficiente en encuentros posteriores con el mismo antígeno. (20, 21).

Microbiota: La microbiota se refiere a la comunidad diversa de microorganismos, principalmente bacterias, que habitan en diversos hábitats del cuerpo humano, como el tracto gastrointestinal, la piel, las vías respiratorias y los genitales. Estos microorganismos forman una simbiosis íntima con el hospedador, desempeñando funciones clave en la salud y el equilibrio fisiológico del organismo. La microbiota humana está compuesta por billones de microorganismos que interactúan entre sí y con las células del hospedador, influyendo en una amplia variedad de procesos biológicos. Estos microorganismos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario, la digestión y absorción de nutrientes, la síntesis de vitaminas y metabolitos, la protección contra patógenos y la modulación de la respuesta inflamatoria. (22, 23)

- **Metodología**

Para el desarrollo de los PATc se realizaron revisiones de la literatura en las principales bases de datos y metabuscadores de las ciencias de la salud: Pubmed, Science Direct, EBSCOhost, LILACS, HINARI y Scielo. Para ello se buscaron

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 10 de 57

artículos en inglés y español de revisión y originales empleando descriptores de las ciencias de la salud (DeCS) como cambios morfofisiológicos, sistema cardiovascular, microbiota intestinal, estilos de vida, sistema inmune, entre otros. Una vez obtenidos los artículos se organizaron y extrajo la información pertinente.

- **Consideraciones éticas y de propiedad intelectual.** No aplican.
- **Propiedad Intelectual del proyecto.**

Se actuará en el marco de lo establecido en el acuerdo No. 019 de octubre 23 de 2009, Estatuto de Propiedad Intelectual CURN. La propiedad y los derechos patrimoniales serán distribuidos acorde a lo contemplado en el capítulo I de las disposiciones generales, capítulo II de propiedad intelectual, capítulo III de la titularidad de los derechos de propiedad intelectual artículo 14 incisos a y e, artículo 15 y capítulo V de los incentivos a la generación de conocimiento artículo 19 y los demás que en el mismo acuerdo se contemplan

- **Resultados (análisis y discusión)**
- ✓ **Objetivo 1: Conocer los principales efectos de los cambios morfofisiológicos a nivel cardiovascular asociados al envejecimiento sobre el desarrollo de la hipertensión arterial en adultos de la tercera edad.**

Aumento de la rigidez vascular: El aumento de la rigidez vascular está mediado por canales endoteliales de sodio, de igual manera se ha determinado como la endotelina, encargada de estimular la actividad vasoconstrictora, la proliferación celular, la coagulación, la inflamación y la generación de especies reactivas de oxígeno, favoreciendo así el desarrollo y la progresión de enfermedades crónicas en relación con la edad avanzada. (7) Estos cambios van a favorecer la elevación de las cifras de presión arterial (PA), tienen que ver generalmente con las modificaciones a las que se ve sometido nuestro organismo con la edad, también influyen factores ambientales vinculados a los hábitos de vida de cada individuo, como la ingesta de sal, el tabaquismo y el sobrepeso, así como con factores genéticos.

El cambio estructural más característico y significativo que se produce con el envejecimiento es una pérdida de la elasticidad y distensibilidad de las grandes

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 11 de 57

arterias, con un aumento de su rigidez y una disminución de su capacidad productiva, lo que conlleva una incapacidad para amortiguar la presión generada desde el ventrículo izquierdo, condicionando así un aumento progresivo de la presión arterial sistémica (PAS). Cuando estos mismos cambios tienen lugar en las arterias de mediano y pequeño calibre, lo que se produce es un aumento de las resistencias periféricas, aumentando la enfermedad arterial periférica (PAD). En la etiopatogenia de estos procesos se encuentran implicados cambios estructurales en la pared arterial, sobre todo en sus capas íntima y media. La capa media arterial está formada por células, que a su vez se compone de colágeno y elastina. Con la edad, el endotelio se hace más permeable al paso de macromoléculas y aumentan los depósitos de calcio, fosfolípidos y ésteres de colesterol. Las fibras elásticas de la lámina elástica interna pierden su elasticidad y se acelera su degradación por un aumento de la actividad de las elastasas, lo que conduce a una expansión de la matriz extracelular y una hipertrofia e hiperplasia de células musculares. (24)

Disminución en el número de miocitos con aumento del tamaño cardíaco: La pérdida de miocitos que ocurre en el envejecimiento se debe a la aparición de apoptosis, necrosis y autofagia con fibrosis perivascular. Sin embargo, Kajstura et al demostraron que las células troncales del corazón favorecen una transformación de miocitos con la edad. Estos autores estudiaron los corazones de 74 sujetos que fallecieron de causas no cardíacas y demostraron que el compartimiento miocítico se reemplaza varias veces entre los 20 y los 100 años de edad. Aunque la muerte celular se produce por necrosis o apoptosis, puede ser compensada por alguna de las formas de proliferación celular anteriores. Sin embargo, el efecto neto entre el proceso de muerte y reparación celular es un cambio en la relación de miocitos a fibroblastos, lo que altera las propiedades mecánicas del corazón. (25)

El número total de miocitos disminuye con la edad; aproximadamente el 35% del total de miocitos ventriculares mueren entre los 30 y 70 años. Esta pérdida es más acentuada en hombres que en mujeres y es independiente de la presencia de enfermedad cardiovascular. (26, 27)

Además, la función de los cardiomiocitos puede verse alterada por la acción de sustancias proinflamatorias como la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral, la proteína C-reactiva y el estrés oxidativo. Esto puede causar rigidez de la pared y menor complacencia del ventrículo, lo que explicaría la elevada prevalencia de falla cardíaca con función sistólica preservada. Asimismo, puede ocurrir disfunción

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 12 de 57

sistólica por pérdida de la capacidad contráctil. En resumen, la pérdida de miocitos y la disfunción de los cardiomiocitos son factores importantes en el envejecimiento del corazón y pueden tener graves consecuencias en la función cardíaca. (27)

Aumento en el grosor del ventrículo izquierdo: La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se define como un aumento de la masa del ventrículo izquierdo que presenta un aumento en el tamaño de las células musculares (los miocitos); por lo tanto, es el aumento de tamaño de esa parte del órgano. Una de sus principales causas es la hipertensión arterial. (27) La masa miocárdica aumenta de 1 gramo a 1,5 gramos por año entre los 30 y 90 años, con un engrosamiento de la pared posterior y del septum; éste último puede adquirir una forma sigmoidea entre la raíz aórtica y el eje del ventrículo izquierdo, sin producir repercusiones a nivel clínico, produce un ventrículo más rígido y menos distensible cuando se le compara con el de personas jóvenes. Este cambio es más pronunciado en individuos que padecen hipertensión arterial. (26, 27)

Calcificaciones en las válvulas mitral y aórtica y Áreas de fibrosis: En el esqueleto fibroso y en las válvulas del corazón los cambios degenerativos son frecuentes, estos incluyen procesos fibróticos y calcificaciones. La fisiopatología de dichos procesos es semejante a la aterosclerosis y está acelerada por los mismos factores de riesgo, por alteraciones en el metabolismo del calcio. Las valvulopatías aumentan con la edad; la más frecuente es la insuficiencia mitral, cuya prevalencia está alrededor del 13% en los mayores de 75 años, la calcificación del anillo puede llevar a insuficiencia mitral por prolapso de la valva posterior hacia la aurícula, Ocurre también estenosis aórtica en el 12 al 26% de los adultos mayores, y es grave en el 2 al 3%. En la mayoría de los casos es de tipo degenerativo y se ha encontrado origen bicúspide en el 22%.

También se ha descrito insuficiencia de la válvula aórtica en el 2 al 2.5% de los mayores de 70 años donde hay un aumento en la rigidez, del depósito de calcio, del engrosamiento y la formación de nódulos en sus márgenes, lo cual ocurre de forma progresiva y constante al envejecer, resultando en estenosis aórtica sin fusión comisural o en insuficiencia aórtica por dilatación del anillo, pueden llevar a falla cardíaca, en especial si hay patología cardiovascular de base. (7)

Debido a los cambios en el sistema valvular mitroaórtico se puede explicar el hallazgo frecuente de soplos de baja a moderada intensidad en los ancianos, que en general no representan una patología de relevancia clínica. Además, se

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 13 de 57

produce acortamiento y adelgazamiento de las cuerdas tendinosas, lo que predispone a su ruptura, como también alteración en los músculos papilares. Es más común la regurgitación de tipo funcional, en muchos casos como consecuencia de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular. (27)

Pérdida de elastina: Las fibras elásticas sufren degeneración, adelgazamiento, ramificación y fractura, con una disminución en el volumen proporcional que ocupan en la pared arterial. Paralelamente aumenta la cantidad de fibras colágenas (esclerosis), la piridinolina (producto del entrecruzamiento de las fibras colágenas) y la microcalcificación en la túnica media (arteriosclerosis). Estos cambios se acompañan en grado variable del depósito de productos finales de glicación (26).

Efectos de la hipertensión arterial sobre sistema circulatorio: El sistema vascular es un circuito cerrado en el que la sangre es impulsada por una bomba denominada corazón. En este circuito, las arterias transportan sangre hacia los diferentes órganos y tejidos y mediante el transporte de las venas, la sangre retorna al corazón. Cuando hay un aumento de la presión en el interior del sistema arterial se instaura un proceso patológico denominado hipertensión arterial. La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad caracterizada por un aumento de la presión en el interior de los vasos sanguíneos, específicamente en las arterias. Como consecuencia de ello, sabiendo entonces la responsabilidad de la HTA sobre el desarrollo de diversas patologías multisistémicas, esta se ha convertido en un problema social de primera magnitud.

La tensión arterial es un valor que generalmente varía según ciertas condiciones, sin embargo, bajo cierto estándar de personas sanas con un estado físico promedio sus valores rondan entre los 110/70 hasta los 130/85 mmHg, sin embargo, en una persona con HTA estos valores se ven alterados, aumentando notoriamente. Dada la variedad de la enfermedad, se le han otorgado diversas clasificaciones a la HTA para su correcto proceder (27).

Hipertensión arterial primaria: Esta es una hipertensión de causa desconocida, lo que también se denomina hipertensión arterial esencial. Naturalmente esta es debida a la combinación de una serie de factores genéticos y moleculares que predisponen a una tensión arterial elevada, junto a factores ambientales que

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 14 de 57

favorecen su desarrollo. Entre dichos factores ambientales no modificables con lo que más se le relaciona es la vejez.

Hipertensión arterial secundaria. En el resto de ocasiones la hipertensión es secuencial debido a diversas enfermedades. Estas enfermedades pueden producir hipertensión bien sea porque favorecen que exista una cantidad exagerada de líquido en el interior del circuito, o bien porque favorecen la contracción de las arterias, reduciendo así la capacidad del circuito para contener la sangre. Existen también otros tipos de hipertensión arterial, como lo son la HTA de bata blanca, que se instaura cuando el paciente tiene cifras altas de presión arterial en la consulta del médico pero son normales cuando se las toma fuera del ambiente sanitario o cuando se le coloca un MAPA. Este tipo de pacientes desarrollan con más frecuencia HTA verdadera en el futuro y tienen un riesgo mayor de complicaciones cardiovasculares que las personas con tensiones normales en la consulta del médico; Mientras que en la hipertensión enmascarada el paciente tiene valores de presión arterial normales en la consulta del médico pero presenta cifras tensionales elevadas cuando se las toma fuera del ambiente sanitario o cuando se le coloca un MAPA. Ahora bien, se sabe que la HTA puede ser producida por algunas enfermedades, y de la misma forma acarrear por sí sola a la producción de otras enfermedades o complicaciones como las cardíacas, renales, cerebrovasculares, oculares, entre otras.

El mecanismo por el cual la presión sistólica se incrementa está determinado por la rigidez de las arterias de conducción, principalmente la aorta. En cada latido el volumen eyectado por el ventrículo izquierdo genera una onda de pulso que viaja del corazón hacia la periferia la cual es a su vez reflejada hacia el corazón una vez que alcanza la periferia, cuando las arterias son distensibles la velocidad es más lenta y retorna al corazón durante la diástole, lo que produce incremento de la presión diastólica.

Las alteraciones estructurales de las paredes vasculares produce rigidez en estas, y por ende un incremento de la velocidad de la onda de pulso, determinado que el retorno de la onda alcance el corazón durante la sístole incrementado la presión sistólica y reduciendo la presión diastólica. Por esta razón el patrón de HTA predominante en el adulto mayor es la hipertensión sistólica aislada, como se puede observar en la distribución de los tipos de HTA en estudio de Framingham, esta forma de hipertensión ocurre en más del 80% de los mayores de 60 años y supera el 90% en los mayores de 80 años. (28)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 15 de 57

La fisiopatología de la hipertensión arterial es compleja lo cual involucra múltiples factores entre los cuales se encuentran los cambios en el flujo sanguíneo y en la presión (factores hemodinámicos) del sistema circulatorios que comienzan con el aumento de la presión intraglomerular debido a la disminución progresiva del diámetro de la arteriola eferente. Este aumento de presión resulta en la filtración de proteínas y otras moléculas, lo que a su vez causa toxicidad de la matriz mesangial, hiperfiltración glomerular, inflamación, fibrosis y esclerosis glomerular. También se producen alteraciones en el intersticio renal que afectan la funcionalidad tubular y provocan incapacidad en la excreción urinaria de sodio, generando un balance positivo de sodio que favorece el desarrollo de la hipertensión arterial, además de que en la hta existe una hiperactivación del eje renina-angiotensina debido a la formación incrementada de Ang II, que están asociado a producción aumentada de especies reactivas de oxígeno y disfunción endotelial, promoviendo la fibrosis, alteración de la arquitectura renal, atrofia tubular y, finalmente la HTA. (29).

Uno de los cambios patológicos más importantes en la hipertensión arterial es la disfunción endotelial (OF), lo que provoca la relación altamente afectada de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad del mundo. La disfunción endotelial se caracteriza particularmente por desequilibrios en la producción de sustancias debido a la acción de los vasos sanguíneos. En general, este desequilibrio se debe principalmente al deterioro de los factores vasodilatantes, principalmente óxido nítrico (NO). (30).

Sin duda alguna con el envejecimiento, una de las enfermedades más prevalentes, es la hipertensión arterial, la asociación entre éstas se ha visto demostrada debido a una serie de alteraciones en las propiedades estructurales y funcionales de las grandes arterias, entre estos se debe indudablemente a una serie de cambios en las propiedades estructurales y funcionales de las grandes arterias (de estos grande vasos sanguíneos) en las que se incluyen diámetro, espesor de la pared, minuciosidad de la pared y función endotelial. Cuando están sanos, los vasos sanguíneos se caracterizan por una capa íntima delgada (monocapa de las células endoteliales en una membrana basal), una capa media, que es rica en elastina y una capa delgada y aventurera de colágeno. La capa media consiste en hojas elásticas bajo las cuales hay monocapa de células de músculo liso junto con fibras de colágeno y glicosaminoglicanos.

A medida que envejecemos, nuestro sistema cardiovascular de igual forma experimenta cambios que pueden llevar a un estado inflamatorio crónico. Este

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 16 de 57

estado inflamatorio se caracteriza por un aumento en la producción de ciertas moléculas, como citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión inflamatoria, en la pared de los vasos sanguíneos. Además, se ha observado que en los vasos sanguíneos envejecidos, hay un aumento en la expresión y activación de ciertos factores de transcripción, como MCP-1, TGF- β 1, MMP-2, AP-1 y NF-KB, que promueven la inflamación y la activación de proteínas inflamatorias. (31) La expresión y activación de estas moléculas que aumentan estos procesos con el envejecimiento generalmente están conectados a una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). En las arterias que han envejecido, se ha observado una disminución en la regulación del factor de transcripción NRF2, que es esencial en la estimulación de la expresión de enzimas antioxidantes. Esta reducción provoca una disminución en el potencial antioxidante y un aumento en la biodisponibilidad, lo que a su vez puede llevar a una mayor oxidación en el cuerpo. Se sabe que el estrés oxidativo es un fuerte inductor de la señalización proinflamatoria que es sensible a la redox, lo que contribuye aún más a la inflamación y el daño vascular del envejecimiento. (32)

✓ **Objetivo 2: Describir los cambios morfofisiológicos a nivel renal asociados al envejecimiento.**

Principales cambios morfofisiológicos a nivel renal asociados al envejecimiento: Los riñones juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la homeostasis sanguínea al realizar cuatro funciones principales: 1) regulación de agua y electrolitos. 2) Eliminación de desechos metabólicos. 3) Excreción de hidrogeniones y mantenimiento del pH sanguíneo. 4) Funciones endocrinas, incluida la secreción de renina, activación de vitamina D y secreción de eritropoyetina. (33)

El riñón contiene aproximadamente un millón de nefronas; pequeñas unidades estructurales que constan de dos partes: un glomérulo, un ovillo de capilares y un sistema de canales que están interconectados. Sus vasos sanguíneos están revestidos de células endoteliales fenestradas, que están separadas de la cavidad urinaria (cápsula de Bowman) por una membrana basal. A su vez, la membrana está cubierta por células que parecen tener una función esencial en el mantenimiento de la estructura glomerular normal y la permeabilidad capilar, llamadas podocitos. Además, las células mesangiales se ubican entre las asas

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 17 de 57

capilares y desempeñan un papel en el soporte, secretan la matriz mesangial y regulan la hemodinámica intraglomerular. (34)

El envejecimiento es un proceso fisiológico, no un proceso patológico; los adultos mayores son capaces de mantener la homeostasis en condiciones saludables sin comprometer sus funciones, incluso si tienen reservas funcionales limitadas o capacidad para adaptarse a desafíos restrictivos o de sobrecarga; este fenómeno se conoce como homeostenosis. (33) En los mecanismos del envejecimiento, encontramos que el estrés oxidativo actúa a través de los radicales libres de oxígeno (EROs, por sus siglas en inglés), intermediarios en la cadena respiratoria que son capaces de provocar cambios bioquímicos en diversas sustancias para mantener las funciones celulares normales, incluidos los lípidos, las proteínas e incluso los ácidos nucleicos posteriormente la causa a daño celular a nivel estructural y funcional. Cabe mencionar que los niveles de estas macromoléculas mencionadas, que presentan daño oxidativo, se encuentran incrementados en organismos envejecidos. (34)

Por otro lado, las teorías sobre el papel de los factores externos también incluyen la presencia de productos de glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés), donde su interacción con receptores celulares específicos se asocia con el desarrollo de cambios funcionales y estructurales similares a los que caracterizan el envejecimiento renal, aunque estos efectos se pueden observar en diferentes órganos y sistemas. Esta teoría extrínseca está respaldada por estudios que involucran la restricción de calorías en ratones, donde aquellos con una dieta tan restringida tenían más probabilidades de sobrevivir sin daño renal relacionado con la edad. Además, también existe un fuerte vínculo entre los AGEs y las EROs, ya que estas últimas parecen generarse en las células después de interactuar con los receptores AGE, que sufren daño oxidativo en el proceso, lo que da como resultado productos de glicosilación como carboximetil. Un buen marcador de daño tisular relacionado con la edad. (34)

Cambios estructurales macroscópicos y microscópicos.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 18 de 57

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Disminución en los niveles de creatinina sérica y nitrógeno úrico	Los estudios longitudinales sobre el envejecimiento han mostrado pequeñas pero significativas disminuciones (mejoras) en estos niveles
Deterioro en el flujo plasmático renal	Posiblemente debido a un desequilibrio entre la vasodilatación y los mecanismos de vasoconstricción
Disminución en la secreción del potasio	Envejecimiento; Se ha demostrado que la glucosa disminuye con la disminución de la TFG. En adultos mayores, el gradiente de potasio transtubular se reduce y la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal (DCT) no aumenta cuando el paciente está hiperpotasémico o responde a la fludrocortisona
Inflamación crónica	Caracterizado por aumentos en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) y la proteína C reactiva (PCR).

CAMBIOS MORFOLÓGICOS

Formación de Quistes renales	Los quistes renales simples están asociados con presión arterial alta, tamaño reducido del riñón y función alterada, y pueden ser un signo temprano de daño potencial.
Aumento y disminución de la masa renal	La masa renal aumenta gradualmente de 50 gramos al nacer a 400 gramos o más a los 40 años. Luego se reduce a menos de 300 gramos en la década de los 90.
Nefrosclerosis renal	Se caracteriza por pérdida de nefronas, hipertrofia de las nefronas restantes y arteriosclerosis, que se considera un factor temprano en los cambios renales relacionados con la edad.
Engrosamiento en las arterias renales	Las arterias renales están sujetas a un engrosamiento relacionado con la edad, similar al que se encuentra en todo el cuerpo.

A escala macroscópica, el envejecimiento renal se manifiesta por superficies renales rugosas y la formación y agrandamiento de quistes renales simples. Los

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 19 de 57

quistes renales simples se pueden formar en uno o ambos riñones sin causar agrandamiento del riñón. Su formación aparentemente está relacionada con el envejecimiento, ya que suelen presentarse en personas mayores de 40 años. Los quistes simples suelen ser inofensivos y durante mucho tiempo se han considerado clínicamente insignificantes. Sin embargo, los estudios han demostrado que los quistes renales simples están asociados con presión arterial alta, tamaño reducido del riñón y función alterada, y pueden ser un signo temprano de daño potencial. (6)

La masa renal aumenta gradualmente de 50 gramos al nacer a 400 gramos o más a los 40 años. Luego se reduce a menos de 300 gramos en la década de los 90. La disminución del peso y tamaño corporal es causada por una reducción progresiva de la corteza renal, con una proporción relativamente grande de hipertrofia tubular, que forma el volumen medular, para compensar esta esclerosis y atrofia de las nefronas superficiales en la corteza. Esta compensación por la pérdida gradual de peso renal continúa hasta alrededor de los 50 años, momento en el cual el volumen cortical disminuye en ambos sexos, pero el volumen medular disminuye solo en las mujeres y permanece relativamente estable en los hombres. El tamaño de los riñones depende del número y tamaño de las nefronas, mostrando una correlación negativa entre la edad, el número y el tamaño de los glomérulos, siendo una de las razones por las que el peso de los riñones disminuye con la edad. (34)

A nivel microscópico, existen cambios histológicos asociados que incluyen nefroesclerosis, engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial y aumento de la acumulación de matriz extracelular en riñones viejos. La nefroesclerosis, una característica patológica del envejecimiento renal, se caracteriza por pérdida de nefronas, hipertrofia de las nefronas restantes y arteriosclerosis, que se considera un factor temprano en los cambios renales relacionados con la edad. Otras características de la nefroesclerosis incluyen glomeruloesclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial, que se asemejan a los cambios observados en la enfermedad renal crónica avanzada. A partir de los 30 años aprox. Cada año se pierden 6000-6500 nefronas por nefroesclerosis o más concretamente glomeruloesclerosis. Con base en estudios cadavéricos, se estima que el límite superior de glomeruloesclerosis en riñones normales envejecidos supera el 10%. Sin embargo, las estimaciones de la pérdida de nefronas durante el envejecimiento renal pueden subestimarse significativamente si se basan únicamente en el grado de glomeruloesclerosis

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 20 de 57

detectado en las biopsias renales. Para respaldar esta afirmación, un estudio reciente de 1638 donantes de riñón sanos mostró que en personas de 70 a 75 años, la cantidad de nefronas disminuyó en un 48 % en comparación con las personas de 18 a 29 años, y la glomeruloesclerosis global aumentó solo en 15 %. (34)

Los cambios tubulares que sugieren una pérdida de volumen secundaria al daño de la glomeruloesclerosis global y la correspondiente atrofia tubular podrían explicar la disminución del volumen cortical renal relacionada con la edad. Además, la hipertrofia de los glomérulos no escleróticos y sus túbulos correspondientes puede ayudar a mantener el volumen del parénquima renal con la edad, al menos hasta la mediana edad. Con la pérdida de glomérulos, la parte tubular de la nefrona suele degenerar y es reemplazada por tejido conjuntivo; la hipertrofia tubular se produce en las nefronas restantes, principalmente las situadas en el túbulo contorneado proximal. Parece ser causado por hipertrofia e hiperplasia. Durante el adelgazamiento cortical, la longitud del túbulo disminuye y se forman divertículos en el túbulo contorneado distal. Se desarrolla fibrosis tubulointersticial extensa con pérdida de nefronas. (34)

Los mecanismos que conducen al envejecimiento renal y la fibrosis renal son complejos e involucran múltiples fenómenos patológicos y vías de señalización. Los factores involucrados incluyen señalización proinflamatoria/fibrótica, pérdida de factores renoprotectores como el gen Klotho y la proteína morfogenética ósea, así como cambios vasculares y estrés oxidativo. En los ancianos, las condiciones más comunes, como la diabetes o la hipertensión arterial, y diversos factores externos, como el tabaquismo, conducen fácilmente a un desequilibrio entre los factores protectores y lesivos renales. (35)

Inflamación crónica: El envejecimiento en sí mismo se considera un estado proinflamatorio caracterizado por aumentos en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 (IL-1) y la proteína C reactiva. (PCR) La disfunción de los linfocitos B y T también es común. Los linfocitos B producen anticuerpos con menor capacidad antigénica, mientras que las células T producen más IL-17 e IL-16, promoviendo un estado proinflamatorio, y menos IL-21, que normalmente contrarresta los efectos de estas nuevas células. Esta inflamación se ve agravada aún más por varios factores que ocurren simultáneamente durante el proceso de envejecimiento. La senescencia celular es inducida por SASP Las células senescentes afectan a las células vecinas produciendo factores profibróticos y proinflamatorios. (35).

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 21 de 57

Cambios en la fisiología renal: El riñón que envejece es capaz de mantener el equilibrio de su entorno interno (homeostasis) en condiciones saludables a pesar de sus recursos limitados y su capacidad para adaptarse a desafíos restrictivos o sobrecargados. Flujo plasmático renal (RPF) y tasa de filtración glomerular (TFG): vale la pena señalar que, aunque los riñones representan solo el 0,55 % del peso corporal total, reciben aproximadamente el 25 % del gasto cardíaco (promedio de 1200 ml/min). superior a la de otros órganos como el cerebro, el corazón o el hígado. Normalmente, el RPF aumenta cuando ocurre la vasodilatación renal, pero esta respuesta se ve afectada en adultos mayores sanos, posiblemente debido a un desequilibrio entre la vasodilatación y los mecanismos de vasoconstricción con el envejecimiento que predisponen a la insuficiencia renal aguda. Incidencia de lesiones. (33)

La TFG se considera la mejor medida global de la función renal porque tiene en cuenta los efectos de la edad, el género, la masa muscular y la raza. Los cambios locales en el tono vascular en las arteriolas aferentes y eferentes controlan el FPR y la TFG, aunque los niveles basales de renina, angiotensina II y aldosterona en los ancianos son aprox. En el 50 % de los adultos jóvenes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los inhibidores de la angiotensina II (ARA-II) fueron más efectivos en los adultos mayores, lo que sugiere que el tono vasoconstrictor relacionado con la angiotensina aumenta con la edad. Estas diferencias sugieren que otros factores además del envejecimiento pueden causar el deterioro de los riñones. Por ejemplo, se sabe que la presión arterial alta (incluso dentro de los límites normales) o el HDL bajo están asociados con la pérdida de la función renal relacionada con la edad. Por otro lado, los estudios longitudinales sobre el envejecimiento han mostrado pequeñas pero significativas disminuciones (mejoras) en los niveles de creatinina sérica y nitrógeno ureico que persisten en el tiempo, aunque en menor medida. Cabe recordar que el FPR está determinado por la técnica de purificación de diversas sustancias; la filtración ocurre principalmente en las nefronas yuxtamedulares con una contribución menor de las nefronas corticales. (33)

Función tubular: El envejecimiento se caracteriza por disfunción tubular progresiva y disminución de la capacidad de reabsorción de sodio, excreción de potasio y concentración urinaria, cambios que aumentan la susceptibilidad a la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, en una persona anciana sana, los riñones pueden mantener el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base a menos que haya una gran demanda. La capacidad de excreción y reabsorción de los túbulos

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 22 de 57

renales disminuye con la edad. El túbulo contorneado proximal (PCT) es una fracción heterogénea con diferentes propiedades a lo largo de su longitud; allí se reabsorbe la mayor parte de la glucosa, los aminoácidos, las proteínas menores, el bicarbonato y el 60-80% del sodio y el agua filtrados. (35)

La capacidad tubular máxima (Tm) para reabsorción o transporte máximo disminuye con el envejecimiento; Se ha demostrado que la glucosa disminuye con la disminución de la TFG (de 359 mg/min/1,73 m² en la tercera década a 219 mg/min/1,73 m² en la década). En adultos mayores, el gradiente de potasio transtubular se reduce y la secreción de potasio en el túbulo contorneado distal (DCT) no aumenta cuando el paciente está hiperpotasémico o responde a la fludrocortisona. La disminución de la excreción de potasio se correlacionó con la disminución de la TFG y probablemente reflejó una disminución de la excreción de sodio y cloruro en la TCD. Por otro lado, el riñón es el sitio más importante para el aclaramiento de insulina, eliminando aprox. el 50% de la insulina de la circulación sistémica a través de la filtración, reabsorción y degradación glomerular en los túbulos proximales; por lo tanto, el deterioro de la función renal provoca la depuración de insulina en los ancianos. Una disminución de la velocidad acompañada de acumulación progresiva de sangre generalmente requiere un ajuste de los agentes hipoglucemiantes. (35)

Las arterias renales están sujetas a un engrosamiento relacionado con la edad, similar al que se encuentra en todo el cuerpo. Las arterias pequeñas pueden ser tortuosas debido a las irregularidades en sus lúmenes. Se cree que la aterosclerosis de las arterias pequeñas es la causa del daño isquémico de la nefrona, que puede progresar con el tiempo a glomerulosclerosis global y atrofia tubular, cuyos principales cambios se mencionan en la sección de glomerulosclerosis. (34)

La esclerosis glomerular a menudo da como resultado la formación de derivaciones arteriovenosas entre las arteriolas aferentes y eferentes, se creará una conexión directa que es de importancia crítica para mantener el flujo de la médula ósea mientras se reduce la perfusión cortical. El flujo sanguíneo renal disminuye en proporción al gasto cardíaco con la edad, lo que predispone a insuficiencia renal aguda, desequilibrio electrolítico y sobrecarga de volumen. Una quinta parte del volumen circulante pasa a través de los riñones cada minuto, lo que hace que los riñones sean particularmente susceptibles a la embolización y existe la posibilidad de infarto renal.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 23 de 57

Mecanismos moleculares asociados a la generación de cambios morfo fisiológicos a nivel renal durante el envejecimiento: En el riñón envejecido se producen cambios complejos que conducen a la nefropatía, los mecanismos moleculares subyacentes pueden ser objetivos para futuras estrategias terapéuticas. La recuperación de la función renal tras el inicio de la insuficiencia renal aguda es significativamente peor en pacientes de edad avanzada. Este potencial regenerativo reducido es un sello distintivo del proceso de envejecimiento y puede ser causado por la senescencia celular. Los cambios estructurales y funcionales en las células renales durante el envejecimiento se caracterizan por una disminución gradual de las funciones fisiológicas internas de todos los órganos, el riñón es uno de los mejores órganos para estudiar este declive porque los cambios funcionales relacionados con la edad son fácilmente detectables según los estándares. (36)

Los cambios estructurales en el riñón envejecido se pueden dividir en dos grandes categorías, micro anatómicos basados en los hallazgos de la biopsia renal y macro anatómicos basados en estudios de imágenes como tomografías. Al afectar la estructura básica y la función de las células renales, el envejecimiento conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular, cambios en la permeabilidad de la pared capilar en los glomérulos, mayor susceptibilidad a la lesión de los podocitos, apoptosis, cambios en la capacidad secretora y de moléculas bioactivas.15-18 los podocitos, células que tienen una función crucial para mantener la estructura glomerular normal y la permeabilidad capilar, sin duda experimentan cambios relacionados con el envejecimiento. Una disminución en los niveles celulares generalmente conduce a la descomposición progresiva de muchos tejidos y órganos diferentes, y el riñón no es inmune. Las principales características de las nefroesclerosis encontradas en la biopsia renal son la glomeruloesclerosis (focal y global, pero no segmentaria), la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la arteriosclerosis (engrosamiento fibrointimal). (36)

Después de los 35 años, la tasa de filtración glomerular disminuye aproximadamente entre un 5 % y un 10 % por año. En un 2,3 el correlato estructural de esta reducción es la pérdida de nefronas funcionales, recientemente se descubrió que los riñones de donantes sanos de 70 a 75 años tenían un 48 % menos de nefronas intactas en comparación con los riñones de donantes de 18 a 29 años. Se estima que se pierden entre 6000 y 6500 nefronas cada año después de los 304,5 años. La reducción correspondiente en la tasa de filtración glomerular

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 24 de 57

es menos proporcional a esta pérdida, ya que las nefronas restantes se hipertrofian, lo que lleva a una compensación funcional parcial. (6)

Senescencia celular: La senescencia celular se refiere a la detención persistente del ciclo celular que puede ser inducida por diversas formas de estrés celular a pesar de los estímulos que promueven el crecimiento. Es un mecanismo de defensa bien establecido contra el cáncer, pero también juega un papel clave en el envejecimiento y el daño. Los estímulos oncogénicos, el daño del ADN y el estrés mecánico se encuentran entre los factores estresantes, incluido el final de la vida útil replicativa. A diferencia de la apoptosis, que hace que las células dañadas se eliminen, la senescencia hace que las células detengan permanentemente su ciclo celular, pero permanezcan viables y metabólicamente activas. (35)

p16Ink4a y p19ARF son genes supresores de tumores regulados por el ciclo celular y también están involucrados en la senescencia celular. Según Wei et al. (2020), la expresión de p16Ink4a en el riñón aumenta con la edad y se puede encontrar en varios tipos de células renales. Debido a que se expresa en el riñón, se ha propuesto como marcador del envejecimiento y se ha demostrado que predice el resultado del trasplante. La expresión aumentó en glomérulos, células mesangiales, células endoteliales y podocitos. Las células senescentes adquieren fenotipos distintos, incluidos cambios profundos en la modificación de la cromatina y la secreción de proteínas, denominado fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP) (**Figura 1 y Figura 2**). (35)

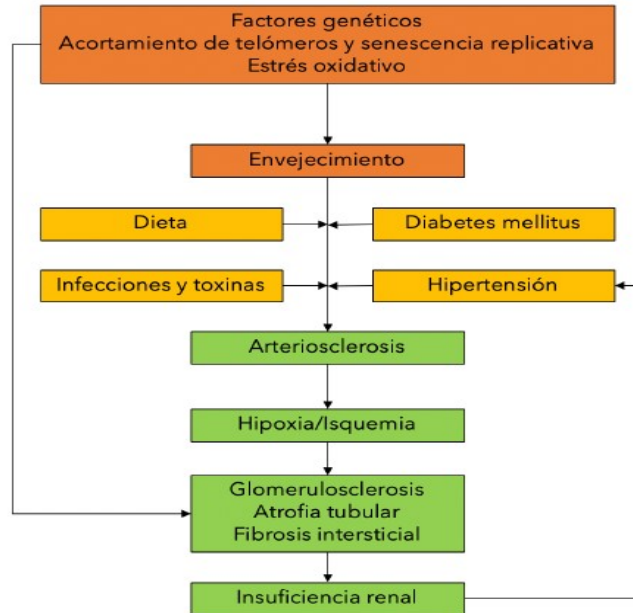


Fig. 1. Patogénesis del envejecimiento renal y la lesión renal asociada (30). Traducido y adaptado de Zhou XJ et al. *The aging kidney. Kidney Int.* 2008 Sep;74(6):710–20.

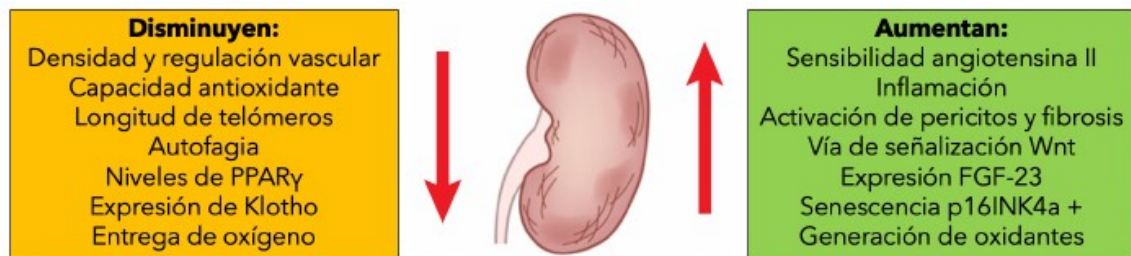


Fig. 2. Alteraciones en las vías celulares y fisiológicas en el envejecimiento renal. PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor- γ . FGF-23: fibroblast growth factor-23 (38). Traducido y adaptado de O'Sullivan ED et al. *Renal aging: Causes and consequences. J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):407–20.

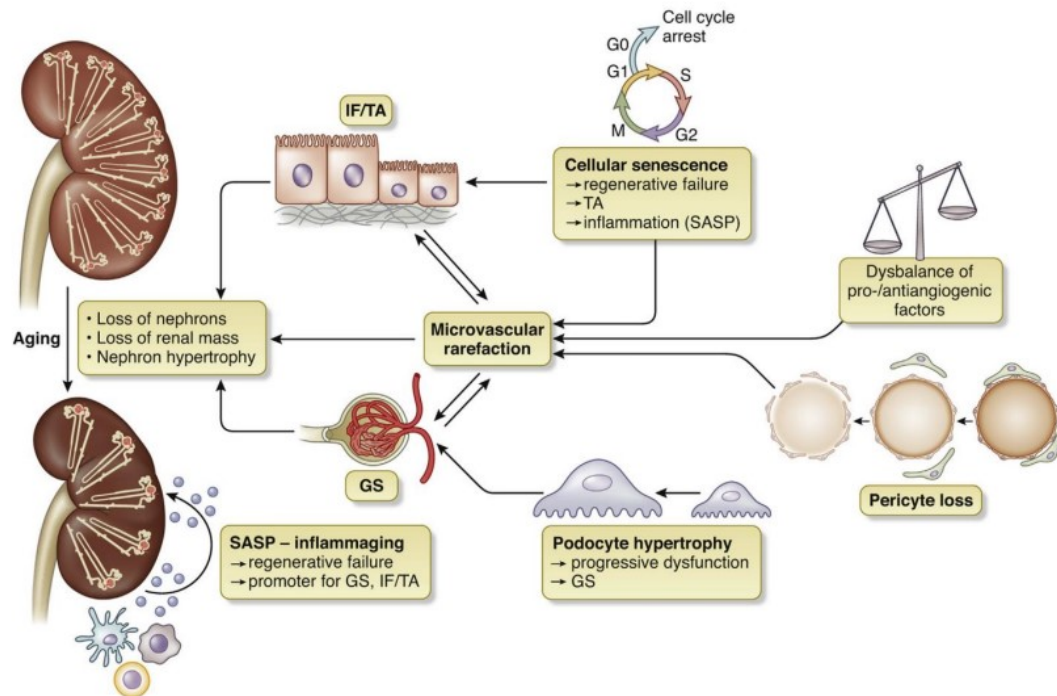
A medida que se pierden progresivamente las nefronas, la necesidad de expansión hipertrófica de los glomérulos remanentes provoca un estrés continuo que se hace progresivamente insoportable. Por el contrario, puede ocurrir desprendimiento de podocitos, vasoconstricción secundaria a vasos tortuosos, colapso de capilares, activación de células epiteliales parietales, fibrosis

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 26 de 57

periglomerular y esclerosis glomerular. Eventualmente, la esclerosis glomerular reaparece y se vuelve cada vez más difícil de tratar por Microscopia óptica. La degeneración de nefronas intactas con pérdida de la arquitectura glomerular explica la débil correlación entre la pérdida de función renal relacionada con la edad y la glomeruloesclerosis que puede detectarse mediante estudios morfológicos. Desde el punto de vista del diagnóstico, se ha propuesto que la densidad individual de podocitos por glomérulo podría servir como biomarcador. La biopsia se lee para determinar la edad biológica del riñón. A pesar del mayor interés y enfoque en los podocitos en los últimos años, es importante reconocer que los podocitos no son el único tipo de célula responsable de la pérdida de nefronas en el riñón que envejece. Mecanismos que causan la fibrosis, en el envejecimiento renal y daño renal son complejos e incluye varios fenómenos patológicos y vías de señalización. En cuanto a los factores involucrados se encuentra la señalización Proinflamatoria/fibrótica, pérdida de Factores protectores renales como el gen Klotho y proteína morfogenética ósea, además cambios vasculares y estrés oxidación. (37)

La acumulación de daño por radicales libres y estrés oxidativo a nivel celular es una de las principales causas del envejecimiento y un determinante importante de la esperanza de vida. Esta teoría simplista ha sido una de las explicaciones más populares para el envejecimiento. Recientemente, ha habido un interés creciente en la teoría mitocondrial del envejecimiento, incluido el estrés oxidativo mitocondrial, el daño mitocondrial y sus implicaciones posteriores para el envejecimiento y la salud. Independientemente del mecanismo molecular exacto del envejecimiento, el declive a nivel celular generalmente conduce a una falla progresiva de muchos tejidos y órganos diferentes, y el riñón no es inmune. (38)

Al estar afectar la estructura básica y la función de las células renales, como resultado del envejecimiento, la tasa de filtración glomerular disminuye, la permeabilidad de las paredes de los capilares glomerulares cambia, la sensibilidad al daño de los podocitos aumenta, la apoptosis, la capacidad secretora alterada y la reabsorción de los túbulos, hay cambios en la concentración de orina y producción de Hormonas derivadas del riñón y moléculas bioactivas. Los podocitos, células con funciones críticas en el mantenimiento de la arquitectura glomerular normal y la permeabilidad capilar, sin duda sufren cambios relacionados con la edad. (37)



A medida que el riñón envejece pierde nefronas y masa, las nefronas restantes compensan esta pérdida mediante una adaptación hipertrófica. Esta figura ilustra los mecanismos que contribuyen a los macro y micro hallazgos relacionados con el envejecimiento y los trastornos de regeneración con la edad. Las características histológicas de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA), glomeruloesclerosis (GS) y rarefacción microvascular son parcialmente interdependientes. El papel de la senescencia celular en los cambios tubulares está bien documentado, pero también es concebible una contribución de la senescencia celular a los cambios microvasculares a través de la senescencia endotelial o vascular. La pérdida de pericitos y el desequilibrio de los factores pro y antiangiogénicos contribuyen aún más al fenotipo vascular con la edad. La disminución de la microvasculatura renal relacionada con la edad puede ser una causa independiente de la pérdida de nefronas, pero también puede ser secundaria a la hipertrofia de los podocitos y la disfunción del GS asociada. SASP, fenotipo secretor asociado a la senescencia. (37)

Estudios han demostrado un equilibrio alterado entre los factores pro angiogénicos y antiangiogénicos en el envejecimiento renal, incluida la regulación positiva de la endostatina y la trombospondina-1 y la regulación positiva del factor de crecimiento del endotelio vascular. 27-29 Es probable que un desequilibrio entre

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTÍNE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 28 de 57

estos y otros factores resulte en capilares renales disfuncionales, lo que conduce a hipoperfusión crónica, isquemia y pérdida de nefronas. (37)

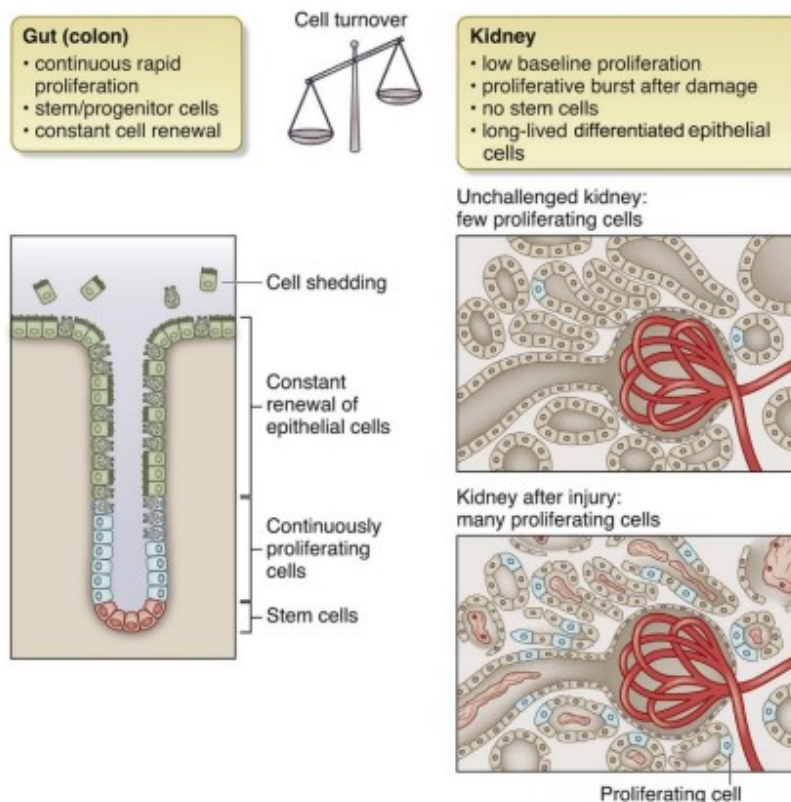
MECANISMOS MOLECULARES	
AUTOFAGIA	Se comporta como vía principal y fundamental en el proceso donde las células no se nutren bien por la falta de nutrientes y por ende se da el estrés celular
RESTRICCIÓN CALÓRICA	sin provocar desnutrición una ingesta del 30% de calorías reducidas es un estimulador de la autofagia, y estudios han demostrado que la restricción calórica da una esperanza de extender un poco más la vida disminuyendo enfermedades que se asocian y se presentan por la edad
TELOMERO-p53	El P53 activo comienza el proceso de muerte programada por mecanismo de regulación positiva transcripcional de los genes o por la inhibición de la cinasa dependiente de ciclina P21CIP1/WAFF1, ocasionando la inactivación de la proteína del retinoblastoma, causando desgaste de los telómeros hasta el punto de poder dañar el ADN
SASP	El SASP se contribuye de cierta manera para la senescencia, convirtiendo a la célula con un alto grado de potencial destructivo, por lo que el secretoma contiene citosinas, quimiocinas y proteasas que de cierta manera van a dañar o destruir la matriz actuando de forma paracrina recopilando células del sistema inmunitario para así poder destruir el microambiente y también de forma autocrina.

✓

En los riñones el túbulo renal específicamente en su porción o parte proximal podemos decir que es la más importante, ya que es la encargada de filtrar los solutos; es conocido que en este proceso el consumo o gasto energético es muy alto y a medida que se da el envejecimiento las células que tienen una alta demanda para consumir o utilizar energías son más propensas a que tengan un estrés oxidativo, en diferentes tejidos donde la proliferación y el recambio de células son más lentos, estos suelen tener una vulnerabilidad en acumular daño oxidativo, conduciendo a sufrir ciertas enfermedades estrechamente relacionadas con la edad, más sin embargo, la proliferación celular en los túbulos renales en sus condiciones fisiológicas normales es muy rara debido a que estas células tubulares tienen una función que depende exclusivamente de la función mitocondrial y la eliminación de las mitocondrias, por lo tanto podemos decir que el

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 29 de 57

envejecimiento suele estar relacionado con una función anormal o deformidad de la mitocondria en las células de los túbulos, lo que en ellas ocurre es que se acumulen macromoléculas que causan daño y por ende estas suelen ser tóxicas para la célula. (37)



Asimismo, se puede decir que a medida que va disminuyendo tanto la cantidad de podocitos en su función normal, como la capacidad de su regeneración y reparación, ocasionando una obsolescencia glomerular, así como también un leve daño en la integridad de la membrana del poro de hendidura en los glomérulos, interfiriendo en la TFG normal, llegando también a estropear al riñón completamente. (37)

✓ **Objetivo 3: Describir los principales cambios inmunológicos presentes durante el desarrollo del envejecimiento en los órganos linfoides primarios y secundarios:**

Los órganos linfoides primarios, los cuales están conformados por el timo y la medula ósea, nos permiten la producción y maduración de linfocitos T y B. Teniendo en cuenta que en la medula ósea se produce células hematopoyéticas pluripotenciales las cuales dan origen a un progenitor mieloide y otro linfoides,

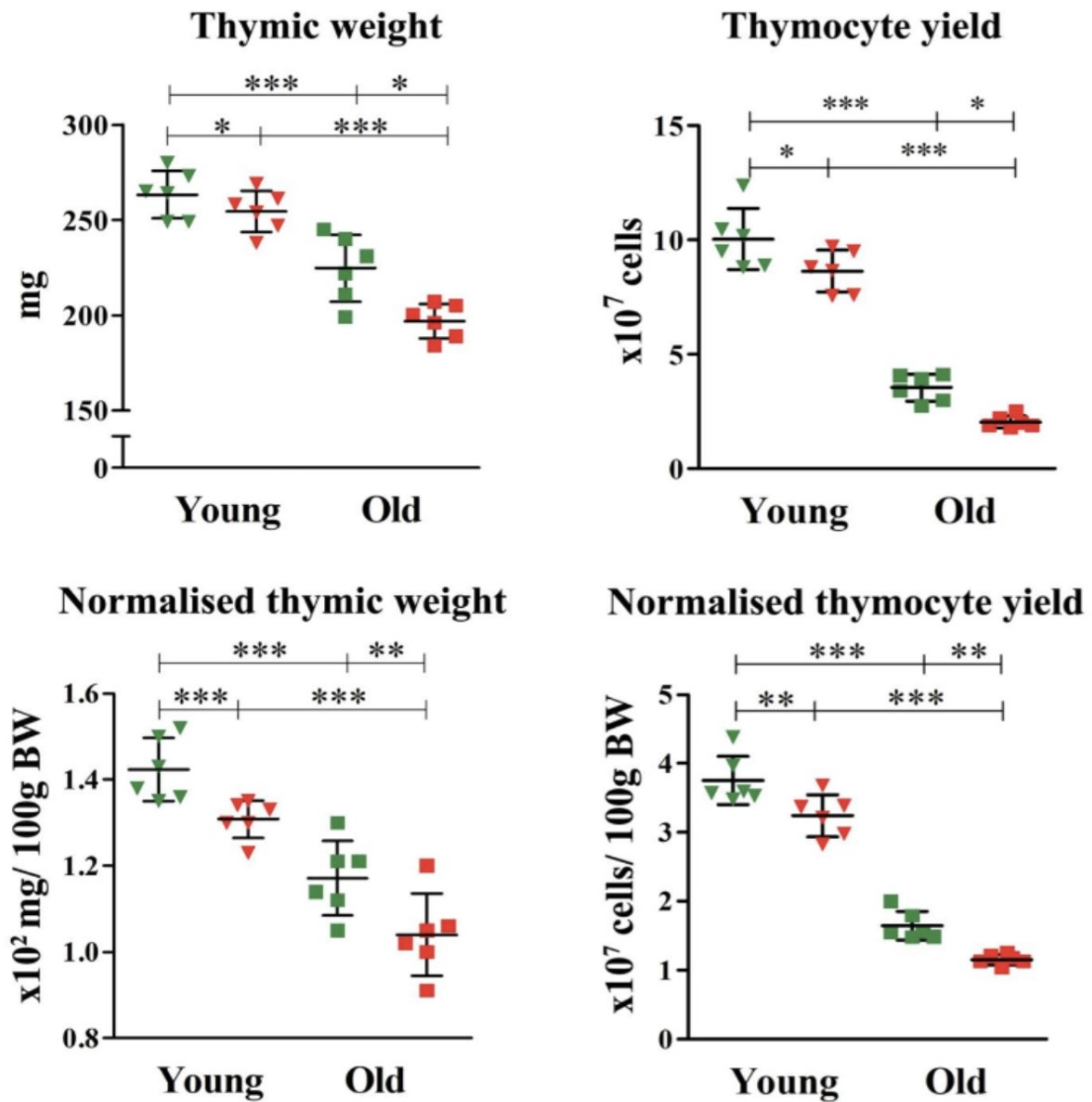
 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 30 de 57

estos nos producen linfocitos T y B y la línea mieloides produce neutrófilos, basófilos, NK, eosinófilos, monocitos, que a su vez hacen parte de nuestro sistema inmunitario adaptativo e innato; añadiendo el papel esencial de propiciar un entorno para la selección de linfocitos que son funcionales pero que no muestran una auto-reactividad patógena y dicha autor reactividad será eliminada posteriormente en la corteza y medula del timo creando procesos de tolerancia inmunológica. (39)

Timo: El timo es el órgano primario linfoide crítico para la defensa, vigilancia y protección contra patógenos, tumores, antígenos y mediadores del daño tisular pero su principal función es la maduración y diferenciación de linfocitos T y B; Este proceso incluyen la expresión de un receptor de células T de superficie celular específico de antígenos o TCR; Posteriormente luego de su maduración se irán a los órganos linfáticos secundarios seguido de una presentación antigénica mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad o MHC. (40) En cuanto a su estructura, el timo presenta células estromales especializadas denominadas células epiteliales tímicas (TEC), que consta de 2 principales subconjuntos, TEC corticales (cTEC) y medular TECs (mTECs), que gobiernan la selección positiva y negativa de las células T y este subconjunto de células, tiene su linaje celular; Las cTEC tienen como linaje a por ejemplo, las células CD25, mientras que las mTECs expresan CD80 pero al final su expresión y producción tímica se verán reguladas por la edad y etapa de vida. (40) El Timo del ser humano es mucho más grande al nacer y presenta su máxima activación en la etapa de la pubertad, es decir, entre los 10 y 14 años para las niñas y entre los 12 y 16 años para los niños, luego de esta etapa el timo involucrena y con el paso del tiempo se convierte en tejido adiposo (39, 40).

En estudios recientes han analizado que existe una relación directa entre la involución del timo durante el periodo de envejecimiento del sistema inmunitario y cómo este afecta a los conjuntos y subconjuntos de células tímicas; La investigadora Gordana Laposavic y colaboradores, publicaron un estudio en 2022 denominado "Thymic changes as a contributing factor in the increased susceptibility of old Albino Oxford rats to EAE development", ellos analizaron en ratas Oxford Albinas (AO) jóvenes y viejas no inmunizadas y sus contrapartes inmunizadas para encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), los parámetros de eficacia de selección negativa de timocitos, la generación tímica de células T reguladoras CD4+CD25+Fоxp3+ (Tregs), la capacidad tímica para instruir y predeterminar la diferenciación de células T productoras de IL-17 y añadiendo la diferenciación timopoyiética acumulada, asociada a una eficacia de células T CD28-T citotóxicas "inflamantes" en la periferia. Utilizando un análisis de citometría de flujo y/o RT- qPCR, al final, el estudio arrojó los siguientes resultados. (41, 42)

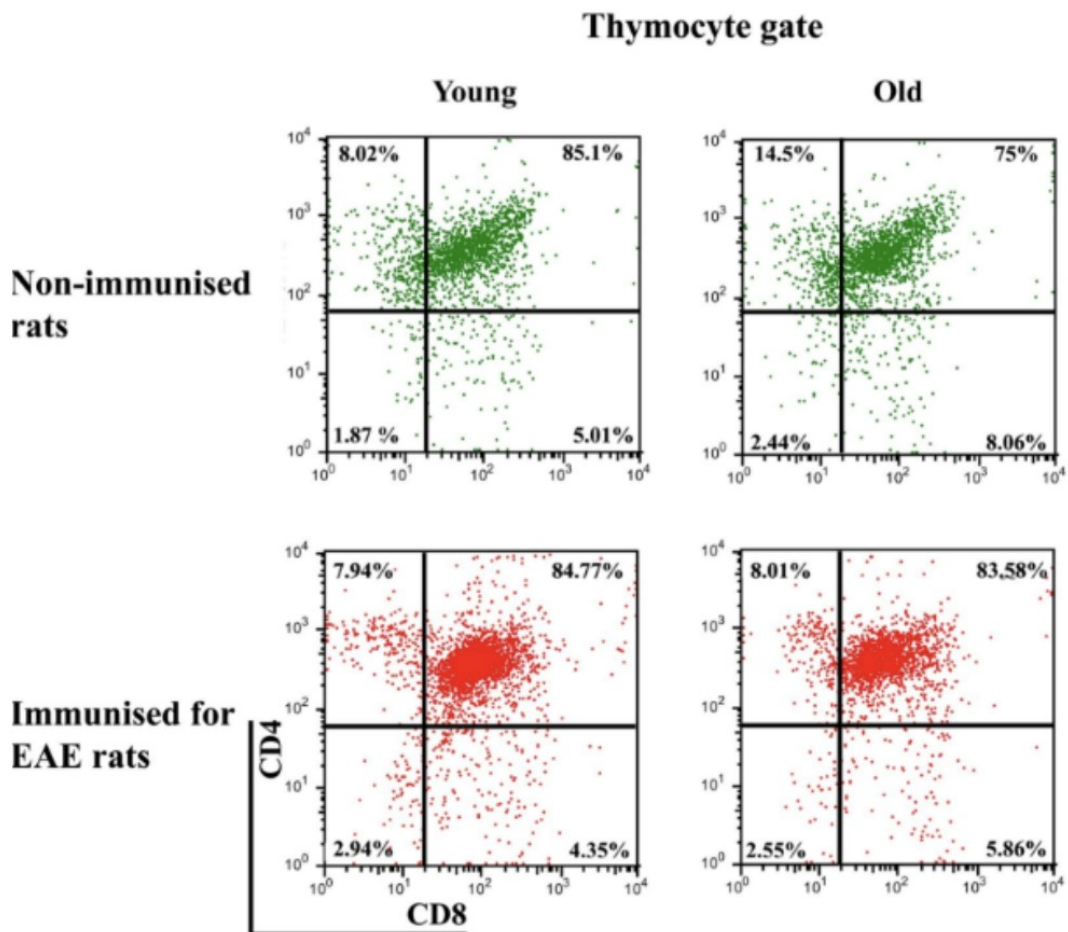
El peso del timo y su rendimiento de timocitos se encontró disminuído en las ratas Oxford Albinas (AO) envejecidas, pero la inmunización para EAE en ratas jóvenes y viejas también redujo el peso tímico y el rendimiento de timocitos, en conclusión, tanto el envejecimiento como la inmunización bajaron el rendimiento del timo en ratas viejas mas no en ratas jóvenes, como se observa en la siguiente figura (40)



Es importante resaltar que, el peso tímico y el rendimiento de timocitos normalizados a 100 g de peso corporal mostraron el mismo patrón de cambios relacionados con el envejecimiento y la inmunización, por tanto, se sugiere que los

cambios observados fueron específicos del rendimiento de los timocitos y del peso tímico, respectivamente. (40)

El envejecimiento y la inmunización para EAE influyeron negativamente en el mantenimiento de las células epiteliales tímicas (TEC) y el rendimiento de los timocitos. En los ratones viejos los niveles de IL6 y/o la expresión de IL-6 tímica se elevaron, esto va relacionado con un daño directo a las células epiteliales tímicas y atrofia tímica; También observaron una expresión del factor de transcripción Foxn1, el cual, es un regulador importante para el desarrollo y mantenimiento de las células epiteliales tímicas, pero su expresión fue negativa por que fue muy baja en cuanto a los ratones viejos. La expresión tímica del ARNm de Foxn1 también disminuyó, pero tras la inmunización en ratas jóvenes, pero permaneció mayor en ratas jóvenes inmunizadas en comparación con sus contrapartes mayores. (40) El envejecimiento afectó la composición de los principales subconjuntos de timocitos, denominados CD4/CD8 en ratas AO. Como se evidencia en la siguiente figura.



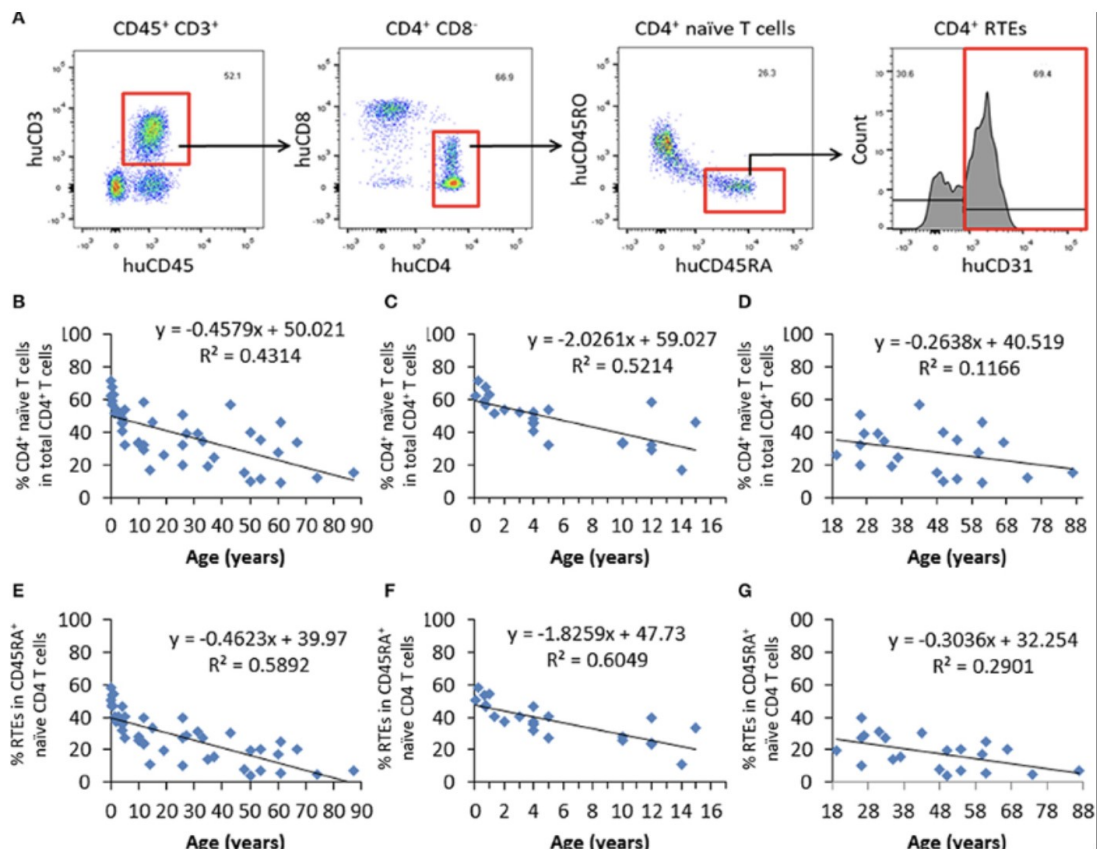
 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 33 de 57

Una de las variables que examinaron fue la expresión superficial de CD4/CD8/TCR $\alpha\beta$. El envejecimiento aumentó la frecuencia de las células CD4-CD8-doble negativas (DN), que presentan más inmadurez entre los timocitos. Por otro lado, la frecuencia de células CD4+CD8 + doble positivas (DP) más maduras entre los timocitos disminuyó con el envejecimiento. Pero no todos los parámetros que evaluaron en este estudio, arrojaron resultados negativos; Al mismo tiempo hubo un aumento en la expresión de CXCL12 que es un factor único para la localización adecuada de los progenitores linfoides en la corteza tímica y, en consecuencia, su diferenciación es más exitosa en estado estacionario. La expresión del ARNm de CXCL12 en el timo aumentó con el envejecimiento.

El envejecimiento y la inmunización para EAE disminuyeron la frecuencia y el número de timocitos de tipo linfocito regulador CD4+CD25+Foxp3+ en ratas AO al afectar la expresión tímica de ARNm para IL-2, IL-15 y TGF- β , esenciales para la creación y mantenimiento de linfocitos reguladores o Tregs. Teniendo en cuenta que el timo genera un subconjunto de nTreg comprometido con el linaje, mejor identificado por la expresión del factor de transcripción Foxp3 y CD25 en la rata, su frecuencia y número en el timo también fueron investigados. Se encontró que la frecuencia de estas células que están involucradas en el mantenimiento de la autotolerancia y la prevención de trastornos autoinmunes disminuyó entre los timocitos con el envejecimiento. En cuanto a la expresión de ARNm de TGF- β mostró una importante disminución relacionada con la edad. La inmunización reguló negativamente su expresión en ratas jóvenes y viejas. Por lo tanto, se encontró una cantidad menor de ARNm de TGF- β en los timos de ratas viejas inmunizadas en comparación con sus contrapartes jóvenes. (40)

Se ha demostrado que las células T ingenuas de ratones jóvenes y viejos tienen cantidades comparables de círculos de escisión del receptor de células T (TREC), mientras que el contenido de TREC de las células T humanas ingenuas es alto en los recién nacidos y disminuye con la edad. Otra diferencia es que la producción tímica mantiene poblaciones de células T ingenuas en ratones, mientras que las células T humanas pueden dividirse en la periferia sin perder su fenotipo ingenuo. (20) Una publicación del año 2020, desarrollada por Qing-Yue Tong y colaboradores, la cual, se nombró "Involución tima humana y envejecimiento en ratones humanizados" donde utilizaron injertos de timo humano en ratones; Encontrando una disminución de células T vírgenes CD4+ asociadas al envejecimiento. Se analizaron muestras de sangre de 44 individuos sanos para determinar la cantidad de linfocitos T vírgenes CD4+, mediante citometría de flujo (FCM), en la que se identificaron linfocitos T vírgenes CD4 + y emigrantes tímicos recientes (RTE), como CD4 + CD45RA + CD45RO- y CD4+, CD45RA+, CD45RO-CD31+ respectivamente Figura 7A, posteriormente, se encontró una disminución asociada con la edad en las células T CD4 + vírgenes Figura 7B, mientras que no se detectó en los niveles de células T CD4 + totales (Figura 7B); Similar a las células T

CD4 + vírgenes, las RTE CD4 + también mostraron una disminución progresiva asociada con la edad, con una disminución mucho más marcada para los individuos antes del final de la pubertad. (39)



Los TREC son círculos de ADN no replicativos episomales estables, generados durante el reordenamiento del gen del receptor de células T en el desarrollo de linfocitos T en el timo. Por lo tanto, los TREC son un marcador de linfocitos T de formación reciente. (39) En la figura podemos ver dos cosas puntuales, primero se mostró una clara disminución de TREC dependiente de la edad; Segundo, en los ratones humanizados, la expresión relativa de TREC mostró un aumento moderado de la semana 10 a la semana 16, seguido de una disminución significativa en la semana 22 (Figura 8B), lo que sugiere una disminución de la producción tímica asociada con la edad después de 16 semanas. (40)

Médula ósea: La médula ósea es el sitio primordial para la hematopoyesis, dirigida por células madres mesenquimales (MSC), osteoprogenitoras y progenitoras hematopoyéticas (HPSC), por ende será el sitio de creación de la

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 35 de 57

línea celular linfoide y mieloide mediada por un ambiente lleno de factores de crecimiento, quimiocinas, citocinas y hormonas, haciendo de este un nicho ideal; Las células madres mesenquimales junto con las osteoprogenitoras, tienen un linaje osteogénico y adipogénico que puede mejorar o empeorar al funcionamiento ideal de la médula ósea, a grandes rasgos el linaje osteogénico forma “nichos bioquímicos” que favorecen la hematopoyesis; Los osteoprogenitores secretan al contrario, IL-7 e IGF-1, favoreciendo la diferenciación y mantenimiento de los linfocitos B, mientras que los osteoblastos inmaduros participan en la expansión de las células madre hematopoyéticas y los osteoblastos maduros también ayudan a la movilización tímica de los linfocitos T competentes. Esto indica el importante papel de las MSC y sus derivados en el mantenimiento del sistema hematopoyético de las células inmunitarias, pero con el pasar de la edad las MSC se pueden diferenciar en adipocitos afectando el proceso de hematopoyesis; Los adipocitos secretan lipocalina 2, que actúa en la inhibición de la eritropoyesis, y mientras más adipocitos se diferencien, más rápido disminuye la actividad hematopoyética, transformando la médula roja en médula amarilla. (43)

Si con el pasar del tiempo la médula ósea se transforma más que todo en tejido adiposo, entonces, las personas mayores o ancianos tendrías una baja producción de células hematopoyéticas, lo que impone un impacto negativo muy marcado en el repertorio y competencia de los linfocitos T y B para desarrollar una defensa inmune efectiva. Por lo tanto, el balance de diferenciación en adipocitos y osteoblastos de MSC, así como la regulación citoquímica de la médula ósea depende de varios factores, incluido el envejecimiento. Si hay un tejido comprometido que entorpece y degenera las células de la médula ósea, entonces las citoquinas claves para la modulación inmunitaria, incluidas IL-6, IL-7, IL-11, IL-15, dejan de ser utilizadas y se mantienen en grandes cantidades afectando a su vez la respuesta inmunitaria general; Tal alteración en la producción de citocinas también afecta a las células hematopoyéticas e inmunitarias. Por ejemplo, las células T cooperadoras (células TCD4 +) se mantienen en nichos organizados por células estromales que secretan IL-7, siendo el principal factor de supervivencia de estas células. Además, el mantenimiento de las células TCD8 + citotóxicas requiere la presencia tanto de IL-7 como de IL-15. (43, 44)

La expresión de IL-6 y la IL-15, es necesaria para el mantenimiento de los linfocitos, pero también pueden actuar como citocinas proinflamatorias, y estas muestran niveles crecientes con el envejecimiento, tanto es así que altas expresión de IL-15, bloquean el proceso apoptótico en las células TCD8+CD28, previniendo el cansancio de las células T y promoviendo la supervivencia del huésped en modelos experimentales de sepsis. Por otro lado, las células TCD8+ activadas producen IFN γ y TNF- α , lo que a su vez conduce a un aumento de IL-15, lo que promueve una mayor atracción de TCD8+CD28-, lo que lleva a un proceso inflamatorio anticipado, que da como resultado un compromiso de la respuesta inmunitaria en los ancianos y el mantenimiento de la

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 36 de 57

inmunosenescencia. (8)(9) Por otro lado la IL-6 es muy valiosa pero también puede ser perjudicial, en algunos estudios se muestra que esta interleuquina es la encargada de la actividad inflamatoria crónica, en la que la IL-6 actúa como mediadora entre las fases aguda y crónica, incluso se asocia al desarrollo de artritis reumatoidea, así como el riesgo de mortalidad en algunos estudios. Concluyendo que a medida que el sistema inmunológico envejece, la producción de moléculas proinflamatorias como TNF e IL-6 aumenta en el suero con el tiempo. Esta situación ha sido descrita como “inflamatoria” y se caracteriza por un bajo fondo inflamatorio sistémico, lo que promueve riesgos fisiopatológicos en todo el organismo, contribuyendo a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. (43)

Estudios han mostrado un punto interesante y es que la línea linfocítica de las HSC tienen un mayor cambio con la edad, tanto es así, que la capacidad de los progenitores linfocíticos comunes, para diferenciarse en las células B progenitoras se ven comprometidas, por lo que las células B progenitoras disminuyen, lo que puede atribuirse a cambios en los diferentes microARN (como miR-29a, miR125b y miR-150) y factores de transcripción. Aunque el envejecimiento por lo general conduce a la disminución de la densidad ósea de la médula, las células NK y macrófagos residentes en la médula ósea, tienden a aumentar en las personas mayores. Las HSC tienen más probabilidades de diferenciarse en células NK, por ende, la frecuencia y la cantidad absoluta de las células NK aumentan en los ancianos. Sin embargo, las células NK también muestran una pérdida significativa de telómeros y una disminución de la actividad de la telomerasa con la edad, lo que puede provocar una reducción del crecimiento y de la proliferación de células NK; En cuanto a los macrófagos envejecidos, estos tienen menor capacidad para secretar citoquinas inflamatorias y si juntamos estos factores, la composición de la médula ósea y la capacidad de diferenciarse en células inmunitarias funcionales se deterioran significativamente con la edad. (45)

Ganglios linfáticos: Los ganglios linfáticos (LN) hacen parte de los órganos linfocíticos secundarios, se describen como, pequeñas estructuras bulbosas que van relacionadas con los vasos linfáticos y en conjunto son esenciales, para la filtración de la linfa y para la respuesta inmune adaptativa. (46)

Estas estructuras están conformadas por células linfáticas (LEC), células doble negativas (DNC), células endoteliales sanguíneas (BEC) y las células reticulares fibroblásticas (FRC); Las FRC son el principal subconjunto de células estromales de los ganglios linfáticos, porque tienen un papel muy importante al controlar las funciones de las células inmunitarias adaptativas, por medio de quimiocinas homeostáticas, es decir, CCL19 e IL-7, su mecanismo de acción radica en el posicionamiento y reclutamiento de linfocitos y células dendríticas en los ganglios linfáticos. (47)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 37 de 57

El impacto del envejecimiento en los ganglios linfáticos y el mecanismo por el cual se afectan, aún no se describe en su totalidad, pero hay estudios que nos pueden proporcionar información muy valiosa en cuanto su tamaño, subconjunto de células y expresión. Un artículo publicado por April R. Masters y colaboradores, en el año 2019, denominado “Assessment of Lymph Node Stromal Cells as an Underlying Factor in Age-Related Immune Impairment”, nos permite ver el número, proliferación, cinética de las FRC, BEC, LEC y DNC y morfología de los LN en modelos murinos jóvenes y viejos, mediante un proceso infeccioso de influenza tipo H17 y PR8, y los resultados fueron los siguientes:

Se evaluó la cinética de las respuestas de las células estromales de los ganglios linfáticos mediastínicos (MLN) y periféricos (PLN) en donantes jóvenes y envejecidos, durante el proceso de homeostasis y de la infección por influenza, encontrando que tienen una cinética similar y no se observaron diferencias significativas en el número total de células en la homeostasis o en cualquier momento después de la infección por influenza en MLN o PLN jóvenes y de edad avanzada. (47)

Se cuantificó el número total de células estromales en el proceso de infección por influenza arrojando un resultado significativo. En el día 10 posterior a la infección, es donde más se expanden las células estromales, en donde los MLN y PLN de edad avanzada tienen menos células que los jóvenes, pero para el día 12 después de la infección, el número de células estromales del MLN envejecido era igual al de los MLN jóvenes, lo que sugiere una expansión retrasada en los LN envejecidos. La población total de células del estroma se diferenció aún más en FRC, LEC y BEC. Se analizó la proliferación mediante la tinción con Ki67; La proliferación fue significativamente menor en el día 10 después de la infección en las poblaciones FRC, LEC y BEC en MLN de edad avanzada en comparación con jóvenes, relacionándolo con la disminución del número de células en este punto de tiempo. (37)

Investigaciones anteriores han demostrado que los linfocitos T de donantes jóvenes exhiben una disminución en el desplazamiento hacia los LN envejecidos. Para este estudio, los autores tomaron este concepto y lo pusieron a prueba; Se transfirieron células T CD8+ transgénicas F5 TCR jóvenes, que tienen un TCR específico para el péptido NP 366-374 de la influenza del virus de la influenza H17 en ratones jóvenes y viejos y se cuantificó su entrada en los ganglios linfáticos mediastínicos. El resultado arrojó una mayor frecuencia y número de células T CD8+ de donantes jóvenes en la sangre periférica de huéspedes ancianos en comparación con los jóvenes, en conclusión, se da una disminución de la frecuencia y el número de células donantes en MLN de edad avanzada en comparación con los jóvenes que sugieren que existe un defecto intrínseco de LN que da como resultado una disminución del reclutamiento de células T.

	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 38 de 57

Bazo: Es un órgano linfoide secundario, que interviene tanto en la respuesta inmune innata como adaptativa, orquestado por varios tipos de células entre estas tenemos, los macrófagos esplénicos, las células T asesinas, las células dendríticas, los granulocitos, linfocitos B, células plasmáticas y linfocitos T reguladores o tregs, recalcando que la principal función del bazo es filtrar la sangre al eliminar los glóbulos rojos viejos y las plaquetas, y actúa como un órgano hematopoyético después de una pérdida severa de sangre.

La estructura histológica del bazo es casi la misma en todas las especies. El parénquima del bazo se divide en pulpa blanca linfoide y pulpa roja hematogena y en los roedores no cambia mucho, solamente, la pulpa blanca consta de una arteriola central rodeada por una vaina linfoide periarteriolar (PALS), folículos linfoides y la zona marginal (MZ) (34), por ende, un estudio que analice un modelo de roedores para ver los efectos del envejecimiento y cómo se relaciona con los humanos sería un avance muy bueno; Así mismo, se encontró un estudio publicado en 2020, por Nesma I. El-naseery y colaboradores, denominado “Aging-associated immunosenescence via alterations in splenic immune cell populations in rat” nos muestra como el bazo es afectado a través de la edad en un modelo murino de edad y jóvenes, su método consistió en analizar los niveles de superóxido dismutasa total (T-SOD) (enzima antioxidante que protege a las células de las acciones de los iones superóxido) y malondialdehído (MDA) (reflejan indirectamente el nivel de daño celular), además de analizar las células T, células B, macrófagos, granulocitos, mastocitos, células en proliferación, células apoptóticas y células positivas para IL-1 β , IL-6 y TLR4, mediante una tinción de inmunohistoquímica. (49)

✓ **Objetivo 4: Describir los cambios en la microbiota intestinal durante la etapa del envejecimiento**

La microbiota intestinal humana es un conjunto de microorganismos compuesto por bacterias, hongos y virus donde predominan los filos bacterianos que representan el 98% de ellos. (50) La microbiota intestinal adquirida al nacer se desarrolla en paralelo con el desarrollo del huésped y mantiene su estabilidad temporal y diversidad a través de la edad adulta hasta la muerte, (51) el cuerpo humano, alberga billones de células microbianas cuyas acciones combinadas les permiten alcanzar su mayor densidad en el compartimiento intestinal, donde forman conjuntamente una comunidad microbiana compleja. (52)

La microbiota intestinal es dinámica, realiza algunas funciones básicas entre ellas encontramos la protección contra patógenos mediante la colonización de superficies mucosas, creación de diferentes sustancias antimicrobianas, mejorando en el sistema inmunológico, desempeñando un papel vital en la digestión, el metabolismo, y el sistema neurológico del cuerpo humano. Además de ejercer una influencia significativa en la salud física y mental de un individuo.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 39 de 57

Una comprensión profunda del funcionamiento de la microbiota intestinal ha llevado a algunos desarrollos terapéuticos muy interesantes, como los prebióticos, los probióticos, los medicamentos y el trasplante fecal que conducen a una mejor salud. (51, 52)

La microbiota intestinal consta de células de 100 a 1000 especies en el cual se considera el hábitat microbiano más denso de la tierra. Esencialmente el 90% de la microbiota gastrointestinal está compuesta por bacterias de dos filos principales, a saber, Bacteroidetes y Firmicutes. Otros filos que se encuentran consistentemente en el intestino humano incluyen Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. Asociándolo un poco con la composición de la microbiota fecal de cada individuo se puede tener en cuenta que cada quien tiene su propio patrón distintivo de perfil microbiano. (52-54)

En los seres humanos la microbiota intestinal se desarrolla a lo largo de la infancia, con mayor variedad de microorganismos y especies en comparación con otras partes del cuerpo, (55) específicamente el proceso por el cual comienza la microbiota en el individuo, es cuando feto se desarrolla en el ambiente estéril de la cavidad uterina y su colonización comienza durante su paso por el canal vaginal y al mismo tiempo el contacto con la flora fecal materna durante el parto, otras formas más de adquirir ciertas bacterias para fortalecer la microbiota del tubo digestivo del recién nacido es la piel materna y el medio ambiente que lo rodea, aunque el medio lo empieza adquirir desde los primeros días de nacimiento. (56) Específicamente la microbiota intestinal se forma en la placenta donde existen bajos niveles de bacterias no patógenas en el cual la mayor parte son firmicutes y bacteroidetes, dependiendo por donde nazca el feto, asimismo el bebé será colonizado por ciertos organismos, si sería un parto natural esté adquirirá microorganismo de la vagina materna. (57)

Los recién nacidos que nacen por vía vaginal están expuestos a la vagina materna, y la microbiota fecal de estos recién nacidos está dominada por Prevotella spp. y Lactobacillus. (58) Los recién nacidos por cesárea (CS) no entran en contacto directo con la población microbiana vaginal materna y, por lo tanto, es más probable que tengan un microbioma dominado por microbios, como Corynebacterium, Staphylococcus y Propionibacterium spp., que se derivan de la madre. la piel, el entorno hospitalario o el personal del hospital. (59)

Además de los modos de parto y alimentación, otros factores, como la edad gestacional al nacer, la ubicación geográfica, el estilo de vida familiar, la genética del huésped y el uso de antibióticos, también son responsables de la colonización de la microbiota intestinal infantil. (60) Durante la primera semana después del nacimiento, se ha observado un predominio de Actinobacteria (principalmente del género Bifidobacterium) en los bebés nacidos por vía vaginal, mientras que

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 40 de 57

Firmicutes se ha observado cómo la población microbiana más prevalente en los bebés con SC. (61)

Ahora bien, varios estudios realizados por PCR informaron que la diversidad bacteriana es mayor en la leche materna que en las heces infantiles o maternas, y está ayuda a reforzar la microbiota del neonato, es importante identificar la composición de esta microbiota ya que va a variar dependiendo de la etapa y duración de la lactancia. (60, 62) Con respecto a la colonización del intestino del recién nacido, en las primeras 24 a 72 horas después del parto el lumen del colon contiene una cierta cantidad de oxígeno y es colonizado por entero-bacterias Gram-negativas provenientes de la microbiota fecal materna, la bacterias consumen el oxígeno, generando un ambiente anaerobio a favor para el desarrollo de los anaerobios que contribuirán a la microbiota dominante de los niños lactantes, con respecto a los lactobacilos, bifidobacterias y recuentos bajos de Bacteroides y enterobacteriáceas.(60)

Cuando el niño es destetado, su microbiota residente comienza a parecerse a la de los adultos. Mediante el niño va creciendo y exponiéndose en lugares y al consumo de ciertas comidas, la composición microbiana va a variar y aumentar tanto en la diversidad como en riqueza al alcanza su mayor complejidad en el adulto humano, con varios cientos de filotipos a nivel de especies dominados por los filos Bacteroidetes y Firmicutes.(59, 60) La composición a nivel intestinal va a variar a lo largo del tracto digestivo. En comparación del estómago y el tracto digestivo de los niños pequeño, la cual hay poca presencia de bacterias con respecto al adulto mayor. (55) El colon tiene un gran ecosistema microbiano ya que la carga aumenta dentro de él, esto se debe al aumento del pH, tránsito gastrointestinal, disponibilidad de nutrientes, secreción de mucina, función inmune, edad y salud del huésped.(50) No obstante, la composición de la microbiota gastrointestinal puede verse afectada por una serie de parámetros ambientales, como el pH, los niveles de oxígeno/estado redox, la disponibilidad de nutrientes, la actividad del agua y la temperatura, lo que permite que varias poblaciones prosperen y ejerzan diferentes actividades mientras interactúan con su entorno. incluido el del huésped humano. (63) y del mismo modo, hay factores como lo son la genética del huésped, la dieta, la edad y los antibióticos, que pueden cambiar la composición y función de la microbiota intestinal. (55, 64)

En las últimas etapas de la vida, la composición de la microbiota vuelve ser menos diversa y más dinámica, caracterizada por una mayor proporción de Bacteroides a Firmicutes, aumento de Proteobacteria y disminución de Bifidobacterium. (55) La microbiota es modulada por diversos factores que modifican su composición: la microbiota colónica y vaginal maternas, el medio ambiente de la sala de parto, las bacterias de la leche materna, las bacterias de los alimentos no lácteos después del de que la madre le deje de dar seno y los contactos con otros seres humanos. Diversos fármacos como ciertos antibióticos,

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 41 de 57

alimentos y nutrientes (como el hierro, el zinc y los nucleótidos), moléculas indigeribles y fermentables (prebióticos, mucinas) y por último bacterias que se encuentran en los alimentos o administradas en preparaciones farmacéuticas (los probióticos) pueden modular en algún momento, la composición de dicha microbiota y ejercer diversos efectos favorables para quien los consume. (56)

Es pertinente mencionar la relación de carácter relevante que existe entre los factores hereditarios y ambientales, asimismo, cómo emplean dicho papel importante en cada etapa del desarrollo de la microbiota intestinal, partiendo desde la concepción hasta el período posterior al nacimiento, pronosticando de este modo un poco ciertos cambios que se evidenciará en el envejecimiento. (65) Teniendo en cuenta lo anterior, se entiende que la microbiota humana es establecida después del nacimiento y comienza como un ecosistema que ha sido definido por múltiples investigaciones como dinámico, dominado por bifidobacterias, que se estabilizan aproximadamente durante los primeros 2-3 días de vida, las cuales logran alcanzar una composición homeostática que se mantiene así, relativamente estable durante la mayor parte de la vida adulta. Siendo de este modo determinadas por una variedad de exposiciones tempranas apuntadas a diferentes factores. (66) Cuando se habla de la composición y actividad de la microbiota se logra ver afectada de manera significativa por los antecedentes genéticos del portador y sus determinantes, entre estos, el modo de parto (nacimiento natural vaginal, cesárea), el envejecimiento que será nuestro punto a tratar junto con el estilo de vida dietario y los tratamientos con antibióticos que se utilizan habitualmente, los cuales se determinó que podrían afectar la composición de la microbiota humana a largo plazo. (65)

La preservación de la diversidad de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento parece ser la clave para alcanzar la salud geriátrica. (65) Entre los cambios más característicos asociados a la edad en la población bacteriana se han observado disminución de la abundancia de productores de butirato y lactato, de este modo se pudo encontrar según las distintas respuestas una reducción de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, el cual corresponde a un rasgo característico asociado a la edad. (65) Es muy notable que existe una relación inversamente proporcional entre la abundancia de Bifidobacterias y Firmicutes, asimismo, la aparición de procesos inflamatorios en los adultos mayores. (66)

El género Bifidobacterium es un productor de lactato, un metabolito que afecta a la acidez del ambiente y a su vez produce genes de respuesta ante el estrés inhibiendo la acción de sustancias proinflamatorias y suprimiendo el envejecimiento del intestino mediante la producción de moco. (66) La relación entre la microbiota intestinal y la edad del huésped o portador está influenciada por la cantidad proporcionada y correspondiente a factores externos, como el estilo de vida, la dieta, alteraciones físicas, incluso fármacos. Teniendo en cuenta

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 42 de 57

así, a factores internos que se llevan a cabo en nuestro organismo a consecuencia de múltiples causas, por ejemplo la inflamación. (67)

Siendo de este modo, de manera general, es válido mencionar que en la población joven el intestino está colonizado por una amplia serie de bacterias que mantienen una relación simbiótica con el huésped hasta cierto punto de nuestra edad. Diferentes estudios han aludido que la diversidad de la flora bacteriana de los huéspedes saludables está compuesta principalmente con taxones microbianos como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eggerthella*, *Anaerotruncus*, *Bilophila*, *Akkermansia* y *Butyricimona*, los cuales llevan a cabo procesos benéficos para este mismo, como la producción de AGCC, que a su vez están relacionados con la regulación de la sensibilidad a la insulina o la modulación de la inflamación. (66)

No obstante, en los adultos mayores la composición de la microbiota cambia, reduciéndose tal diversidad bacteriana, en los cuales aparece un aumento de comensales proinflamatorios (proteobacterias) y anaerobios facultativos, siendo así como estos reducen los comensales benéficos como los Firmicutes, esta disminución, según las diferentes profundizaciones, se conoce como disbiosis y es la principal causa de la inflamación. Dicho proceso provoca un deterioro de la integridad del epitelio intestinal aumentando así la filtración de bacterias oportunistas que son las encargadas del desarrollo de los procesos inflamatorios y la desregulación de la homeostasis intestinal, lo que lleva consigo un aumento del riesgo de padecer enfermedades asociadas al envejecimiento. (65)

De manera particular el incremento en el tiempo del tránsito intestinal conduce a la producción de heces duras, asociándose a cambios en la composición de la microbiota intestinal, es así como en términos del potencial metabólico, este se asocia al enterotipo *Ruminococcus*, cuya principal característica corresponde a una reducción de la relación sacarolítica y proteolítica. Siendo este incremento de la actividad proteolítica considerado como perjudicial para la salud del huésped, produciendo un incremento de los AGCC ramificados, que, por su interferencia con el metabolismo energético a nivel central se asocian principalmente a deficiencias cognitivas. (65). Debido a esto es importante mencionar por qué las comorbilidades asociadas a la microbiota intestinal tienden a crecer a medida que el huésped envejece, aunque hoy día no está claro si estas alteraciones son causa o consecuencias del envejecimiento de este, existen diferencias en la microbiota intestinal entre personas adultas sanas y envejecidas, cambios dados al estilo de vida, esquema dietético, movilidad, sistema inmune debilitado, reducción de funcionalidad total e intestinal, alteración de morfología intestinal y fisiológica, infecciones recurrentes hospitalizaciones y uso de medicamentos. (66)

✓ **Objetivo 5: Mencionar las enfermedades promovidas por los cambios de la microbiota intestinal durante el envejecimiento**

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 43 de 57

La disbiosis de la microbiota intestinal (GM) tiene efectos adversos para la salud en el cuerpo humano que conducirán a una variedad de enfermedades crónica. Algunas de estas patologías pueden ser: Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) Esta incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, se puede caracterizar por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Se ha demostrado que los pacientes con EII tienen una microbiota intestinal alterada, con una disminución en la diversidad bacteriana como lo es la *Faecalibacterium prausnitzii* y una mayor presencia de bacterias patógenas como *Escherichia coli*.(68)

Diabetes: La composición de la microbiota intestinal puede jugar un papel en la aparición de resistencia a la insulina al afectar la señalización de la insulina. Según estudios, la microbiota intestinal de los humanos obesos se caracteriza por un aumento de Firmicutes y Actinobacteria y una disminución de Bacteroidetes en comparación con la de los individuos delgados. Estos filos están asociados con una mayor absorción de lipopolisacáridos (LPS), lo que induce resistencia a la insulina al regular al alza las vías inflamatorias. (69) También se encontró que la microbiota intestinal juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa y que la disbiosis puede contribuir al desarrollo de la diabetes tipo 2. Por disminución en la abundancia de bacterias beneficiosas, como *Akkermansia muciniphila*, y una mayor presencia de bacterias patógenas.

Enfermedad Celiaca Esta es una enfermedad autoinmune en la que los anticuerpos de los pacientes reaccionan contra el gluten que ingieren en la dieta. Esta reacción provoca problemas intestinales de malabsorción que afectan a otras áreas de su salud debido a déficits nutricionales. (70) Se ha propuesto que la disbiosis es otro factor de riesgo para la enfermedad celíaca. De hecho, se describió una «epidemia sueca de enfermedad celíaca», y se han aislado bacterias candidatas como factores etiológicos, que posteriormente se han podido aislar en pacientes nacidos durante la epidemia. La disbiosis y las bacterias asociadas a la enfermedad celíaca pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo del padecimiento, ya sea por influencia directa en las respuestas inmunes de la mucosa o al incrementar la respuesta inflamatoria al gluten. (71)

El punto en el que se pierde esta estabilidad y comienza la disbiosis relacionada con la edad probablemente varía según el individuo y, si es causado en parte por cambios en la fisiología del envejecimiento, podría correlacionarse más con la edad biológica (es decir, la edad fisiológica) que con la edad cronológica (es decir, el número de años). años vividos). (72) La evidencia de la alteración del estado inflamatorio, destacada en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, recuerda fuertemente la alteración de la microbiota, lo que sugiere fuertemente un vínculo entre el sistema gastrointestinal y las funciones cognitivas. (73)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 44 de 57

Conclusiones y Recomendaciones

- Las enfermedades cardiovasculares son una preocupación importante en el envejecimiento, convirtiéndose en un problema de salud pública debido a su gran prevalencia en los últimos años, siendo así la principal causa de muerte en pacientes mayores de 60 años en todo el mundo, destacándose sobre todas la hipertensión arterial, a medida que envejecemos se producen cambios en el sistema cardiovascular que pueden contribuir a la aparición de esta patología; sin embargo también hay factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, la dieta y el sedentarismo, que pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la vejez. Es importante que los adultos mayores tomen medidas específicas y sigan las recomendaciones médicas para prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares, para poder mantener su calidad de vida a medida que envejecen.
- El riñón es un órgano que cumple con varias funciones siendo el principal el mantenimiento de la homeostasis sanguínea, durante el envejecimiento los riñones presentan grandes cambios bioquímicos debido al estrés oxidativo que se presenta, conllevando a un cambio morfofisiológico tanto nivel macroscópico como microscópico, los cambios que se presentarán esto debido al daño celular que produce este proceso fisiológico.
- La disminución de la tasa de filtración glomerular será uno de los primeros cambios moleculares que produce el envejecimiento, ella disminuye 1% por año a partir de los 40 años. También hay cambios en la permeabilidad de la pared capilar en los glomérulos, de la capacidad secretora y de moléculas bioactivas y hay mayor susceptibilidad a la lesión de los podocitos, asimismo se puede presentar apoptosis. Todos estos cambios a gran medida pueden ocasionar un daño funcional y estructural a nivel renal.
- El envejecimiento está altamente relacionado con la disminución gradual en la función renal, se observa cómo a mayor edad hay mayor disminución del flujo plasmático renal y de la velocidad de la filtración glomerular. También hay una reducción en la cantidad de nefronas y dificultad para la regulación de la presión esto debido al cambio que produce en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. De igual forma las paredes arteriales a nivel renal se vuelven más rígidas y gruesas por la edad. Todos estos cambios son fisiológicos pero pueden presentarse cambios patológicos como la nefroesclerosis, que puede conllevar a una insuficiencia renal.
- Los cambios inmunológicos de los órganos linfoides primarios y secundarios anteriormente descritos causados por la avanzada edad, fueron muy

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 45 de 57

significativos, entre estos tenemos, la disminución del tamaño y producción de linfocitos en el timo, la falta de hematopoyesis por parte de la médula ósea ocasionando un estado de susceptibilidad a infecciones, añadiendo la falta de presentación y procesamiento antigénico por parte de los ganglios linfáticos, haciendo propenso al adulto mayor de presentar patologías autoinmunes.

- La composición de la microbiota intestinal tiene predominio por microorganismos de los filos bacterianos, los cuales son encontrados en mayor proporción en la misma.
- Con el paso de los años, la microbiota intestinal se ve alterada a causa de diversos factores como el estilo de vida, la dieta, la actividad física e incluso el uso de ciertos fármacos; lo cual conlleva a que la vitalidad de la salud tenga cambios significativos que promuevan la formación de ciertas patologías o cambios fisiológicos.
- Dichos cambios se evidencian mayormente en la etapa del envejecimiento, donde la microbiota se ve principalmente afectada debido a la disminución de ciertos microorganismos como lo son las Bacteroides y Firmicutes, que hacen parte de la diversidad bacteriana e inducen a las múltiples alteraciones de la composición, prevalencia, vitalidad de la microbiota y a su funcionamiento; a su vez contribuyen a la formación de múltiples enfermedades tales como: Inflamación intestinal constante, diabetes y la enfermedad celíaca.
- **Bibliografía**
 1. Duque-Fernández LM, Ornelas-Contreras M, Benavides-Pando EV. Actividad física y su relación con el envejecimiento y la capacidad funcional: una revisión de la literatura de investigación. *Psicol Salud*. 13 de diciembre de 2019;30(1):45-57. Disponible en: <https://doi.org/10.25009/pys.v30i1.2617>
 2. Polo Perez M. Diseño de un programa de intervención nutricional en pacientes geriátricos con alteración de la función renal. Univ Valladolid. 2022:49.
 3. Ochoa-Vázquez J, Cruz-Ortiz M, Pérez-Rodríguez MC, et al. El envejecimiento: Una mirada a la transición demográfica y sus implicaciones para el cuidado de la salud. *Rev Enferm IMSS*. 2018;26(4):273-280.
 4. Envejecimiento y salud. www.who.int. 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 5. Minsalud actualiza política de envejecimiento y vejez [Internet]. www.minsalud.gov.co. Available from:

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 46 de 57

<https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-actualiza-politica-de-envejecimiento-y-vejez.aspx#:~:text=En%20Colombia%2C%20entre%201985%20y>

6. Fang Y, Gong AY, Haller ST, Dworkin LD, Liu Z, Gong R. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595250/>
7. Organización mundial de la salud, enfermedades cardiovasculares (ECV) en adultos datos y cifras, síntomas y tratamiento Mayo 2018. Disponible: https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
8. osé, C., Santander, M., Guillen Vanegas, M., Nicole, D., Cruz, Q., Xavier, B., Criollo, C, Paulina, L, Ochoa C, Lorena, K., García I, & Cien D- 2021/ (s/f). Prevalencia, factores de riesgo y clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina. Disponible : <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8383987.pdf>
9. Ángel A. García-Peña, Diego Ospina², Jenny Rico ¹, Daniel G. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) Rev. Colombiana de Cardiología vol.29 no.1 Bogotá Ene./Feb. 2022 Epub 22 de febrero de 2022 Disponible en: <https://doi.org/10.24875/rccar.m22000114>
- C. Harff,Á. Panoskaltis; Tissue engineering of the lymphoid organs; Medicine, Volume 13, August 2021; <https://doi.org/10.1016/j.regen.2021.100049>
11. M. Petrušić, Z. Stojić-Vukanić, I. Pilipović, D.Kosec, I. Prijić, G. Lepasavić; Thymic changes as a contributing factor in the increased susceptibility of old Albino Oxford rats to EAE development; Experimental Gerontology, Volume 171, January 2023, 112009; <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112009>
12. Peira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, Peluzio M do CG, Alfenas R de CG. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. Br J Nutr. 2012;108(5):801–9. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/C4AEB961BE12DF26457DB807D98D2BDD/S0007114512001213a.pdf/influence-of-a-high-fat-diet-on-gut-microbiota-intestinal-permeability-and-metabolic-endotoxaemia.pdf>
13. Alarcón RC, Rojo IC. Intestinal microbiota and aging. Medigraphic.com. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2020/ger201b.pdf>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 47 de 57

14. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
15. Alarcón RC, Rojo IC. Intestinal microbiota and aging. *Medigraphic.com*. [citado el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2020/ger201b.pdf>
16. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
17. Kaeberlein, M., Rabinovitch, P. S., & Martin, G. M. (2015). Healthy aging: The ultimate preventative medicine. *Science*, 350(6265), 1191-1193. doi: 10.1126/science.aad3267
18. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
19. Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1), 244-254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x
20. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Inmunología Celular y Molecular*. Elsevier.
21. Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2020). *Inmunobiología: El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. Médica Panamericana.
22. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8(1), 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y
23. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533
24. Hanane Bouarich, Alina Chávez Guillén, Diego Rodríguez Puyol, Riñón e hipertensión en el anciano, *Medicina Clínica*, Volume 157, Issue 4, 2021, Pages 178-184, ISSN-7753, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.02.008>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 48 de 57

25. Berrazueta-Fernández J. R. Aging and Cardiovascular Diseases. ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM 2018 número 266-280. DOI: <http://dx.doi.org/10.32440/ar.2018.135.03.rev09>

26. M. Felipe Salech, L. Rafael Jara, A. Luis Michea, Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 23, Issue 1, Pages 19-29, ISSN 0716-8640. Disponible en: <https://www.science-direct.com/science/article/pii/S0716864012702699>

27. Barón-Castañeda Alberto. Envejecimiento y enfermedades cardiovasculares. Revista Colombiana de Cardiología 2022 Dic; 29(6): 609-610. Desde Epub December 27, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/rccar.m22000200>.

28. Salazar cáceres pm, rotta rotta a, otiniano costa f. hipertensión en el adulto mayor. rev med hered. 2017;27(1):60-66. disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1018-130x2016000100010. accedido el 15 de mayo de 2023.

29. González Rey, Tatiana, Savon Martin, Laynes María, Travieso Pérez, Sailit María, & Maurisset Cintero, Yanay. (2020). Disfunción endotelial en una etapa precoz del diagnóstico de hipertensión arterial. 59(2), junio de 2020. Disponible: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-

30. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. Circ Res. 2021 Apr 2;128(7):864-886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318061. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793325.

31. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing - Implications in hypertension. J Mol Cell Cardiol. 2015;83:112-121. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.04.011.

32. Díaz-Lazo, Aníbal Valentin, Caracterización de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos -Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión, Dpto. de Medicina, Servicio de Cardiología, Perú; Médico Internista Cardiólogo, ISSN-e 2227-3530, ISSN 1727-558X, 2020. Disponible: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7505178>

33. Germán M, Guevara F, Médico IG, Luis Á, Toro López. EL RIÑÓN EN EL ANCIANO. Available from: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2020/01/EI-ri%C3%B1%C3%B3n-en-el-anciano.pdf>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 49 de 57

34. García Chaves D, Jiménez Campos H, García Chaves D, Jiménez Campos H. Cambios estructurales renales en el riñón con el envejecimiento: con énfasis en glomeruloesclerosis. Medicina Legal de Costa Rica. 2018 Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100075
35. Montero Valverde D, Abarca Brenes I, Pacheco Muñoz M. Mecanismos de envejecimiento renal. Rev Médica Sinerg [Internet]. 2022 [citado el 27 de marzo de 2023];7(5):e804. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i5.804>
36. Envejecimiento y salud. www.who.int. 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
37. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. Kidney Int. 2017 Sep;92(3):569-579. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28729036. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.036
38. Shankland SJ, Wang Y, Shaw AS, Vaughan JC, Pippin JW, et al. Podocyte aging: Why and how getting old matters. J Am Soc Nephrol. 2021;32(11):2697–713. [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021050614>
39. C. Harff, Á. Panoskaltis; Tissue engineering of the lymphoid organs; Medicine, Volume 13, August 2021; <https://doi.org/10.1016/j.regen.2021.100049>
40. D. Farber; The Role of the Thymus in the Immune Response; Thoracic Surgery Clinics, Volume 29, Issue 2, May 2019, Pages 123-131; <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.12.001>
41. M. Petrušić, Z. Stojić-Vukanić, I. Pilipović, D. Kosec, I. Prijić, G. Leposavić; Thymic changes as a contributing factor in the increased susceptibility of old Albino Oxford rats to EAE development; Experimental Gerontology, Volume 171, January 2023, 112009; <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112009>
42. (22) M. Bauer; Inmunosenescencia acelerada en artritis reumatoide: impacto en la progresión clínica; Envejecimiento inmunológico. 2020; 17:6. Publicado en línea el 9 de marzo de 2020; 10.1186/s12979-020-00178-w
43. L. Rodrigues, V. Rodrigues, T. Alencar-Silva, B. Simonassi, R. Wellerson, R. Pogue, J. Lott Carvalho; Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots; Cytokine and Growth Factor Reviews, 2021; Doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.006

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 50 de 57

- 44.(28) E. Naissmith, L. Pangrazzi; The impact of oxidative stress, inflammation, and senescence on the maintenance of immunological memory in the bone marrow in old age; Biosci Rep. 2019 May 31; Doi: 10.1042/BSR20190371
45. Y. Wang, C. Dong, H. Yudian, Z. Gu , C. Sun; Immunosenescence, aging and successful aging; Front Immunol. 2022; doi: 10.3389/fimmu.2022.942796
46. Vivekananda Budamagunta, Thomas C. Foster, Daohong Zhou. Cellular senescence in lymphoid organs and immunosenescence. Publ Online 2021 Aug 12. 13(19920–19941.). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8386533/>
- 47.(32) April R. Masters, Alexxus Hall, Jenna M. Bartley, Spencer R. Keilic, Erica C. Lorenzo, Evan R. Jellison, Lynn Puddington, Laura Haynes. Assessment of Lymph Node Stromal Cells as an Underlying Factor in Age-Related Immune Impairment. January 23 2019. 5 de febrero de 2019; Vol. 74(11, 1734–1743):10, doi: 10.1093/gerona/glz029
48. N. El-naseery,, H. Mousa, A. Noreldin, A. El-Far, Y. Elewa; Aging-associated immunosenescence via alterations in splenic immune cell populations in rat; 15 January 2020, Volumen 241; doi:<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117168>
- 49.(34) V. Turner & N. Mabbott; Influence of ageing on the microarchitecture of the spleen and lymph nodes; 13 May 2017; <https://link.springer.com/article/10.1007/s10522-017-9707-7>
50. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(21):7404–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201811_16280
51. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cell Mol Life Sci. 2019;76(3):473–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
52. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012;489(7415):220–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11550>
53. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie Van Leeuwenhoek. 2020;113(12):2019–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 51 de 57

54. Brunser T O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Rev Chil Nutr.* 2013;40(3):283–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182013000300011>
55. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82-343ra82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
56. Zimmermann P, Curtis N. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>
57. Sanchez-Morate E, Gimeno-Mallench L, Stromsnes K, Sanz-Ros J, Román-Domínguez A, Parejo-Pedrajas S, et al. Relationship between diet, Microbiota, and healthy aging. *Biomedicines.* 2020;8(8):287. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines8080287>
58. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev.* 2010;86 Suppl 1(1):13–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004>
59. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O’Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/mmlbr.00036-17>
61. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18(1):2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-00213->
62. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):565–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2012.144>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 52 de 57

63. Passos M do CF, Moraes-Filho JP. Intestinal Microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(3):255–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31>
64. Cuna A, Morowitz MJ, Ahmed I, Umar S, Sampath V. Dynamics of the preterm gut microbiome in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(4):G411–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00399.2020>
65. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(28):36967–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-021-14593-z>
66. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, Yu KE, Knight R, Jeste DV, et al. The gut microbiome, aging, and longevity: A systematic review. *Nutrients.* 2020;12(12):3759. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12123759>
67. Zhu Q, Jiang S, Du G. Effects of exercise frequency on the gut microbiota in elderly individuals. *Microbiologyopen.* 2020;9(8):e1053. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mbo3.1053>
68. Zheng L, Wen X-L. Gut microbiota and inflammatory bowel disease: The current status and perspectives. *World J Clin Cases.* 2021;9(2):321–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.321>
69. Bana B, Cabreiro F. The microbiome and aging. *Annu Rev Genet.* 2019;53(1):239–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-112618-043650>
70. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal Microbiota composition. *Cell Metab.* 2017;26(4):611-619.e6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>
71. Scii.es. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112020000700023&script=sci_arttext&tlng=pt
72. Cell.com. [citado el 14 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(20\)30409-](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30409-)
73. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Europeanreview.org.* Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/7404-7413.pdf>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 53 de 57

3. Aporte del PAT Colectivo al DHS (Desarrollo Humano Sostenible)

El presente trabajo aporta información que permite mejorar los conocimientos sobre los efectos del envejecimiento sobre el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. Información que a su vez favorecerá la construcción de proyectos de investigación en torno al segundo objetivo de desarrollo sostenible “Salud y bienestar”.

4. Aportes puntuales del PAT Colectivo al plan de estudios del programa académico

El presente trabajo constituye un instrumento de actualización y contextualización en la temática de estilos de vida e impacto sobre la salud.

5. Impacto del PAT Colectivo en la producción del Programa. De acuerdo con la apreciación del Colectivo Docente, indique como valor agregado, si desde el PAT Colectivo desarrollado entre otros: a) se generará *un artículo, o una presentación en evento (divulgación)*, b) se derivará *un trabajo de grado, o una intervención comunitaria*; c) se convertirá en insumo para Investigación estricta.

Este PAT se convertirá en insumo para Investigación estricta en torno a los estilos de vida.

Listado de estudiantes participantes en el PAT

ALVAREZ ACOSTA KERYN ANDREA
 AHUMADA ARRIETA KEREN MARCELA
 MORALES OLIVERA LIZ DANIELA
 OROZCO MENDOZA DAIRO ENRIQUE
 PASTRANA GUTIÉRREZ MAYRUTH
 PEÑA TORRES JOHANY
 PERNETT RODRIGUEZ ANGIE PAOLA
 PRENS DIAZ LUISA FERNANDA
 RHENALS PACHECO ISABELA
 SALGADO MADRID STEVENS DE JESÚS
 ZAMBRANO REYES DANIELA
 GOMEZ PORTO SILVIA DEL MAR
 VERGARA OROZCO SANDRA MILENA



**FORMATO REGISTRO DOCUMENTO
CONSOLIDADO PAT COLECTIVO**

Código	FT-IV-015
Versión	3
Fecha	30/09/2022
Página	Página 54 de 57

CARVAJALINO HOYOS CARLOS JULIAN
CASTRO DURAN PAULA ANDREA
COLÓN ARROYO SOFIA DEL MAR
DAZA DAZA ADRIAN RAFAEL
DE ORO LEGUÍA ANDRES ESTEBAN
DONADO BARRAZA NELSON DAVID
FUENTES MENDOZA JUAN HUMBERTO
GARCES ARIAS KELLY DEL CARMEN
HERNANDEZ GONZALEZ JAIRO MIGUEL
MADERA FUENTES BIANA MARIA
PACHECO SOLORZANO NATALIA
TEJERA MARTINEZ CONNIE CLAUDETH
VILLADIEGO BERROCAL NATALIA DANIELA
ZAMBRANO PEREZ MARICARMEN
CASTRO CORREA IVAN CAMILO
CUENTAS BARRETO JUAN SEBASTIAN
LOPEZ HERNANDEZ AMAURY JOSE
MARMOL HERRERA CAMILO ANDRES
MENDOZA ANAYA SEBASTIAN ANDRES
MORENO DAZA JENIFER PAOLA
OLAVE DE ARCO RAULIS JESUS
ORDUZ BARRAGAN LUISA FERNANDA
OROZCO CORTES MARIA PAULINA
ROJAS CONTRETAS NESTOR JOSE
ROMERO BRIÑEZ SARA DANIELA
SALCEDO RODRIGUEZ MARIA GUADALUPE
SERJE CRESPO SANDRY MILENA
ZUÑIGA PITALUA CESAR ANDRES
ACUÑA TUIRAN MARIA DE LOS ANGELES

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 55 de 57

ANAYA CASTRO ISABELLA
 ANAYA CONQUETT LIZ CARMEN
 ARROYO MADRIGAL NICOLLE
 BACCA MONTAGUT RODOLFO JOSE
 BELTRAN JIMENEZ ANGIE LUCIA
 CALAO PITALUA OSWALDO RAFAEL
 CALDERON ARIAS MARANTHONY LADEN
 CARDENAS FLORES XIMENA
 CRESPO CASTRO MARIA MONICA
 DE LA ROSA GONZALEZ SHANELLY ANDREA
 GOMEZ GUZMAN CARLOS DANIEL
 GUERRA DIAZ MELISSA YANELIS
 LOPEZ TEHERAN NICOLAS JOSE
 ACOSTA MENESES DUVAN ANDRES
 ACOSTA MENESES SERGIO ANDRES
 CATAÑO OÑATE LILIA BEATRIZ
 CEBALLOS BERNAL JORGE ELIECER
 CUJIA ORTIZ JUAN SEBASTIAN
 DEVOZ CUADRO EMANUEL
 GAVIRIA DÍAZ LUIS ALONSO
 HERNANDEZ MORELOS CRISTIAN CAMILO
 HERNANDEZ RIVERO MARIA INES
 LARA CUELLO MEREDITH SOFIA
 LLORENTE ESPITIA JUAN DAVID
 MEDINA GIL JOSE MANUEL
 MERCADO SEPULVEDA MIGUEL ANGEL
 MORALES URIBE DANIELA ALEXANDRA
 ACEVEDO VIDAL DANIELA
 BARRIOS ÁNGEL JESÚS DANIEL



**FORMATO REGISTRO DOCUMENTO
CONSOLIDADO PAT COLECTIVO**

Código	FT-IV-015
Versión	3
Fecha	30/09/2022
Página	Página 56 de 57

BUSTOS ALMEYDA ADRIANA
CARRASCAL HERNÁNDEZ JESÚS
CÓRDOBA MORALES KATTY
DAJUD VERGARA LAURA
MENDOZA CASTRO MARÍA ANTONIA
OVALLE POLO ARTURO
PERALES VILORIA MARYNELSI
RODRÍGUEZ BUELVAS SAYSHI
TOUS SAMUDIO ANDREA
VARGAS NAVARRO ANA MILENA
ALCALÁ LOMBANA ALEJANDRA
CARMONA ESTRADA ANDRES FELIPE FRANCO
GUTIERREZ MIGUEL ALONSO GONZALEZ
GUERRA GIANELLA CAROLINA
JULIO CABARCAS ANGELICA MARIA
MUNIVE SARMIENTO KENDALY ZUSET
OSPINO MORALES SALUSTIANO DAVID
ROMERO OSPINO JARLEIDIS MARIA
RUIZ MERCADO AYLIN ADRIANA
TARRA MARRUGO ANGEL DAVID
TORRES PEDROZA MARIA ALEXANDRA
UPARELA MACEA JENIFFER LIZETH
URQUIZA MENDOZA KIARA MARGARITA
JUAN DAVID ÁLVAREZ GÓMEZ
STEPHANY MICHEL ARENAS POSADA
VALERIA SOFIA ARNEDO CERRO
ANGELA IRIARTE SANTOYA
JAVIER MONTERO MONTERO

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 57 de 57

DIVEANA

OÑATE

DAZA

JUAN DIEGO PADILLA SANCHEZ

JUAN MIGUEL PEREZ CARDENAS

JORGE MARIO PÉREZ VILLA

KEVIN DAVID REINA MARTINEZ

JULIANI ISABELLA RODRIGUEZ

PEREZ SALMA SALÓM TORRES

ANTONELLA TEHERAN CASTAÑO

JAVIER JOSE TORRES MARTRUS