



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Fisiología del envejecimiento: Actualización y perspectiva genética



D.S. López-Delgado^{a,*}, G.L. Chapues-Andrade^b, C.A. Narváez^c,
J.C. Zambrano Santacruz^a y C.Y. Rosero-Galindo^d

^a Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Campus Pasto, Pasto, Nariño, Colombia

^b Departamento de Ciencias Biomédicas y Básicas, Facultad de Odontología, Enfermería, Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Campus Pasto, Pasto, Nariño, Colombia

^c Departamento de Pediatría, Hospital Escuela César Amador Molina, Matagalpa, Nicaragua

^d Grupo Interdisciplinario de Investigación en Salud-Enfermedad (GIISE), Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Nariño, Colombia

Recibido el 6 de noviembre de 2024; aceptado el 12 de enero de 2025

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2025

PALABRAS CLAVE

Biología;
Anciano;
Genes;
Frágil;
Funcional

Resumen El envejecimiento se ha consolidado como un proceso fisiológico que resulta de la acumulación de deterioros moleculares y celulares a través del tiempo, y que conduce a un declive gradual de la salud física y mental general. A lo largo de este continuum temporal diversas alteraciones fisiológicas acontecen en el organismo, generando modificaciones en la respuesta del individuo ante una gama de estímulos y factores adversos. Paralelamente, se observa una manifestación cada vez más significativa de modificaciones genéticas, las cuales se encuentran intrínsecamente interconectadas con las dinámicas propias de estos procesos adaptativos. La población geriátrica se caracteriza por su alta prevalencia en entornos hospitalarios, especialmente en áreas de cuidado crítico, a tal punto que sus ingresos representan una proporción cercana al 50% de las admisiones en estas unidades, por lo que resultan relevantes y necesarias la adquisición y la actualización del conocimiento que garantice un mejor abordaje terapéutico en el paciente geriátrico.

© 2025 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: darkeio92@gmail.com (D.S. López-Delgado).

KEYWORDS

Biology;
Elderly;
Genes;
Frail;
Functional

Physiology of aging: An update and genetic point of view

Abstract Aging is a physiological process resulting from the accumulation of molecular and cellular damage over time, leading to a gradual decline in overall physical and mental health. Throughout this temporal continuum, various physiological alterations occur in the organism, modifying the individual's response to multiple stimuli and adverse factors. At the same time, an increasingly significant manifestation of genetic modifications is observed, which are intrinsically interconnected with the dynamics of these adaptive processes. The geriatric population is characterized by its high prevalence in hospital settings, particularly in critical care units, where admissions from this group account for nearly 50% of total admissions. Thus, acquiring and updating knowledge is relevant and necessary to ensure a more effective therapeutic approach for geriatric patients.

© 2025 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como el resultado de la acumulación de una amplia variedad de degeneraciones moleculares y celulares a lo largo del tiempo, que conducen a un declive gradual de la salud física y mental general^{1,2}. Adicionalmente, esta organización reconoce y delimita el concepto de envejecimiento saludable como «el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez»^{1,2}. Actualmente existe una tendencia mundial en la distribución de la población hacia edades más avanzadas, y esto consolida el acelerado fenómeno de envejecimiento poblacional no solo en países de altos ingresos sino también en aquellos con medianos e incluso bajos ingresos³. Esto se ha reflejado en el reporte de cambios a nivel demográfico y epidemiológico en diferentes países latinoamericanos como Colombia, lo cual contribuye a generar mayor conciencia en el estudio de la población geriátrica en contextos de salud pública y de normatividad nacional^{1,3-5}.

El envejecimiento puede considerarse un factor de riesgo importante para diversas enfermedades crónicas de alto costo que requieren el empleo de recursos considerables para su seguimiento. Diferentes estudios evidencian que los adultos mayores representan aproximadamente el 50% de las admisiones en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y dicha población supera la capacidad de los médicos con formación geriátrica que los puede manejar^{6,7}. Esto resalta la importancia de prestar especial atención al abordar a esta población mediante capacitaciones continuas para los proveedores de atención médica. Estas capacitaciones deben profundizar en el proceso fisiológico del envejecimiento, que conlleva a cambios en la respuesta de los pacientes tanto a su entorno como a las enfermedades. Además, es fundamental tener en cuenta que la edad cronológica es un indicador impreciso del estado de salud de una persona. Por ello, resulta crucial identificar los cambios asociados al envejecimiento que tienen repercusiones fisiológicas y funcionales^{7,8}. El presente artículo hace una revisión general sobre los aspectos actuales concernientes

con el proceso fisiológico del envejecimiento, desde puntos actuales genéticos, con el fin de generar información académica y actualizada que facilite el estudio, la comprensión y el abordaje del paciente geriátrico en el contexto clínico.

Desarrollo

Metodología

Se realizó una exhaustiva revisión de la literatura científica relacionada con la fisiología y genética del proceso de envejecimiento. Las bases de datos y plataformas utilizadas fueron: PubMed, Science Direct, Google Scholar y EBSCO utilizando una estrategia de búsqueda fundamentada en términos MESH y DeCS, como «fisiología del envejecimiento», «genética», «ancianos» y «salud del anciano». Con el fin de mejorar la precisión de los resultados y asegurar la pertinencia de los estudios, se utilizaron operadores booleanos AND, OR y NOT. Se realizaron búsquedas específicas que incluyeron combinaciones como («fisiología del envejecimiento» AND «genética») O («adultos mayores» Y «cambios biológicos») excluyendo («pediátrico»), con el fin de descartar estudios no pertinentes para la población estudiada. Para profundizar en temas clave de interés, se emplearon los términos «envejecimiento» y «función mitocondrial», así como «epigenética» y «adultos mayores». Se consideraron investigaciones en idioma inglés y español difundidas durante la última década, especialmente aquellas que analizaron las modificaciones fisiológicas y genéticas, para facilitar la comprensión integral de los procesos del envejecimiento. La información fue organizada por sistemas fisiológicos en la revisión.

Resultados

El envejecimiento es un proceso natural relacionado con la culminación crónica de la pérdida de diferentes mecanismos bioprotectores y regenerativos que transcurren con

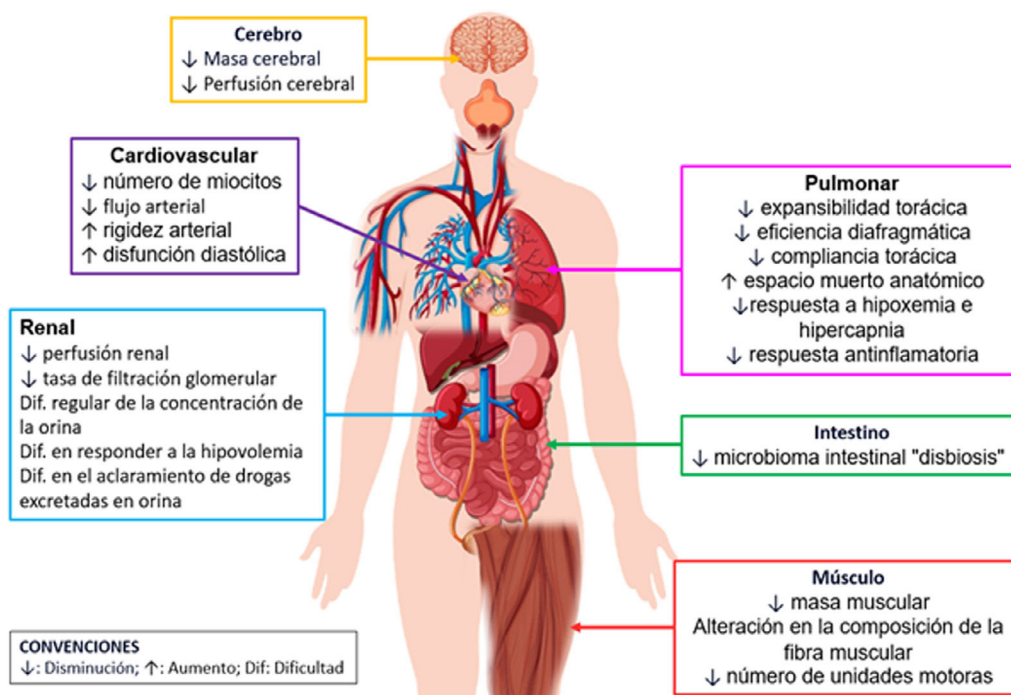


Figura 1 Resumen y esquematización de los principales cambios en la fisiología del envejecimiento. Imagen utilizada bajo licencia gratuita de Freepik, modificada de su diseño original. Adaptado de Darden et al.¹¹.

el tiempo en un ser vivo⁹; en el ser humano en particular, denota un fenómeno heterogéneo condicionado por factores internos como externos requiriendo un abordaje interdisciplinario para su estudio y entendimiento¹⁰.

En la **figura 1** se pueden ver los principales cambios que ocurren en diferentes sistemas, a causa del envejecimiento.

El proceso de envejecimiento involucra cambios genéticos y epigenéticos relacionados con la edad funcional, en la cual intervienen un total de 57 loci en la vida útil de cada individuo. Esto implica que a partir de los 70 años la desregulación de la cromatina genera cambios en la expresión genética comprometiendo el control del ciclo celular, la función mitocondrial, la reparación del ADN, el acortamiento de los telómeros y la resistencia al estrés oxidativo¹².

Fisiología del envejecimiento: división por sistemas

Sistema respiratorio

La función pulmonar disminuye acorde a la edad; sin embargo, los pulmones se adecúan a las demandas fisiológicas del adulto mayor¹³. El pulmón alcanza su maduración funcional entre los 18 y los 25 años de edad, permanece sin cambios hasta los 35 años, cuando gradualmente declina su función; por ejemplo, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo se reduce aproximadamente de 25 a 30 cc por año y se acelera a una tasa de 60cc por año; después de los 70 años también se observa una disminución del volumen tidal^{13,14}. Dentro de los cambios celulares pulmonares podemos encontrar en primer lugar que en las vías respiratorias superiores e inferiores hay una reducida capacidad de aclaramiento mucociliar¹⁵. Además, con la edad se ha evidenciado una disminución de células basales, mientras que los neumocitos tipo2 no presentan cambios en

cantidad, y sí exhiben cambios en la capacidad de regeneración y renovación¹⁶ (es importante resaltar que estas células muestran un rol importante en momentos de lesión y de estrés). Las células basales son células madre multipotenciales capaces de mantener la homeostasis en el tejido epitelial y restablecer todo el epitelio de la tráquea en respuesta a una lesión; en el tracto respiratorio inferior se pueden diferenciar en células calciformes y ciliadas¹⁷. Las células pulmonares tipo 2 son la población progenitora de mayor cantidad en el parénquima alveolar y se pueden regenerar y proliferar; se diferencian de las células pulmonares tipo 1, que son críticas para mantener el intercambio gaseoso¹⁸. En cambio, las células ciliares pulmonares desarrollan un papel crítico en el aclaramiento mucociliar, y con los años disminuyen en número y en velocidad de acción¹⁹.

La compliancia de la pared torácica disminuye con la edad: aproximadamente un 30% a la edad de 75 años, dado por diferentes procesos como la osteoporosis, la cifosis torácica, las calcificaciones de los cartílagos costales, e igualmente por la disminución de la fuerza muscular hasta en un 50%, lo que conlleva a una disminución de volumen tidal y al aumento de la probabilidad de una falla respiratoria tipo 2²⁰; adicionalmente hay aplanamiento del diafragma y disminución de su función²¹, y estos dos factores (disminución de la compliancia y alteración de la función diafragmática) hacen que los pacientes que necesitan ventilación mecánica tengan que hacer un mayor trabajo en la ventilación y presenten dificultades en el destete de la misma²². Consecuentemente, hay una disminución de la dilatación alveolar y pérdida de las estructuras que soportan a las vías aéreas periféricas, lo que resulta en un incremento del volumen residual y, en consecuencia, una disminución de los valores absolutos de la capacidad vital forzada¹³.

Tabla 1 Resumen de los principales cambios cardiovasculares en el envejecimiento

Cambios en el sistema cardiovascular			
Cambios cardíacos		Cambios vasculares	
Aumento de:	Peso del corazón Cardiomiocito dimensiones Llenado al final de diástole Liberación de péptidos natriuréticos	Aumento de:	Grosor de la pared arterial Colágeno subendotelial Fragmentación de la elastina Permeabilidad endotelial Liberación de marcadores inflamatorios
Disminución de:	Llenado diastólico temprano Número de cardiomiocitos Cronotropismo Respuesta a estímulos betaadrenérgicos / catecolaminas Respuesta a inotrópicos Gasto cardíaco a máximo esfuerzo Función lusitropica	Disminución de:	Elastina Distensibilidad arterial Liberación de óxido nítrico endotelial Vaso dilatación betaadrenérgica Actividad de la enzima superóxido dismutasa
Sin cambios:	Fracción de eyección Volumen sistólico		

Fuente: adaptado de Young y Maguire²⁸.

El envejecimiento está asociado a una menor respuesta a la hipoxemia y a la hipocapnia¹³; todos estos cambios predisponen a los pacientes al desarrollo de enfermedades pulmonares como la neumonía, siendo los adultos mayores una de las poblaciones con mayor prevalencia y con respuesta reguladora más tórpida a la misma²³.

Sistema cardiovascular

El envejecimiento se ve asociado con la disminución de la elasticidad arterial, el aumento de la velocidad de la onda de pulso (entre el 40 y el 50%), la elevación de la presión arterial sistólica, la presión de pulso, el trabajo miocárdico y la demanda de oxígeno²⁴. Como resultado, puede haber hipertrofia del ventrículo izquierdo. Además, es común que se presente disfunción sistólica oculta, afectando al 50% de los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca, caracterizada por un llenado diastólico temprano reducido, compensado por un llenado telediastólico aumentado. Esto conlleva una disminución de la relación de velocidad ecocardiográfica de onda temprana/onda auricular (E/A)²⁰. En este contexto, los factores de transcripción del grupo O (FoxO) juegan un papel crucial en la regulación del metabolismo celular y la respuesta al estrés. En particular, FOXO3 ha sido identificado como un mediador importante de la longevidad y la salud metabólica. Estos factores de transcripción son componentes clave de la vía de señalización de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). La unión de insulina e IGF-1 a sus respectivos receptores activa la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), lo que influye en diversas redes de señalización implicadas en el mantenimiento del metabolismo celular, la autofagia, el metabolismo de lípidos intracelulares, la función mitocondrial y el envejecimiento²⁵. La asociación de FOXO3 con la longevidad se debe principalmente a la

reducción del riesgo de mortalidad por enfermedades de las arterias coronarias²⁶.

El gasto cardíaco y la contractilidad miocárdica no se ven afectados por la edad. Tanto la válvula aórtica como el anillo mitral se engrosan y desarrollan depósitos calcificados²⁷, hay una menor respuesta a los barorreceptores, lo que causa cambios posturales como hipotensión, y además hay una reducción de la sensibilidad de los adrenorreceptores beta con una respuesta reducida a los agonistas beta exógenos¹³. Igualmente hay un desgaste de las células del marcapasos (> 50%), lo que predispone a las arritmias auriculares²⁷. En la [tabla 1](#) se resumen algunos de los cambios cardiovasculares que se pueden presentar durante el envejecimiento.

Musculo esquelético y ejercicio

Se ve una disminución aproximadamente del 40% de la masa magra, lo que repercute en la fuerza y en la masa muscular; esto se denomina sarcopenia, y es cuando se asocia a una declinación funcional²⁴. Diversas investigaciones han intentado esclarecer las bases fisiopatológicas de este proceso. En las últimas décadas se ha evidenciado la inflamación crónica de baja intensidad, que es común durante el envejecimiento, y que puede estar relacionada con un aumento en la producción de interleucinas inflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral, que son considerados factores contribuyentes a la sarcopenia^{29,30}. Adicionalmente, se ha reportado que el gen EGLN2 juega un papel crucial en este contexto, ya que regula la función mitocondrial, la tolerancia a la hipoxia y la apoptosis en los músculos cardíaco y esquelético. Alteraciones en la expresión o en la función de este gen pueden influir en la capacidad del tejido muscular para adaptarse a condiciones adversas, contribuyendo así al desarrollo de la sarcopenia³¹.

También se observa una disminución en la calidad muscular dada la infiltración de grasa y tejido conectivo asociado al envejecimiento; adicionalmente también se ve una disminución de la densidad y del contenido mineral del hueso en edades avanzadas³⁰. La capacidad funcional fisiológica se ve reducida a partir de los 60-70 años dada la reducción del consumo máximo de oxígeno y la disminución del aclaramiento del lactato³².

Dados estos cambios anteriormente descritos, uno de los factores preventivos más importantes es el ejercicio físico practicado de manera rutinaria; se ha evidenciado en diversos estudios que es tanto un factor protector como terapéutico en problemas asociados a la disminución de la masa muscular y a la disminución de la mineralización ósea^{33,34}, así como para la reducción de riesgo cardiovascular y de enfermedades asociadas a estrés oxidativo³⁵.

Tracto renal y urinario

Los riñones exhiben cambios morfológicos y funcionales a partir de la cuarta década de la vida; la masa renal comienza a disminuir progresivamente sobre la región cortical pero se preserva relativamente en la región medular, lo que lleva a una disminución de la cantidad de glomérulos y a la prevalencia de nefroesclerosis¹¹. La membrana basal glomerular sufre un engrosamiento progresivo debido al depósito y a la reabsorción alterada del material de la matriz mesangial²⁴.

Se ha estimado que a partir de los 60 años los pacientes adultos mayores experimentan una disminución promedio del 10% en la tasa de filtración glomerular (TFG) por cada década. Esta reducción es un indicador importante de la función renal, ya que la TFG es crucial para evaluar cómo los riñones filtran desechos y regulan fluidos en el cuerpo. Sin embargo, se ha observado que en adultos mayores sin comorbilidades la tasa de disminución puede variar considerablemente, llegando a ser tan baja como 6,3 cc/min/1,73 m² por década. Esta amplia variabilidad sugiere que factores individuales pueden influir en la salud renal de los pacientes, lo que es relevante para el manejo clínico de esta población³⁶. Los estudios epidemiológicos sugieren que la aceleración de la pérdida de función renal relacionada con la edad puede estar asociada con hipertensión sistémica, exposición al plomo, tabaquismo, dislipidemia, enfermedad aterosclerótica, presencia de marcadores inflamatorios, niveles elevados de productos finales de glucosilación avanzada, posiblemente obesidad y sexo masculino³⁷.

Otros cambios asociados al sistema urinario son: dificultad para diluir la orina y excretar el exceso de agua, reducción en la acidificación de la orina y dificultad para manejar una sobrecarga de ácidos, y mayor susceptibilidad a los nefrotóxicos³⁶. Igualmente se ha visto disminución de la hidroxilación de la vitamina D y de la síntesis de renina²⁴.

Sistema gastrointestinal e intestino

Los cambios en el microbioma intestinal que se producen en el envejecimiento contribuyen a mantener la inflamación de bajo grado y un estado de inmunosenescencia. Este cambio, llamado «disbiosis», puede ser causado por predisposición genética, infecciones, cambios en la dieta, por el estado nutricional, por el uso de antibióticos, agentes que suprimen el ácido gástrico y medicamentos contra el cán-

cer. Aunque existe evidencia de que la disbiosis causa o promueve la enfermedad, los mecanismos subyacentes no se conocen por completo³⁵. Varios informes describen la asociación de especies particulares de bacterias con enfermedades autoinmunes e inflamatorias, e igualmente esto se ha visto implícito en condiciones como la sepsis, en donde se ha visto mayor riesgo durante el envejecimiento^{38,39}.

La pérdida de la diversidad microbiológica intestinal incluye también la pérdida de la microbiota normal, la cual tiene propiedades antiinflamatorias, así como la microbiota encargada de producir ácidos grasos de cadena corta, que son metabolitos esenciales para la producción de energía^{11,38}. Esto influye en los pacientes con sepsis, dado que ellos adicionalmente tienen alteración de la motilidad gastrointestinal y disminución de la integridad del epitelio intestinal, lo que lleva a la pérdida de familias de bacterias anaerobias benéficas, como *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, lo que deteriora aún más la función del epitelio intestinal y permite la expansión y la posible translocación de bacterias patógenas aerobias oportunistas^{40,41}. Igualmente, esto se asocia a enfermedades críticas, como disfunciones orgánicas que se pueden presentar en el cerebro, el hígado, los riñones, el sistema cardiovascular, el páncreas y el músculo esquelético, por lo que nuevas estrategias terapéuticas apuntan hacia estos objetivos⁴².

Un elemento relevante asociado al envejecimiento es la inflamación, ya que todas las funciones del tubo intestinal se van deteriorando en mayor o menor medida a lo largo de la vida, por lo que en los adultos mayores se presentan diferentes tipos de alteraciones a nivel intestinal. Recientemente se ha evidenciado que las mutaciones en los genes ParaHox pueden alterar la expresión genética durante el desarrollo embrionario del tubo digestivo. Estas modificaciones en la fase embrionaria pueden contribuir a la aparición de diversas alteraciones intestinales en la edad adulta. Otros genes, como LCT y FUT2, han sido identificados como genes claves en los procesos de la digestión de la lactosa y la secreción intestinal del grupo ABO, y ambos genes son responsables del desarrollo de la microbiota intestinal^{43,44}.

Otros cambios en el envejecimiento son el aumento de la presión basal del esfínter esofágico inferior y la relajación incompleta inducida por la deglución, lo que puede contribuir al desarrollo de disfagia y a la ralentización moderada del vaciado gástrico; la motilidad del colon también disminuye, con trastornos de la motilidad, incluidos el estreñimiento y la incontinencia fecal²⁴. La masa hepática, la perfusión hepática y el flujo sanguíneo disminuyen con la edad, pero las transaminasas y la fosfatasa alcalina se ven mínimamente afectadas⁴⁵.

Cerebro y sistema nervioso

En la actualidad se sabe que los cambios cerebrales en el envejecimiento no son homogéneos y obedecen a diversas circunstancias, como factores ambientales, genéticos, epigenéticos y exposiciones que contribuyen a la acumulación de daño celular, susceptibilidad o resiliencia a los factores estresantes y la variabilidad en la trayectoria del deterioro cognitivo relacionado con la edad^{46,47}. Algunos de los cambios morfológicos que clásicamente se han asociado a la edad son la pérdida de la sustancia negra y de la sustancia blanca con adelgazamiento cortical, el aumento del

Tabla 2 Resumen de los principales cambios a nivel de la inmunidad en el envejecimiento

Cambios inmunológicos en el envejecimiento	
Inmunidad celular	Defectos intrínsecos celulares en los linfocitos
Diferenciación mieloide sesgada	Cambios en la glucosilación de la superficie celular
Involución tímica	Defectos en la señalización del citoesqueleto moesin/ezrin
Disminución de la diversidad del repertorio de células T en caso de proliferación o expansión como respuesta a virus latentes	Incapacidad para ajustar el umbral de respuesta a la señalización del receptor de IFN tipo I
Expansión homeostática de células B experimentadas con antígeno	Expansión clonal de células plasmáticas
Disminución de la diversidad del repertorio de células B	Aumento de células T senescentes; interacción de la senescencia y la detección de nutrientes en las células T

Fuente: tomado y adaptado de Sadighi⁶⁴.

grosor de los surcos cerebrales, la pérdida de la girificación cerebral y el aumento ventricular⁴⁸. Se ha encontrado que después de los 35 años la pérdida del volumen es aproximadamente del 0,2% al año; a los 60 años se incrementa hasta un 0,5%, presentándose una pérdida de hasta el 0,5% por año. También la pérdida de volumen cortical se puede aumentar hasta un 1,4% en pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque esto también depende de la severidad²⁴.

Entre los cambios cognitivos que se presentan durante el envejecimiento están la velocidad de procesamiento cerebral, que comienza a entelecer a partir de los 30 años, el funcionamiento ejecutivo, la conceptualización de un problema, la toma de decisiones adecuadas, la planificación y ejecución de acciones efectivas, que se desaceleran en los adultos mayores, y adicionalmente algunas habilidades del lenguaje, como recordar un nombre familiar o una palabra en particular, pueden volverse tardías⁴⁹. La memoria de reconocimiento, la memoria temporal y procedimental están preservadas durante este proceso, mientras que la memoria a corto plazo y la memoria prospectiva se declinan gradualmente⁵⁰. Las habilidades, la capacidad y el conocimiento que se practica con reiteración a menudo son familiares; el vocabulario y el conocimiento general se mantienen estables o incluso mejoran con el envejecimiento. Las habilidades de percepción visual, la exploración y las relaciones espaciales muestran una disminución con la edad⁵¹.

Los estudios sobre los factores genéticos evidencian la participación del gen de la apolipoproteína E (APOE) en los procesos de envejecimiento y fragilidad, dado que el alelo $\epsilon 4$ es el principal factor de riesgo genético para el deterioro neurocognitivo y, por lo tanto, para la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que ser portador de una copia del alelo $\epsilon 4$ incrementa tres veces el riesgo de desarrollar Alzheimer, mientras que ser portador de dos copias del alelo puede aumentar este riesgo hasta 15 veces^{52,53}.

Sistema endocrino

Algunos de los términos asociados al proceso de envejecimiento saludable que denotan los cambios fisiológicos son: andropausia (disminución de testosterona), menopausia (diminución de estrógenos) y somatopausia (deficiencia

de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina-1 [IGF-1])⁵⁴.

Estructuralmente a nivel de tiroides se encuentra una disminución de los folículos y menor contenido de tiroglobulina⁵⁵. En general esto puede sugerir una prevalencia más alta de la enfermedad tiroidea en la población adulta mayor, siendo el hipotiroidismo el trastorno más prevalente⁵⁶. Adicionalmente se encuentran niveles aumentados de TSH (hormona estimulante de tiroides), aunque las concentraciones de la hormona libre t4 no cambian, pero sí descienden los de la hormona t3⁵⁴. La prevalencia de nódulos tiroideos parece estar linealmente asociada con el envejecimiento. La tirotoxicosis resultante de nódulos autónomos calientes se asocia con una disminución significativa en la calidad de vida y en la salud en general. En cuanto al riesgo de malignidad, si bien es cierto que la prevalencia global de nódulos tiroideos aumenta con la edad, parece que los pacientes ancianos tienen menor probabilidad de desarrollar cáncer de tiroides en comparación con los sujetos más jóvenes⁵⁷.

La somatopausia está asociada con la reducción de la síntesis de proteínas y con la disminución de la masa corporal magra, la masa ósea y el decaimiento de las funciones inmunológicas⁵⁸. En el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se muestra una elevación nocturna de los niveles de cortisol, y concentraciones de cortisol en horas tempranas de la mañana igualmente con patrones de secreción irregulares²⁴. La mayoría de los estudios informan una disminución lenta relacionada con el envejecimiento en la concentración circulante de testosterona que comienza durante la tercera o cuarta década de la vida y continúa gradualmente; algunos factores que pueden incrementar este descenso son el aumento de peso y las diferentes comorbilidades que aumentan su prevalencia con el aumento en la edad⁵⁹.

Adicionalmente en el proceso de envejecimiento se evidencia un metabolismo anormal de la glucosa dado el aumento a la resistencia periférica de la insulina y una disfunción de las células beta de los islotes pancreáticos⁶⁰. Otros factores son los cambios a nivel del músculo esquelético (tratados anteriormente), el aumento de la inflamación, el estrés oxidativo, la actividad modificada de las enzimas reguladoras de la sensibilidad a la insulina, el estrés del

retículo endoplásmico, la disminución de la autofagia, la sarcopenia y el sistema renina-angiotensina sobreactivado, lo que eleva el riesgo de diabetes tipo 2^{61,62}.

Sistema inmunológico

En cuanto al proceso inmunológico como conjunto de cambios que se asocian al proceso de envejecimiento llamados «inmunosenescencia», se traduce en su conjunto en un aumento de la susceptibilidad del paciente a las infecciones, a las enfermedades crónicas como el cáncer, a las enfermedades autoinmunes y a los síndromes proinflamatorios crónicos, como la diabetes mellitus y la aterosclerosis⁶³, lo que se ve relacionado con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias que responden ante dos estímulos inflamatorios: el proceso de envejecimiento (inflamación de bajo grado) y el trastorno inflamatorio secundario por la enfermedad, que conllevan finalmente a un aumento en la morbimortalidad para el paciente⁶³.

Algunos de los cambios mayores en el proceso de envejecimiento se esquematizan en la [tabla 2](#).

Conclusión

El envejecimiento es un proceso multifactorial, multicausal y multisistémico que responde a diversos estímulos, noxas, así como a factores genéticos, culturales y sociales. En este contexto, la repercusión y la respuesta a nivel sistémico se manifiestan de manera progresiva. Por ello, es fundamental adoptar un enfoque holístico que contemple todos estos cambios, dado que existe una interrelación estrecha entre los diferentes sistemas y órganos. La recapitulación y el conocimiento sobre estos cambios hacen posible el enfoque inicial del paciente adulto mayor, por lo que es primordial dirigir una terapia acorde a estos cambios y hacer un enfoque preventivo para mitigarlos.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Contribución de los autores

Darío Sebastián López Delgado: conceptualización, administración del proyecto, visualización, redacción - borrador original.

Gloria Liliana Chapues Andrade: conceptualización, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Carlos A. Narváez: conceptualización, visualización, redacción - revisión y edición.

Jonnathan Camilo Zambrano Santacruz: conceptualización, visualización, supervisión, redacción - borrador original.

Carol Yovanna Rosero Galindo: conceptualización, supervisión, visualización, redacción - borrador original.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tamayo Giraldo FJ, Baracaldo Pinzón LI, Valencia Almonacid SL, Ortega Lenis D, Giraldo Cárdenas MM. Índice de envejecimiento activo en Colombia: análisis basado en la Encuesta Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE Colombia 2015). *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e69 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8369134>
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. World Health Organization; 2015. 252 p. [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186466>
3. Sandoval NE. Protección económica para la vejez en Colombia. Fundación Saldarriaga Concha. 2021 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.saldarriagaconcha.org/proteccion-economica-para-la-vejez/>
4. Flórez CE, Martínez L, Aranco N. Envejecimiento y atención a la dependencia en Colombia. Inter-American Development Bank. 2019 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/envejecimiento-y-atencion-la-dependencia-en-colombia>
5. Presentación: Características generales del adulto mayor en Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/genero/presentacion-caracteristicas-generales-adulto-mayor-en-colombia.pdf>
6. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: A review. *JAMA*. 2018;319:62–75, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.17687>.
7. Bruncker LB, Bonczyk CS, Rengel KF, Hughes CG. Elderly patients and management in intensive care units (ICU): Clinical challenges. *Clin Interv Aging*. 2023;18:93–112, <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S365968>.
8. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, Goldman DP. Heterogeneity in healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:640–9, <http://dx.doi.org/10.1093/geronol/glt162>.
9. Flint B, Tadi P. Physiology of aging [actualizado 4 Ene 2023]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556106/>
10. Rothermund K, Englert C, Gerstorf D. Explaining variation in individual aging, its sources, and consequences: A comprehensive conceptual model of human aging. *Gerontology*. 2023;69:1437–47, <http://dx.doi.org/10.1159/000534324>.
11. Darden DB, Moore FA, Brakenridge SC, Navarro EB, Anton SD, Leeuwenburgh C, et al. The effect of aging physiology on critical care. *Crit Care Clin*. 2021;37:135–50, <http://dx.doi.org/10.1159/000534324>.
12. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865:1718–44 [consultado 13 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918303326>
13. Preston J, Biddell B. The physiology of ageing and how these changes affect older people. *Medicine*. 2021;49:1–5 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303920302693>
14. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184:1990–2019 [con-

- sultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867421002907>
15. Proença de Oliveira-Maul J, Barbosa de Carvalho H, Goto DM, Maia RM, Fló C, Barnabé V, et al. Aging, diabetes, and hypertension are associated with decreased nasal mucociliary clearance. *Chest*. 2013;143:1091–7, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1183>.
 16. Watson JK, Sanders P, Dunmore R, Rosignoli G, Julé Y, Rawlins EL, et al. Distal lung epithelial progenitor cell function declines with age. *Sci Rep*. 2020;10:10490, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-66966-y>.
 17. Rawlins EL, Hogan BLM. Intercellular growth factor signaling and the development of mouse tracheal submucosal glands. *Dev Dyn*. 2005;233:1378–85, <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.20461>.
 18. Barkauskas CE, Crouce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, et al. Type2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest*. 2013;123:3025–36, <http://dx.doi.org/10.1172/jci68782>.
 19. Wansleben C, Bowie E, Hotten DF, Yu YRA, Hogan BLM. Age-related changes in the cellular composition and epithelial organization of the mouse trachea. *PLoS One*. 2014;9:e93496 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093496>
 20. Menaker J, Scalea TM. Geriatric care in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38 9 Suppl:S452–9, <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ec5697>.
 21. Vaz Fragoso CA, Gill TM. Respiratory impairment and the aging lung: A novel paradigm for assessing pulmonary function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:264–75, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/67.2.264>.
 22. Aghasafari P, Heise RL, Reynolds A, Pidaparti RM. Aging effects on alveolar sacs under mechanical ventilation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74:139–46, <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/67.2.264>.
 23. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in health-care utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008–2014. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:715 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6137867/>
 24. Dikmeer A, Cankurtaran M. Physiological changes and clinical effects of aging. In: *Beauty, Aging, and Anti-Aging*. Elsevier;. 2023:121–5 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323988049000062>
 25. Bekris LM, Lutz F, Yu CE. Functional analysis of APOE locus genetic variation implicates regional enhancers in the regulation of both TOMM40 and APOE. *J Hum Genet*. 2012;57:18–25, <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2011.123>.
 26. Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, Morris BJ, Masaki KH, He Q, et al. The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell*. 2016;15:617–24, <http://dx.doi.org/10.1111/accel.12452>.
 27. Obas V, Vasani RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132:1367–82, <http://dx.doi.org/10.1042/cs20171156>.
 28. Young F, Maguire S. Physiology of ageing. *Anaesth Intensive Care Med*. 2019;20:735–8 [consultado 15 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472029919302383>
 29. Liang Z, Zhang T, Liu H, Li Z, Peng L, Wang C, et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia? *Exp Gerontol*. 2022 Oct;168:111931 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S053155652200239X>
 30. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48:16–31 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ageing/article/48/1/16/5126243>
 31. Zhang J, Wang C, Chen X, Takada M, Fan C, Zheng X, et al. EglN2 associates with the NRF1-PGC1 α complex and controls mitochondrial function in breast cancer. *EMBO J*. 2015;34:2953–70, <http://dx.doi.org/10.15252/emboj.201591437>.
 32. Paris MT, McNeil CJ, Power GA, Rice CL, Dalton BH. Age-related performance fatigability: A comprehensive review of dynamic tasks. *J Appl Physiol* (1985). 2022;133:850–66, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2022>.
 33. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. 2021;88:105135 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X21000075>
 34. Negm AM, Lee J, Hamidian R, Jones CA, Khadaroo RG. Management of sarcopenia: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23:707–14 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861022000974>
 35. Chen H, Chen C, Spanos M, Li G, Lu R, Bei Y, et al. Exercise training maintains cardiovascular health: Signaling pathways involved and potential therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:306 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9437103/>
 36. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:407–20 [consultado 16 Oct 2022]. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/28/2/407>
 37. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: Physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:302–7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>.
 38. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75–84 [consultado 22 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature18848>
 39. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: Biological basis for a gut-muscle axis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:433–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0345-5>.
 40. Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:2042 [consultado 22 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02042>
 41. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;39:219–26, <http://dx.doi.org/10.1086/422002>.
 42. Nakov R, Segal JP, Settanni CR, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Microbiome: What intensivists should know. *Minerva Anesthesiol*. 2020;86:777–85, <http://dx.doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14278-0>.
 43. Rühlemann MC, Hermes BM, Bang C, Doms S, Moitinho-Silva L, Thingholm LB, et al. Genome-wide association study in 8,956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome. *Nat Genet*. 2021;53:147–55, <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-020-00747-1>.
 44. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53:156–65, <http://dx.doi.org/10.1038/s41588-020-00763-1>.
 45. Timchenko NA. Aging and liver regeneration. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20:171–6 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276009000393>

46. Mora F. Successful brain aging: Plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013;15:45–52 [consultado 26 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2013.15.1/fmora>.
47. Barter JD, Foster TC. Aging in the brain: New roles of epigenetics in cognitive decline. *Neuroscientist*. 2018;24:516–25, <http://dx.doi.org/10.1177/1073858418780971>.
48. Changes that occur to the aging brain | Columbia Public Health [consultado 26 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.publichealth.columbia.edu/public-health-now/news/changes-occur-aging-brain-what-happens-when-we-get-older>
49. Nihra V. The aging brain: Recent research and concepts. *Gerontol Geriatric Stud*. 2017;1:35–45 [consultado 26 Oct 2022]. Disponible en: <http://crimsonpublishers.com/ggs/fulltext/GGS.000511.php>
50. Ferguson LA, Leal SL. Interactions of emotion and memory in the aging brain: neural and psychological correlates. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2022;9:47–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s40473-021-00245-6>.
51. Denburg NL, Cole CA, Hernandez M, Yamada TH, Tranel D, Bechara A, et al. The orbitofrontal cortex, real-world decision making, and normal aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121:480–98, <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1401.031>.
52. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science*. 1993;261:921–3, <http://dx.doi.org/10.1126/science.8346443>.
53. Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J, et al. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS Med*. 2017;14:e1002254, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002254>.
54. Sansone A, Romanelli F. Chapter 11. Hormones in aging. En: Caruso C, Candore G, editores. *Human Aging*. Academic Press; 2021. p. 207–17 [consultado 28 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012822569100007X>
55. Gesing A, Lewiński A, Karbownik-Lewińska M. The thyroid gland and the process of aging; What is new? *Thyroid Res*. 2012;5:16, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-6614-5-16>.
56. Duntas LH. Thyroid function in aging: A discerning approach. *Rejuvenation Res*. 2018;21:22–8 [consultado 28 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/rej.2017.1991>
57. Ylli D, Burman KD, van Nostrand D, Wartofsky L. Eliminating the age cutoff in staging of differentiated thyroid cancer: The safest road? *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1813–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02725>.
58. Bartke A. Growth hormone and aging: Updated review. *World J Mens Health*. 2019;37:19 [consultado 28 Oct 2022]. Disponible en: <https://wjmh.org/DOIx.php?id=10.5534/wjmh.180018>
59. Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, T'Sjoen G, Huhtaniemi IT. Aging and the male reproductive system. *Endocr Rev*. 2019;40:906–72, <http://dx.doi.org/10.1210/er.2018-00178>.
60. Hahr JY. Physiology of aging. *Med Hypotheses*. 2019;123:83–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2018.12.016>.
61. Van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:647–58, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30026-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30026-3).
62. Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
63. Großkopf A, Simm A. [Aging of the immune system]. *Z Gerontol Geriatr*. 2022;55:553–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00391-022-02107-6>.
64. Sadighi Akha AA. Aging and the immune system: An overview. *J Immunol Methods*. 2018;463:21–6 [consultado 30 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022175917304878>