

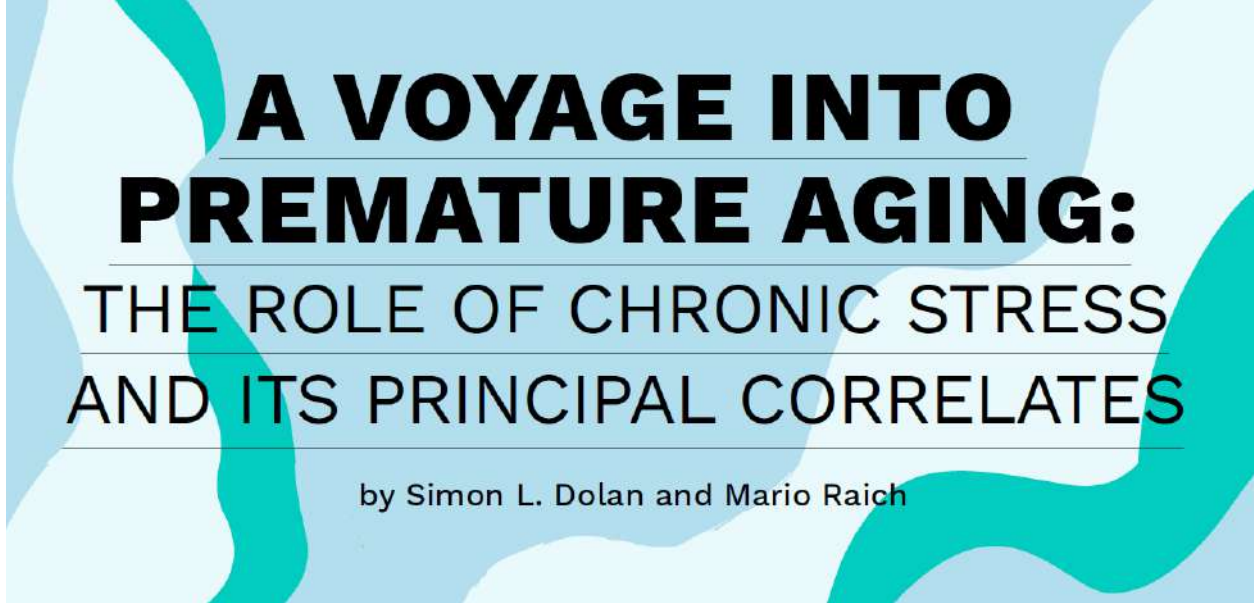


Un viaje al envejecimiento prematuro:
El papel del estrés crónico y sus principales correlaciones

Simon L. Dolan y Mario Raich

Traducido por Javier de Pablo y el equipo de ZINQUO

THE EUROPEAN BUSINESS REVIEW NOVEMBER - DECEMBER 2021



Introducción

La idea del estrés y el envejecimiento nació hace muchos años, cuando uno de los coautores de este artículo (Simon L. Dolan) era un investigador junior que trabajaba con el famoso equipo del Dr. Hans Selye en la Universidad de Montreal. Hans Selye está considerado por muchos como el "padre del estrés" o el fundador del concepto de estrés en la medicina moderna.ⁱ Dolan se unió al equipo en 1978 y se quedó y trabajó con Hans Selye hasta su inesperada muerte en 1981. En 1980, escribió el prefacio del primer libro de Dolan sobre el estrés en francésⁱⁱ en 1981. El equipo tuvo varias reuniones periódicas en las que se compartieron los nuevos descubrimientos de los miembros del mismo, y también se dedicó un tiempo considerable a plantear nuevas ideas para establecer la agenda de investigación futura. Esta fue la primera vez que escuchamos a Hans Selye y su amigo cercano, el Dr. Paul Rohan, proponer una redefinición del estrés como un concepto de envejecimiento acelerado (o envejecimiento prematuro). Pero realmente no se creó un programa para estudiarlo. Ahora, mientras nos preparamos para publicar las últimas ediciones de libros sobre estrés crónicoⁱⁱⁱ, pensamos que es una oportunidad para abordar nuevamente esta propuesta desafiante y quizás arrojar más luz sobre las múltiples relaciones entre el estrés y el envejecimiento. Esperamos que los lectores comprendan mejor este fenómeno y quizás puedan participar en la adopción de medidas y estilo de vida respectivos para frenar el proceso de envejecimiento prematuro. Además, se intenta simplificar conceptos sin sacrificar el rigor científico.

En pocas palabras, el envejecimiento en los seres humanos representa la acumulación de cambios en los mismos a lo largo del tiempo y puede abarcar cambios físicos, psicológicos y sociales. El tiempo de reacción, por ejemplo, puede disminuir con la edad, mientras que los recuerdos y el conocimiento general, generalmente aumentan. El envejecimiento aumenta el riesgo de enfermedades en los seres humanos: de las aproximadamente 150.000 personas que mueren cada día en todo el mundo, alrededor de dos tercios mueren por causas relacionadas con la edad.^{iv} Más del 70% de las personas mayores de 65 años tienen dos o más afecciones crónicas como artritis, diabetes, cáncer, enfermedades cardíacas y accidentes cerebro vasculares.^v Los estudios sobre la dieta, los genes y las drogas indican que retrasar una enfermedad relacionada con la edad probablemente ahuyenta a otras. Al menos una docena de vías moleculares parecen marcar el ritmo del envejecimiento fisiológico.^{vi}

¿Por qué algunas personas viven más que otras?

Obviamente, la mayoría de la gente busca aumentar la esperanza de vida sin enfermedades. Los investigadores han modificado estas vías para darles a los roedores una vida larga y saludable. Restringir la ingesta de calorías en ratones o introducir mutaciones en las vías de detección de nutrientes muestra una esperanza de vida prolongada hasta en un 50%. Y estos "ratones Matusalén" tienen más probabilidades de morir sin ninguna enfermedad aparente. Las autopsias revelan que los tumores, los problemas cardíacos, la neuro degeneración y las enfermedades metabólicas generalmente se reducen o retrasan en los ratones de larga vida. En otras palabras, la extensión de la vida también parece aumentar la "vida útil", el tiempo que se vive sin afecciones crónicas relacionadas con la edad. Estos conocimientos apenas han hecho mella en la medicina humana. Las herramientas actuales para prolongar una vida saludable (mejores dietas y ejercicio regular) son efectivas, pero hay mucho espacio para mejoras, especialmente con la adición de factores psicosociales al algoritmo genérico de expansión de la vida. Con todo, este último es el objetivo principal de este breve artículo.

Si bien las causas del envejecimiento prematuro son inciertas, las teorías actuales se enfocan al concepto de daño, según el cual la acumulación de daño (como la oxidación del ADN) puede provocar fallas en los sistemas biológicos, o al concepto de envejecimiento programado, por el cual hay problemas con los procesos internos (El mantenimiento epigenómico como la metilación del ADN) puede provocar un envejecimiento acelerado. Además, existen otras razones que pueden acelerar la tasa de envejecimiento en los seres humanos, como la obesidad y el sistema inmunológico comprometido. Para empeorar las cosas, existen múltiples caminos hacia el envejecimiento, lo que significa que puede haber un contexto individualizado con sus planes correspondientes. El "Modelo de espectro" del envejecimiento, por ejemplo, es un nuevo enfoque cuantificado interdisciplinario para lograr un envejecimiento exitoso; su objetivo es aumentar el bienestar general en la vejez.^{vii}.

¿Por qué algunas personas envejecen más rápido que otras?

Biológicamente, el envejecimiento es el resultado del impacto de la acumulación de una amplia gama de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo. Por lo tanto, esto conduce a una disminución gradual de la capacidad física y mental, un riesgo creciente de enfermedades y, en última instancia, la muerte. Estos cambios suelen ser consistentes y están asociados con la edad de una persona en años. Mientras que algunas personas de 70 años pueden ser fuertes y gozar de buena salud, otras que tienen 70 años pueden ser débiles

y requerir que otros les ayuden. La verdadera pregunta sobre el envejecimiento es si la edad cronológica y la edad biológica son idénticas. Existe una creciente evidencia de que este podría no ser el caso, por lo que algunas personas alcanzan un envejecimiento prematuro y otros se benefician del envejecimiento post maduro (retrasado). La verdadera pregunta es ¿por qué está sucediendo?

Una serie de estudios recientes están planteando la poderosa probabilidad de la existencia de una hormona del envejecimiento o una enzima del envejecimiento. El problema es que esta hormona está en mayor producción en una de cada cinco personas y en las que están bajo estrés parece ser casi inexistente. Bueno, uno realmente debería pensar en ello y tal vez llegar a una conclusión personal para reducir el estrés y tal vez, al hacerlo, conducirá a la reducción del envejecimiento prematuro.



Entonces, la pregunta es: ¿por qué algunas personas parecen mayores a sus 20 años, mientras que otras parecen permanecer jóvenes para siempre? Esta cuestión, por supuesto, nos concierne a todos y todavía es considerada por muchos como un misterio que realmente no puede explicarse fácilmente. Pero, en los últimos años, se han realizado

algunos estudios interesantes que han encontrado todo tipo de factores que influyen en el proceso y pueden arrojar más luz sobre una de las grandes e importantes cuestiones de la humanidad. En este artículo presentamos algunos de los factores clave relacionados con el envejecimiento prematuro y quizá esta síntesis agregue valor a quienes se preocupan por este fenómeno. El artículo es ecléctico, por lo tanto, utiliza hallazgos recientes publicados en "Nature", además de basarse en hallazgos de investigaciones recientes que surgen en el campo de la epigenética. Finalmente, también discutimos nuestra propia investigación sobre la comprensión de las consecuencias del estrés crónico. Pensamos que examinar todos estos factores simultáneamente puede posibilitar hipótesis plausibles y el que queremos sumar tiene que ver con las consecuencias de vivir durante períodos prolongados en un estado de incongruencia de valores.

Fig.1: Estrés crónico, sus correlaciones y derivados que aceleran el envejecimiento prematuro

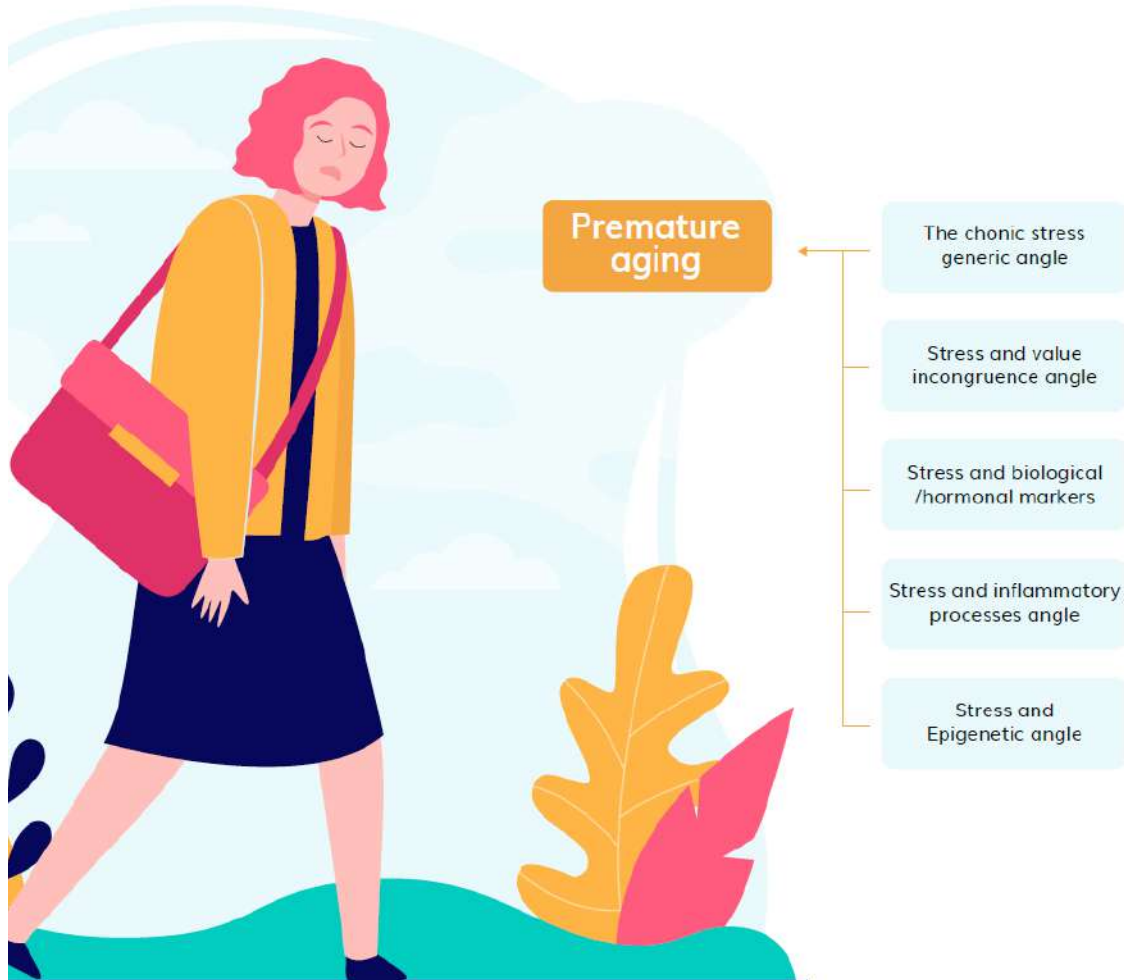


Ilustración de Sebastian Fernandez -ZINQUO (usada con permiso)

El concepto de estrés crónico

En el campo del estrés, los investigadores y los profesionales distinguen claramente entre un estrés agudo y un estrés crónico. Si bien algunos de los mecanismos biológicos y fisiológicos son similares (la variación está solo en la gravedad), el diagnóstico de estrés crónico es mucho más complejo, porque los signos y síntomas no son obvios; no tienen color ni olor, pero son acumulativos y tóxicos e implican el “desgarro y desgaste” del cuerpo o el alma, lo que eventualmente conduce a enfermedades y, a menudo, a la muerte. En este artículo, nos

centramos en el estrés crónico. Se ha demostrado que el estrés crónico tiene una serie de impactos negativos en la salud, desde el insomnio hasta el aumento de peso y un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, sin mencionar el deterioro de los sistemas inmunológico y digestivo, así como del sistema nervioso central. Y cuando se trata de envejecer, todos hemos escuchado que preocuparse te dará arrugas, pero ¿existe la ciencia para respaldar la idea de que el estrés acelera el envejecimiento? Aunque todavía se necesita más investigación sobre los mecanismos exactos por los cuales el estrés psicológico contribuye al envejecimiento biológico, lo que sí sabemos es que el estrés puede contribuir al envejecimiento prematuro. En otras palabras, cuando estamos bajo estrés continuo, se crea esa reacción de lucha o huida por un lado y supresión del crecimiento por el otro, de una manera implacable, y como resultado, las hormonas-enzimas del estrés se liberan en el cuerpo. Lo que sabemos hasta ahora es que la liberación de esas hormonas del estrés está creando cambios biológicos permanentes. En mi libro y en mis escritos hablo sobre el concepto de cero escalonado mediante el cual las hormonas no se estabilizan en el mismo cero, sino para mantener la funcionalidad,

Las hipótesis subyacentes propuestas aquí incluyen lo siguiente:

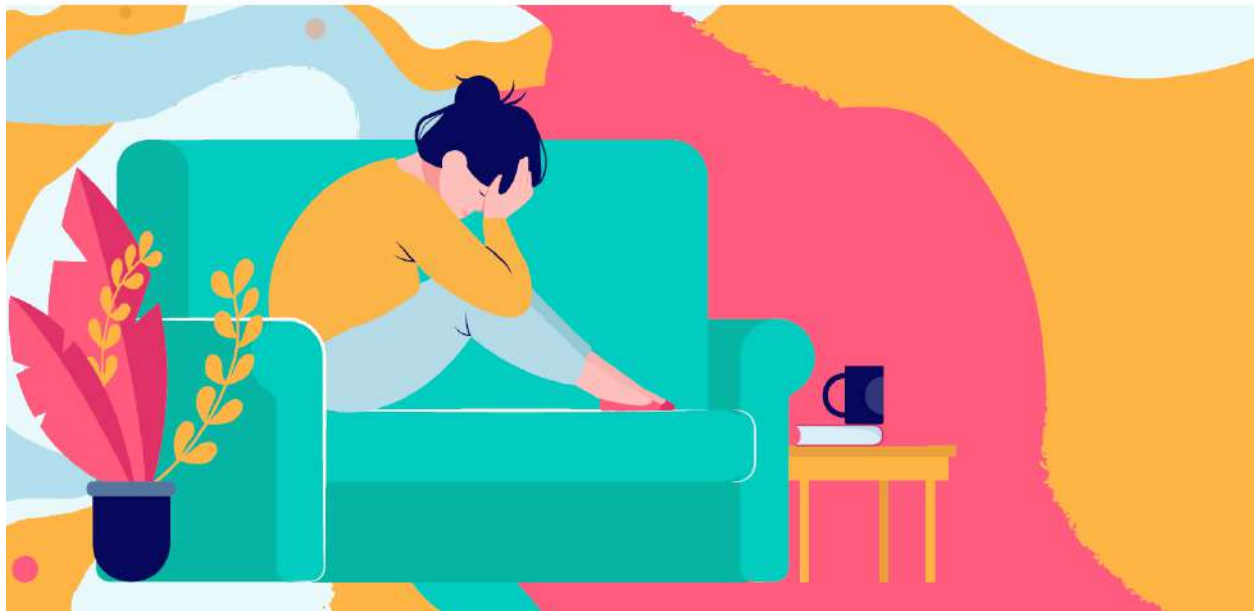
- El estrés, ya sea agudo o crónico, daña las células y eventualmente conduce a un envejecimiento precoz (o prematuro).
- El estrés crónico envejece el cerebro
- El estrés crónico conduce a la pérdida de visión y audición
- El estrés crónico contribuye a un estilo de vida poco saludable

El ángulo del estrés biológico-hormonal

Desde un ángulo biológico, el envejecimiento se asocia con una disminución de la capacidad de regeneración de los músculos esqueléticos después de una lesión aguda, lo que resulta en una disminución de la fuerza física y de las capacidades fisiológicas.

Sin embargo, un artículo reciente en NATURE propone un nuevo factor del que es posible que nunca hayan oído hablar. Los autores afirman que los estudios genéticos han identificado una poderosa hormona supresora del envejecimiento llamada "Klotho". El documento revisa importantes estudios realizados sobre la misteriosa hormona. Y, aunque la mayoría de los estudios sobre el tema se realizaron en esta etapa sólo en ratones, uno de los estudios académicos más fascinantes está centrado específicamente en un grupo de

mujeres. Allí, informan sobre un estudio que incluyó a 90 madres que se definieron como que vivían con "alto estrés emocional" y otras 88 mujeres que llevaban una vida más relajada. Todas las mujeres estaban en general sanas y tenían entre 30 y 40 años. Entre las mujeres que se enfrentaban a un alto nivel mental de estrés, hubo una tasa significativamente más baja de esta hormona. El Dr. Eric Perth, de la Universidad de California en San Francisco, quien dirigió el estudio, dijo: "Nuestros hallazgos sugieren que lo que ahora sabemos que es muy importante para la salud, puede estar asociado con el estrés mental e incluso con enfermedades y muerte prematuras".^{viii}



El estudio de la Universidad de California se realizó después de que investigadores de la misma universidad identificaran una variante genética específica que se encuentra en una de cada cinco personas que causa un aumento en la producción de la hormona Klotho. En este estudio, los científicos pudieron comprobar que las capacidades cognitivas de estas personas son mejores y que su corteza pre frontal es mayor^{ix}. Además, explicaron los investigadores, estas personas tienden a vivir más y sufren menos enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Y además, en otro estudio, el mismo grupo de investigadores fue aún más lejos y aumentó la tasa de esta hormona en los cuerpos de los ratones de laboratorio. Sus hallazgos mejoraron la función cerebral de esos ratones y redujeron la tasa de toxinas asociadas con otros estudios para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Y, por cierto, Klotho es una proteína transmembrana que, además de otros efectos, proporciona cierto control sobre la sensibilidad del organismo a la insulina y parece estar implicada en el envejecimiento. Su descubrimiento fue documentado en 1997 por Makoto Kuro-o y otros.^x El nombre del gen proviene de Klotho o Clotho, uno de los Moirai, o Fates, en la mitología griega. En experimentos con ratones, los ratones deficientes en Klotho

manifiestan un síndrome que se asemeja al envejecimiento humano acelerado y presentan arteriosclerosis extensa y acelerada. Además, exhiben vasodilatación dependiente del endotelio deteriorado y angiogénesis deteriorada, lo que sugiere que la proteína klotho puede proteger el sistema cardiovascular.^{xi}

Con todos estos hallazgos, probablemente pasará mucho tiempo antes de que tales experimentos se lleven a cabo en humanos y hasta que entendamos exactamente si y cómo esta hormona afecta la tasa de envejecimiento y el riesgo de desarrollar diversas enfermedades. Por supuesto, hasta entonces, nadie recomendará tomar ciertos suplementos sin control, pero hay una conclusión que quizás debería considerarse seriamente:

Reducir el estrés crónico ciertamente prolongará la vida a través de la producción de la hormona Klotho o por otras vías etiológicas.



¿Y el estrés laboral? Un estudio de 2012, publicado en la revista PLoS ONE, encontró que el agotamiento relacionado con el trabajo puede tener un efecto dañino en el ADN crítico de las células. Los investigadores midieron la longitud de las secciones de ADN llamadas telómeros y encontraron que las personas con mayor estrés laboral tenían los telómeros más cortos, y cuando los telómeros se vuelven demasiado cortos, las células pueden morir o dañarse. Aquellos que no experimentaron agotamiento laboral tenían telómeros más largos. El acortamiento de los telómeros se ha relacionado con el Parkinson, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, señala el estudio.^{xii}

Se ha demostrado que el estrés crónico contribuye al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, y una investigación reciente ha demostrado que un mayor estrés puede ser la razón por la que el cerebro de algunas mujeres envejece más prematuramente que el de los hombres. Un artículo publicado en 2012 en NewScientist, cita a investigadores basados

en UC Berkeley para descubrir que el patrón de activación y desactivación de genes que ocurre a medida que el cerebro envejece parecía progresar más rápidamente en las mujeres; el científico afirma: "Una mayor carga de estrés podría conducir al cerebro femenino hacia un deterioro más rápido relacionado con el envejecimiento".^{xiii}

La sobreproducción de la hormona de lucha o huida (adrenalina) acelera la frecuencia cardíaca y aumenta la presión arterial, y en varios casos mostró pérdida temporal de la visión y la audición. Y, cuando el estrés se vuelve crónico, una producción de adrenalina prolongada y repetida, puede relacionarse con una disminución de la audición y la visión, aunque no sabemos si se trata de pérdidas permanentes. No obstante, definitivamente comenzamos a comportarnos y a sentirnos menos vitales si la adrenalina está constantemente bombeando.

Aparte de los cambios químico-hormonales, está bastante bien documentado que las personas bajo estrés no se cuidan a sí mismas; se sabe que comen mal, hacen menos ejercicio, beben más y probablemente dependen excesivamente de la medicación. Todas esas cosas eventualmente aparecen en su cuerpo y afectan el proceso de envejecimiento. Los expertos en nutrición insisten en que desarrollar hábitos saludables (comer, dormir, estar activo) es fundamental para envejecer bien. El ejercicio regular protege el cerebro que envejece y, a la inversa, la falta de sueño puede acelerar el envejecimiento. Y a medida que se envejece, una buena nutrición se vuelve cada vez más importante en la forma en que el cuerpo envejece.

El bienestar depende de lo que percibimos como calidad de vida. Esto es, en general, una elección individual y para la mayoría de nosotros un objetivo en movimiento, en las fases de transformación de nuestra vida desde niños a ancianos. Es nuestra elección, si diseñamos nuestra vida activamente o nos dejamos ir a la deriva en el laberinto de la vida.^{xvi}

"Seis factores medidos a los 50 años fueron indicadores excelentes de los que estarían en el grupo "bueno y feliz" en el cuartil superior de los hombres de Harvard a los 80 años: un matrimonio estable, un estilo adaptativo maduro, no fumar, beber poco alcohol, hacer ejercicio regularmente y mantener un peso normal"

Adquiere significativo propósito y acción crear alegría y satisfacción. Esto nos puede llevar al bienestar y a momentos de felicidad a nivel individual, organizacional y social y además nos debería llevar a alcanzar una mayor serenidad^{xvii}

El ángulo inflamatorio del estrés

Muchos estudios afirman que el estrés psicológico crónico está asociado con procesos inflamatorios que producen activación microglial y marcadores pro inflamatorios. Más importante aún, la mayor respuesta inflamatoria observada en animales estresados se asocia con una mayor tasa de muerte de dopaminas, el rasgo más característico observado en la enfermedad de Parkinson. En total, el estrés parece ser un factor de riesgo importante en los procesos degenerativos que conducen a enfermedades reales como el Parkinson y, naturalmente, implica un envejecimiento prematuro.^{xiv}

Además, tras la asociación demostrada del agotamiento o agotamiento vital de los empleados con varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y riesgo de ECV, una investigación de Toker y otros, muestra la posibilidad de que uno de los mecanismos que vinculan el agotamiento con la morbilidad de las ECV sea la micro inflamación; señalaron el papel de la proteína C reactiva (hs-CRP) y las concentraciones de fibrinógeno en la etiología. Su muestra incluyó a 630 mujeres y 933 hombres, todos aparentemente sanos, que se sometieron a exámenes médicos periódicos. Los autores controlaron posibles factores de confusión, incluidos otros dos estados afectivos negativos: depresión y ansiedad. En las mujeres, el agotamiento se asoció positivamente con las concentraciones de hs-CRP y fibrinógeno, y la ansiedad se asoció negativamente con ellos. En los hombres, la depresión se asoció positivamente con las concentraciones de hs-CRP y fibrinógeno, pero no con agotamiento o ansiedad. Por lo tanto, han concluido que el agotamiento, la depresión y la ansiedad se asocian diferencialmente con biomarcadores de micro inflamación, dependiendo del género.^{xv}

Otro ángulo interesante para examinar las relaciones entre el estrés y el envejecimiento prematuro proviene del sector de la belleza, donde el foco está en la piel. No es ningún secreto que el estrés se manifiesta en nuestra piel: desde las líneas de la frente hasta las erupciones, el estrés tiene una forma de mostrar su desgaste en nuestro rostro. Pero lo que no sabíamos es que también puede provocar un envejecimiento prematuro. La hipótesis es que los factores estresantes internos y externos desencadenan un ciclo de inflamación que acelera el proceso de envejecimiento. La inflamación es un mecanismo de defensa. Sirve como la forma natural del cuerpo de protegerse contra lesiones e infecciones. Sin embargo, cuando ocurre en un bucle (es decir, una base crónica), puede causar un daño que estresa las células de nuestra piel y acelera el proceso de envejecimiento. Los factores estresantes

crónicos y los hábitos de vida poco saludables son los culpables de este tipo de respuesta inflamatoria. En tales casos, los estímulos negativos persisten y desencadenan un ciclo de inflamación poco saludable que pasa desapercibido en gran medida. La inflamación es el mecanismo de defensa natural de nuestro cuerpo para combatir los efectos de estos factores estresantes. Pero, a medida que envejecemos, nuestro cuerpo se vuelve menos eficiente para 'apagar' la respuesta inflamatoria y el cuerpo entra en un estado inflamatorio crónico de bajo grado que daña los tejidos”.

La inflamación provoca una serie de cambios en la piel que aceleran el proceso de envejecimiento. Incluye: 1) Deshidratación: sin suficiente contenido de agua, la piel se vuelve seca, deshidratada e inflexible. 2) Degradación de colágeno y elastina: cuando la inflamación se vuelve crónica, desencadena metaloproteinasas (MMPs) en la piel. Estas enzimas que se encuentran en los espacios entre las células de la piel descomponen proteínas como el colágeno y la elastina e inhiben su producción. 3) Glicación: la piel pierde su capacidad para acumular y retener grasa, se vuelve cada vez menos tersa. Cuando la glicación ataca nuestras células grasas, hace que se deformen y nuestro rostro pierda volumen y comience a aparecer plano y hundido, como si se estuviera cayendo.



INFLAMMATION CAUSES A NUMBER OF SKIN CHANGES THAT ACCELERATE THE AGING PROCESS. IT INCLUDES:

- 1. Dehydration** - Lacking sufficient water content, the skin becomes dry, dehydrated and inflexible.
- 2. Collagen & Elastin Degradation** - When inflammation becomes chronic, it sets off metalloproteinases (MMPs) in the skin. These enzymes which are found in the spaces between skin cells break down proteins such as collagen and elastin and inhibit their production.
- 3. Glycation** - the skin loses its ability to build and retain fat, it becomes less and less plump. When glycation attacks our fat cells, it causes them to become misshapen and our face loses volume and begins to appear flat and sunken, as though it is falling.

El estrés y el ángulo epigenético

La palabra "epigenética" se deriva de la palabra griega "epi", que significa "sobre" o "arriba", y en este caso, por encima o por encima del genoma. Esta área de investigación involucra el estudio de cómo nuestros comportamientos y nuestro entorno pueden provocar cambios que afectan la forma en que funcionan nuestros genes. Los genes están hechos de una sustancia química llamada ADN. Los cambios epigenéticos son vitales para el funcionamiento biológico normal y pueden afectar los ciclos naturales de muerte celular, renovación y senescencia. Diferentes factores de estilo de vida y comportamiento, como la dieta, el sueño, el ejercicio, el tabaquismo y el consumo de alcohol, también pueden afectar la composición y ubicación de los grupos químicos que se unen a nuestro ADN. Los factores ambientales como el estrés y el trauma también pueden tener un impacto.

Un artículo reciente de Zannas (2019) proporciona una revisión de vanguardia sobre los vínculos entre la epigenética, el estrés psicológico y el envejecimiento.^{xvi}. Zannas concluye que el estrés psicosocial, especialmente cuando es crónico, excesivo o que ocurre temprano en la vida, se ha asociado con un envejecimiento acelerado y un mayor riesgo de enfermedad. Entre los mecanismos moleculares que relacionan el estrés y el envejecimiento, el autor revisa la evidencia sobre el papel de la epigenética, procesos bioquímicos que pueden ser activados por factores estresantes y que a su vez influyen en la función genómica y los fenotipos complejos, incluidos los resultados relacionados con el envejecimiento. El artículo proporciona además un marco conceptual mecanicista sobre cómo el estrés puede

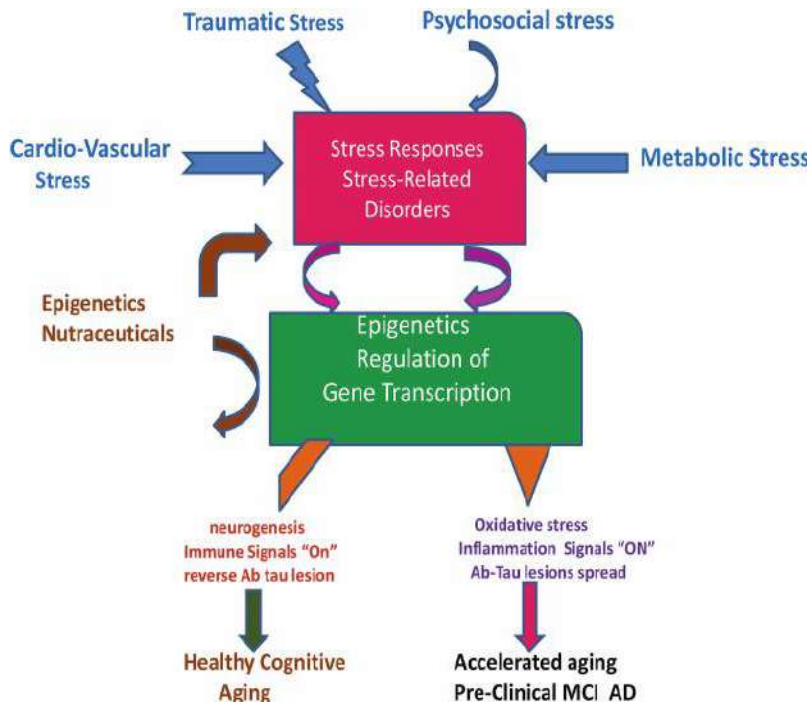
impulsar cambios epigenéticos en sitios genómicos susceptibles, ejerciendo así efectos a nivel de sistemas sobre el epigenoma envejecido y al mismo tiempo regulando la expresión de moléculas implicadas en los procesos relacionados con el envejecimiento. Esta evidencia emergente, junto con el trabajo que examina los procesos biológicos relacionados, comienza a arrojar luz sobre la epigenética y más ampliamente, sobre el apuntalamiento molecular de la conexión, muy hipotetizada, entre estrés y envejecimiento.

La epigenética también puede marcar el tiempo cronológico exacto frente al tiempo biológico. Nuestra edad cronológica se basa en nuestra fecha de nacimiento, pero la edad biológica significa la edad real que parecen tener nuestras células, tejidos y sistemas de órganos, según la bioquímica. Nuestro epigenoma se ve afectado por nuestro entorno y experiencias a lo largo del tiempo, de manera similar a cómo los anillos en el interior de un árbol pueden indicarnos la edad del árbol y marcar dónde ha sufrido daños o estrés.

El Dr. Steve Horvath de UCLA y su equipo descubrieron un reloj epigenético que nos permite medir la edad de todos los tejidos humanos.^{xvii}. Los modelos anteriores de edad biológica versus cronológica se basaban en un análisis de los telómeros. Estas son estructuras al final de los cromosomas que evitan que se enreden entre sí y juegan un papel importante en la replicación del ADN durante la división celular. Una de las técnicas epigenéticas más prometedoras, ganadora del Premio Nobel, utiliza un virus inofensivo para introducir genes especiales llamados factores Yamanaka (en honor al investigador que los descubrió) para deshacer la programación epigenética de las células maduras. Este proceso transforma las células maduras de nuevo en su forma de células madre más joven.^{xviii}. Se ha demostrado que tener esas células más jóvenes en su lugar regenera algunas funciones perdidas por la edad, una enfermedad o una lesión.

La ciencia de la epigenética ofrece interesantes ventanas sobre cómo y por qué envejecemos a diferentes ritmos. También es una gran promesa y un peligro potencial para un uso poco ético o injusto. Si bien este campo está creciendo rápidamente, aún está evolucionando, y muchas de las tecnologías todavía se usan sólo en modelos animales y aún no han sido aprobadas para humanos. Sea escéptico y cauteloso al considerar cualquier intervención anti envejecimiento, especialmente si algo parece demasiado bueno para ser verdad. Si bien es agradable imaginar cómo la epigenética podría algún día ser manipulada para curar o restaurar, los consejos de sentido común sobre el envejecimiento saludable siguen siendo: comer correctamente, hacer ejercicio, dormir lo suficiente, moderar los hábitos no saludables y, lo mejor que pueda, manejar los factores estresantes crónicos en su vida.

Figura 2: Factores epigenéticos, estrés y envejecimiento^{xix}



El envejecimiento es un proceso multifactorial caracterizado por la pérdida progresiva de funciones fisiológicas, lo que conduce a una mayor vulnerabilidad, a las enfermedades asociadas a la edad y finalmente a la muerte. Se han propuesto varias teorías para explicar la naturaleza del envejecimiento. Una de las más conocidos identifica a los radicales libres producidos por el metabolismo mitocondrial como causantes del daño celular y del ADN. Sin embargo, también hay evidencia que respalda que las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, los ARN no codificantes y las modificaciones de histonas, desempeñan un papel fundamental en el mecanismo molecular del envejecimiento. Otro artículo interesante explica cómo los efectos interrelacionados del estrés oxidativo y la epigenética pueden explicar la causa de las disminuciones relacionadas con la edad.^{xx}

Incongruencia de Valores, el estrés y el envejecimiento

La relación entre la incongruencia entre los valores fundamentales y el estrés tiende a fortalecerse a medida que un valor se clasifica como más importante, pero la gente no vive coherentemente con él. Nuestros propios estudios muestran que existe una evidencia considerable de que no saber o no vivir de manera congruente con nuestros valores

fundamentales conduce al estrés, y si persiste, conduce a todas las consecuencias negativas de "desgaste y rotura". Una gran cantidad de estudios conectan los valores y especialmente la noción de incongruencia de valores con el constructo socio psicológico de "disonancia" o más específicamente "disonancia cognitiva". Este último se refiere a una situación que involucra actitudes, creencias, valores o comportamientos conflictivos.^{xxi}

Una cosa es cierta: un estado prolongado de incongruencia de valores conduce al estrés, y el estrés es una condición que debilita el cuerpo y el alma. He escrito muchos artículos y libros sobre las fuentes y consecuencias del estrés (en el trabajo), y estoy convencido de que este último afecta negativamente nuestra salud física y mental.

Curiosamente, sin embargo, la literatura médica y biológica ha comenzado a tomar prestados conceptos de la psicología y la sociología para explicar la mutación de las células (o enfermedades). Los libros de texto médicos tradicionales clasifican las enfermedades por el órgano o sistema afectado y, con frecuencia, por el agente involucrado, por ejemplo, enfermedades virales y bacterianas. Pero cada vez aparecen más enfermedades mentales y físicas que no pueden explicarse suficientemente de esta manera, entre ellas el proceso de envejecimiento. Los modelos de enfermedades han cambiado y el nuevo paradigma incluye el fenómeno social involucrado en la etiología de una enfermedad. Uno de los factores sociales que se ha identificado en este contexto es la incongruencia de valores.^{xxii}



**STRESS PHENOMENON IS ALSO
A FORM OF MENTAL DISTRESS
CHARACTERIZED BY**

- a. a predominance of dysphoric symptoms such as emotional exhaustion,
- b. a predominance of mental and behavioral symptoms, and
- c. decreased work performance resulting from negative attitudes and behaviors.

Cuando un individuo experimenta una incongruencia crónica de valores, la probabilidad de problemas relacionados con la salud aumenta drásticamente. En nuestra propia investigación, mis colegas y yo descubrimos que las enfermeras que se sentían atrapadas en sus trabajos (querían salir debido a la incongruencia de valores), pero se vieron obligadas a permanecer en sus puestos debido a necesidades económicas, experimentan un mayor nivel de agotamiento laboral y también tienen una incidencia de síndrome metabólico superior a la esperada dada su edad.^{xxiii} El síndrome metabólico es un predictor clave de enfermedades cardíacas y diabetes tipo 2. El agotamiento, una condición desagradable y disfuncional que tanto los individuos como las organizaciones desearían evitar, se ha establecido como un fenómeno de estrés. Presenta un patrón de correlatos de salud que uno esperaría encontrar con las siguientes condiciones: dolores de cabeza, trastornos gastrointestinales, tensión muscular, hipertensión, episodios de resfriado / gripe y trastornos del sueño, entre otros. El fenómeno del estrés también es una forma de angustia mental caracterizada por (a) un predominio de síntomas disfóricos como el agotamiento emocional, (b) un predominio de síntomas mentales y conductuales, y (c) una disminución del rendimiento laboral resultante de actitudes y comportamientos negativos.

La evidencia científica de los resultados negativos de la incongruencia crónica de valores tanto para las organizaciones (p. Ej., Pérdida de productividad o incapacidad para retener el talento) como para los individuos (p. Ej., Probabilidad de enfermedades mentales y físicas) es abrumadora. No estamos hablando de una forma de incongruencia temporal o transitoria; estamos hablando de un sentimiento permanente o una percepción permanente.

A pesar de las conexiones obvias, las relaciones entre valores, cognición, estrés y enfermedades son complejas y no se comprenden completamente. Pero la ciencia está avanzando en nuestra comprensión de las experiencias psicológicas. Ahora sabemos que estas experiencias de alguna manera surgen (o son manifestaciones de) y afectan la química y la biología del cerebro. Parece que las cogniciones que conducen al estrés influyen en la biología (es decir, el envejecimiento).

Varias teorías de diferentes campos de investigación en administración, psicología y medicina afirman que los seres humanos generalmente se inclinan a reducir las discrepancias cognitivas o motivacionales y que tales incongruencias están asociadas con resultados negativos como angustia psicológica o insatisfacción. Por lo tanto, en general, se plantea la hipótesis de que los altos niveles de incongruencia son una causa esencial de la formación y el mantenimiento de una variedad de síntomas psicopatológicos que conducen al envejecimiento prematuro.^{xxiv}

Conclusiones

Todos sabemos que el estrés emocional afecta a nuestro cuerpo, cerebro y mente. Una larga lista de estudios ya ha demostrado que el estrés aumenta la producción de inflamaciones en nuestro cuerpo, aumenta el riesgo de diversas enfermedades y afecta negativamente a muchos procesos biológicos. La buena noticia es que ahora existen muchas formas comprobadas de mejorar nuestra respuesta al estrés y reducir su impacto en nosotros.

El primer paso de esta manera es crear conciencia sobre cómo el estrés se apodera de nuestras vidas. Y a medida que aumenta la conciencia, también podemos examinar qué herramientas podrían ayudar a reducir la altura de las llamas. Sí, no es fácil, a veces también requiere ayuda profesional, pero es una de las mejores inversiones que podemos hacer por nosotros mismos a lo largo de la vida.

Con el fin de ayudar a los profesionales a diagnosticar el estrés crónico, se ha desarrollado una herramienta de cartas original basada en principios de gamificación. La herramienta se llama "The Stress Map".



Fuente: ZINQUO - <https://zinquo.com/producto/el-mapa-del-estres/> . Usado con permiso.

El mapa de estrés se basa en muchos años de investigación en los que se han integrado muchos de los temas discutidos anteriormente en este documento. El mapa de estrés se ha inspirado en las correlaciones y derivados del estrés crónico, como se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Una versión modificada del mapa de estrés relacionado con el envejecimiento prematuro



Illustration by Sebastian Fernandez -ZINQUO (Used with permission)

Los 4 pilares que pueden ayudar a diagnosticar el estrés crónico y la vulnerabilidad incluyen:

- Utilizar la herramienta para Identificar la densidad de los signos y síntomas del estrés crónico en los últimos 3, 6 o 12 meses (estos últimos se identifican a nivel psicológico, biológico-somático, físico-inflamatorio y fisiológico); La densidad es un nuevo algoritmo desarrollado para el mapa de estrés que multiplica la gravedad del signo / síntoma por la frecuencia de aparición. Esto puede generar un tipo de jerarquía de los signos y síntomas de mal afrontamiento de la persona.
- Utilizar la herramienta para identificar las posibles fuentes principales de estrés crónico (en el entorno laboral y no laboral). Las investigaciones indican que ambas esferas de la vida son importantes debido a un efecto de derrame, donde las fuentes de estrés en una esfera de la vida de la persona afectan a la otra.
- Utilizar la herramienta para identificar lo que denominamos “meta fuentes de estrés”. Esto aborda las siguientes preguntas: ¿la persona vive en congruencia con sus valores fundamentales? ¿La incongruencia también crea conflictos entre la vida laboral y familiar? y, ¿la persona tiene un bajo nivel de confianza entre las personas de que está siendo rodeada?
- Utilizar la herramienta para identificar los moduladores que pueden exacerbar o filtrar las consecuencias negativas del estrés. Esto tiene que ver con algunas diferencias individuales clave y la vulnerabilidad a verse afectados por factores epigenéticos.

Para ayudar a la persona, detener (o quizás ralentizar) el proceso de envejecimiento prematuro se necesita una combinación de dos elementos críticos: 1) una buena herramienta de diagnóstico que ayude al profesional (o incluso a la autoayuda) a comprender su situación de estrés crónico, por lo que se crea conciencia y se identifican los factores de riesgo, y 2) construye y prepara a la persona para superar el estrés crónico haciendo una alineación psicológica y física. Este último promueve la resiliencia y disminuye el proceso de envejecimiento.

Con el surgimiento de paradigmas de positividad en psicología y medicina, estamos aprendiendo cada vez más sobre los aspectos positivos de la salud y el bienestar, todo lo que promueve la longevidad y la buena calidad de vida. El ajuste físico combinado con el

ajuste mental y la congruencia de valores, conduce a que se haya encontrado que mejora la salud mental, así como la salud psicosomática y extiende la esperanza de vida. Esta congruencia también conduce a una felicidad relativa, que a su vez se ha correlacionado con la salud física y mental.

La psicología positiva se centra en las emociones positivas, las fortalezas y la buena salud mental, todas las cuales están relacionadas con la congruencia de valores. La felicidad y la satisfacción con la vida están vinculadas a la congruencia de valores. Mis colegas y yo hemos visto que la congruencia de valores junto con el apoyo y el optimismo conduce a una recuperación más rápida después de la cirugía. Aunque algunas personas lo llevan aún más lejos y sugieren que existe un vínculo entre la psicología positiva y la supervivencia al cáncer; esto aún no se ha probado.

Si bien el bienestar se experimenta a nivel individual como felicidad, alegría, salud y longevidad, muchos de sus factores causales se extienden mucho más allá del individuo. De manera similar, mientras que la promoción del bienestar se esfuerza por aumentar la alegría, la salud y la longevidad de las personas, sus estrategias van mucho más allá del individuo e incluyen intervenciones ambientales, sociales y otras intervenciones colectivas porque la etiología del envejecimiento y el bienestar depende, entre otros factores, de la congruencia de valores (el entorno social) y el entorno físico.

La clasificación de las fortalezas y el estudio de cómo las personas pueden aplicar esas fortalezas para mejorar sus interacciones sociales son adiciones muy importantes a la explicación en evolución de la mejora del bienestar y la desaceleración del proceso de envejecimiento prematuro.^{xxv}

Y hablando del punto de referencia, muchos se refieren a la longevidad de la población japonesa. Según un informe de esperanza de vida de 2019, la esperanza de vida promedio de todo el mundo es de 72,6 años, pero para Japón es de 84,6 años. Con más del 29% de su población mayor de 65 años, la Tierra del Sol Naciente es reconocida constantemente por su gran comunidad de ancianos saludables. El 28 de diciembre de 2012, Jiroemon Kimura se convirtió en el hombre verificado de mayor edad en la historia: vivió 116 años y 54 días antes de morir por causas naturales.

¿Cuál es el secreto japonés para mantener una buena salud durante tantos años? En Japón, no es ningún secreto. De hecho, todo el mundo lo aprende a una edad temprana. En su programa educativo obligatorio; a los niños japoneses se les enseña a comer una dieta equilibrada, mantener una buena higiene y hacer ejercicio todos los días. Estos

hábitos se complementan con diversas prácticas de técnicas de reducción del estrés mental. La longevidad en Japón, más precisamente, se puede resumir en tres puntos ritualísticos:

1. **La dieta del equilibrio**- Los japoneses prefieren una comida adecuada, bien proporcionada y nutritiva. Una dieta japonesa está equilibrada física, emocional y espiritualmente. La comida se considera un regalo de la tierra, la montaña o el río. Disfrutar de una comida es rendir homenaje a quien la preparó.
2. **La religión de la naturaleza**- Los japoneses adoran cada pequeña cosa de la naturaleza; una roca, un río y la rama de un árbol poseen un espíritu interior que los japoneses llaman kami. Según el sintoísmo, cada ser vivo tiene su individualidad, pero no está separado de los demás. Todos somos parte de una corriente de vida colectiva continua, y vivimos nuestras vidas en busca de ese flujo.
3. **El concepto integrado de ikigai en la vida diaria** - Ikigai es un concepto japonés de una "razón de ser". Es el estado mental de cuatro elementos: lo que amas, lo que el mundo necesita, en lo que eres bueno y por lo que se te puede pagar. No hay un número exacto de personas que llegan al punto óptimo de ikigai o personas que están casi allí. La esencia de ikigai es encontrar el propósito de su vida, la razón de su existencia y la motivación para levantarse de la cama todos los días. Encontrar un propósito en la vida reduce las incongruencias, los conflictos y el estrés crónico y mejora la salud. En un estudio publicado en 2006 en la Revista de la Asociación Médica Estadounidense, un grupo de investigadores encontró una correlación positiva entre tener un propósito en la vida y una menor tasa de mortalidad. Las personas que conocen su dirección, intención y objetivo experimentan menos estrés, ansiedad, fatiga y efectos negativos en el sistema nervioso. La ciencia en acción aquí todavía está emergiendo, pero generaciones de japoneses han practicado y se han beneficiado de ikigai. Se considera un pilar clave para construir y mantener una vida feliz y plena.



En resumen, dado que el envejecimiento es principalmente el resultado de una falla de los mecanismos de mantenimiento y reparación (tanto psicológico como biológico), en este artículo se han discutido varios enfoques. Es decir, se propone la reducción del estrés crónico como el mecanismo principal para modular el proceso de envejecimiento. Sin embargo, para hacer eso, se ha buscado una buena herramienta de diagnóstico y la herramienta del mapa de estrés puede servir para este propósito. Esta es la primera herramienta de diagnóstico disponible para los profesionales de la salud. El proceso de diagnóstico comienza con la conciencia de un problema, sigue por el estado de aceptación y luego la persona busca atención médica; hay un proceso iterativo de recopilación de información, integración e interpretación de la información y determinación del plan de acción. Suponiendo que la mayoría de las personas racionales intentarán detener o ralentizar el envejecimiento prematuro,

Sobre los autores



El Prof. Simon L. Dolan es un investigador, autor, consultor de gestión y orador muy solicitado. Autor prolífico (más de 77 libros), creador de la escuela de pensamiento Leading, Managing and Coaching by Values. Es presidente de la Fundación Global Future of Work. Viaja entre Barcelona (España) y Montreal (Canadá) y pronuncia discursos en cuatro idiomas en todo el mundo a través de su agencia "Thinking Heads" (www.thinkingheads.com). Sus escritos e intereses están en la interfaz entre valores, estrés y bienestar, coaching y liderazgo, todo conectado con el futuro del trabajo. Para conocer más sobre él: www.simondolan.com. Contacto: info@simondolan.com



El profesor Mario Raich es un futurista suizo, autor de libros y consultor de gestión global. Fue ejecutivo sénior en varias organizaciones financieras globales y profesor invitado en algunas escuelas de negocios líderes como ESADE (Barcelona). Es cofundador y presidente de e-Merit Academy (www.emeritacademy.com) y director general de los servicios de innovación de Frei + Raich Ltd. en Zúrich. Además, es cofundador y miembro del consejo asesor de la Fundación Global Future of Work de Barcelona. Es coautor de libros y numerosos artículos sobre el futuro. Actualmente investiga el impacto de la Ciber realidad y la Inteligencia Artificial en la sociedad, la educación, los negocios y el trabajo. Contacto: mario@raich.net

Notas finales y referencias

ⁱ Ver por ejemplo: Mario Orsatti "Una entrevista con el "padre del estrés "(2012)

<https://www.tm.org/blog/people/interview-with-father-of-stress/#:~:text=Hans%20Hugo%20Bruno%20Selye%20%281907-1982%29%20is%20known%20as,a%20las%20presiones%20de%20lesiones%20y%20intensa%20experiencia.> ; Hans Selye,

Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Hans_Selye

ⁱⁱ Shimon L. Dolan y André Arsenault (1980) Stress, santé et travail. Publicado como Monographie # 5 (The Université de Montreal).

ⁱⁱⁱ Simon L. Dolan, Eliminación del estrés en el trabajo: comprensión y lucha contra el estrés crónico (Routledge 2022 -próximamente): Simon L. Dolan, Eric Gosselin, André Arsenault "Stress, Santé & Performance au Travail", Presse de l'Université du Québec - Próximamente en 2022).

^{iv} Fuente_ Wikipedia - <https://en.wikipedia.org/wiki/Ageing>

^v Hung, WW, Ross, JS, Boockvar, KS & amp; Siu, AL BMC Geriatr. 11, 47 (2011).

^{vi} Luigi Fontana, Brian K. Kennedy, Valter D. Longo, Douglas Seals & Simon Melov "Investigación médica: Tratar el envejecimiento", NATURALEZA, 23 de julio de 2014 (<https://www.nature.com/articles/511405a>)

^{vii} Martin DJ, Gillen LL. Revisando el álbum de recortes de gerontología: de Metchnikoff al modelo espectral del envejecimiento. Gerontólogo. 2014; 54 (1): 51-58.

^{viii} Nota: Perth enfatizó que su investigación fue puramente observacional y no probó una relación de causa y efecto entre altos niveles de estrés y una disminución en la tasa de esta hormona, y ciertamente no probó que tal vínculo afecte la aceleración del envejecimiento. .

^{ix} AA Prather, ES Epel, J Arenander, L Broestl, BI Garay, D Wang & DB Dubal “Longevity factor klotho and crónico estrés psicológico”, *Transactional Psychiatry*, 16 de junio de 2015 (<https://www.nature.com/articles/tp201581>)

^xKuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI (noviembre de 1997). "La mutación del gen klotho del ratón conduce a un síndrome que se asemeja al envejecimiento". *Naturaleza*. 390 (6655): 45–51. Código Bibliográfico: 1997Natur.390 ... 45K. doi: 10.1038 / 36285. PMID 9363890. S2CID 4428141.

^{xi} [Klotho \(biología\) - Wikipedia](#)

^{xii} Kirsi Ahola, Ilari Sirén, Mika Kivimäki, Samuli Ripatti, Arpo Aromaa, Jouko Lönnqvist, Iiris Hovatta (2012) Agotamiento relacionado con el trabajo y longitud de los telómeros: un estudio poblacional, *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040186>

^{xiii} Michael Slezak "El estrés puede hacer que el cerebro de las mujeres envejezca prematuramente", <https://www.newscientist.com/article/dn22107-stress-may-cause-womens-brains-to-age-prematurely/?ignored=irrelevant>

^{xiv}Rocío M de Pablos, Antonio J Herrera, Ana M Espinosa-Oliva, Manuel Sarmiento, Mario F Muñoz, Alberto Machado & José L Venero “El estrés crónico potencia la activación de la microglía y exacerba la muerte de neuronas dopaminérgicas nigrales en condiciones de inflamación”, *Journal of Neuroinflammation* 2014 (34). (<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-11-34>)

^{xv}Toker, Sharon Shirom, Arie Shapira, Itzhak Berliner, Shlomo Melamed, Samuel “La asociación entre biomarcadores de Burnout, depresión, ansiedad e inflamación: proteína C reactiva y fibrinógeno en hombres y mujeres”. *Revista de psicología de la salud ocupacional*, 2005: 10 (4), 344–362

^{xvi}Anthony S Zannas “La epigenética como vínculo clave entre el estrés psicosocial y el envejecimiento: conceptos, evidencias, mecanismos”, *Diálogos Clin Neurosci* 2019 Dec; 21 (4): 389-396. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949406/>)

^{xvii} Leer más en Reloj epigenético, Wikipedia

(https://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetic_clock#:~:text=An%20epigenetic%20clock%20is%20a%20biochemical%20test%20that,whose%20DNA%20methylation%20levels%20correlate%20with%20age%2C%20e.g.)

^{xviii} KRISTA CONGER Antiguas células humanas rejuvenecidas con tecnología de células madre

<https://med.stanford.edu/news/all-news/2020/03/old-human-cells-rejuvenated-with-stem-cell-technology.html>

^{xix} Fuente:

https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=GAnyZn%2f9&id=DA21F0E7F002559C01A6CC8F25F5A3CE8C64728&thid=OIP.GAnyZn_9CyOj6dTXyUaLFAHaFq&mediaurl=https%3a%2f%2fwww.researchgate.net%2fprofile%2fHana_Raheb%2fpublication%2f269171123%2ffigure%2fdownload%2ffig4%2fAS%3a296451885289479%401447691045501%2fModelo-integrado-de-epigenética-estrés-cascada-envejecimiento-cognitivo-y-AD-Ab-anti-body.png&cdnurl=https%3a%2f%2fth.bing.com%2fth%2fid%2fr.1809f2667ffd0b23a3e9d4d761468b7c%3frik%3dKEfG6Dyq9SWPzA%26pid%3dImgRaw%26r%3D0%26exph=502%26expw=657%26q=epigenética+estrés+envejecimiento+y+SIMID=608050975631290743%26FORM=IRPRST%26ck=43B287DCB5E852516189A94EFB4AE1A6%26selectedIndex=0%26IDPP=OverlayView%26ajaxhist=0%26ajaxserp=0

^{xx} Amy Guillaumet-Adkins, 1 Yania Yañez, 2 Manuel D. Peris-Díaz, 3 Ines Calabria, 4 Cora Palanca-Ballester, 3 y Juan Sandoval Epigenética y estrés oxidativo en el envejecimiento, *medicina oxidativa y longevidad celular* / 2017

<https://doi.org/10.1155/2017/9175806>

^{xxi} Reflexiones de Simon L. Dolan sobre liderazgo, coaching y valores, agosto de 2016

https://www.researchgate.net/publication/307429600_Reflections_on_Leadership_Coaching_and_Values; Yuanjie Bao, Rebekka Vedina, Scott Moodie, Simon Dolan, La relación entre la incongruencia de valores y los resultados de bienestar individual y organizacional: un estudio exploratorio entre enfermeras catalanas, *Journal of Advanced Nursing* 69 (3), 631–641.

^{xxii}Ver: Saxon G G. (1974, noviembre) El enfoque sociológico de la epidemiología. *Revista Estadounidense de Salud Pública*, 64 (11), 1046-1049.

^{xxiii}Moodie S., Dolan SL Arsenault A., (2011) Explorando los múltiples vínculos entre el síndrome metabólico y el estrés: un análisis empírico de las relaciones entre estrés, salud y síndrome metabólico entre enfermeras catalanas, I Congreso Internacional de Prehipertensión y Cardio Metabólico Síndrome (PreHT). Viena.

^{xxiv}Dolan, SL (julio de 2016). Reflexiones sobre liderazgo, coaching y valores: un marco para comprender las consecuencias de la congruencia e incongruencia de valores en las organizaciones y un llamado a mejorar la alineación de valores. *The Study of Organisations and Human Resource Management Quarterly*, 2 (1): 56–74; Moodie, S., Dolan, SL y

Burke, R. (2014). Explorar las causas, síntomas y consecuencias para la salud de los estados conjuntos e inversos de compromiso laboral y agotamiento. *Investigación en Gestión: Revista de la Academia Iberoamericana de Gestión*, 12 (1), 4–2.

^{xxv}Seligman, eurodiputado y Csikszentmihalyi, M. (2000). *Psicología positiva: una introducción*. *Psicólogo estadounidense*, 55, 5-14.