

CÓMO Y POR QUÉ ENVEJECEMOS. EL RETO DE UNA LONGEVIDAD SANA

PEDRO GARCÍA BARRENO *

* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

“La obtención del oro y la prolongación de la vida han sido el objetivo predilecto de los hombres más ingeniosos, de los soñadores, y el tema de seducción de los charlatanes y estafadores.”

Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836)
Macrobiótica o el arte de prolongar la vida humana (1796)

INTRODUCCIÓN

Uno de los cambios más espectaculares de las últimas décadas ha sido el impresionante envejecimiento poblacional. Ello es un tributo del éxito de las modernas medidas de salud pública y de los avances en biomedicina. A la vez, representa un reto importante para las sociedades y los gobiernos debido a los costes, sociales y económicos, inherentes a la atención de los más viejos.

La palabra *geriatria* fue acuñada, en 1909, por Ignatz L. Nascher, un inmigrante austriaco en los EE.UU. Si el padre del vocablo fue Nascher, Marjory Warren fue la madre de la especialidad médica, a quién se debe el establecimiento de las primeras unidades geriátricas por el Servicio de Salud del Reino Unido, en 1948. La biogerontología ha estado, hasta hace relativamente pocos años, en la trastienda de la biología. Sin embargo, el progreso acaecido en el análisis genético, cuantitativo y cualitativo, de la longevidad ha supuesto una revolución en la investigación del envejecimiento. ¿Cuánta normalidad tiene el envejecimiento?, o ¿es la manifestación de los alelos favorables de aquellos genes que tienden a expresar ciertas

patologías? Los genes que promueven un estado saludable están comprometidos en funciones rutinarias; expresan proteínas involucradas en la viabilidad celular y en su resistencia a la agresión, y forman parte de un conglomerado de genes que dictan, de manera programada, una existencia longeva. Errores graduales en este sistema de mantenimiento celular pueden actuar de trampolín con el que los cambios genéticos adversos, que promocionan la enfermedad, van ganando posiciones para ser protagonistas en la vejez. Pero, ¿cuáles son los cambios fundamentales que potencialmente nos afectan, nos debilitan progresivamente y, finalmente, nos vulneran con los años?

El descubrimiento de que mutaciones monogénicas pueden incrementar la longevidad de ciertos organismos de manera espectacular, ha sorprendido. Tales mutaciones indican que el envejecimiento está sometido a regulación génica y que no es un proceso aleatorio y caótico. Más sorprendente es que un sistema regulador de la longevidad, evolutivamente muy conservado, pudo tener una aparición muy precoz en la escala evolutiva. Tal sistema regulador está también involucrado en el control de los estadios quiescentes (diapásicos) que permiten a un animal enfrentarse, mediante la acumulación de reservas energéticas o suprimiendo la reproducción, a condiciones ambientales adversas. El estado quiescente por excelencia es la menopausia, que señala la pérdida permanente de los ciclos menstruales en la vida de la mujer. Su impacto afecta más allá del sistema reproductor. La comprensión de los factores que gobiernan el proceso de envejecimiento del sistema reproductor



Figura 1. Supercentenarios: personas mayores de 110 años. La francesa Jeanne Louis Calment (22 enero 1889-3 enero 2002) es la persona más longeva conocida, según datos fiables; vivió 122 años. El sardo Antonio Todde, es el hombre más longevo: 113 años. Con más edad, pero sin que exista un reconocimiento unánime sobre sus fechas de nacimiento, se encuentra la dominica Elisabeth "Pampo" Israel que, de ser cierta la fecha de su nacimiento (¿27 enero 1875?) desplazaría a la Sra. Calment como "abuela" de nuestra especie. Mamá Pampo falleció el 23 octubre 2003, a los ¿127 años? Por su parte, el japonés Shigechiyo Izumi ha pasado por ser el hombre más longevo (29 junio 1865-21 febrero 1986), pero dudas sobre la fecha de su nacimiento impiden reconocer, oficialmente, sus pretendidos 121 años.

puede ayudar en el desarrollo de estrategias que alivien los aspectos desfavorables de la menopausia, a la vez que ayuden a comprender el proceso de envejecimiento biológico. El envejecimiento y las enfermedades que lo acompañan son entidades separadas pero, ambas, bajo control genético. En cualquier caso, las causas moleculares del envejecimiento son diversas y, en ocasiones, contradictorias. Por ello, las medidas propuestas para retardarlo o mejorarlo son, igualmente, dispares.

Casi todo el mundo teme los cambios que, posiblemente, el envejecimiento acarrearán en sus facultades mentales. Y algunos cambios parecen inevitables: el envejecimiento nos hace más olvidadizos y más perezosos a la hora de aprender cosas nuevas. Sin embargo, en los cerebros sanos los cambios que acompañan al envejecimiento son selectivos y apenas incapacitantes. Es más, los cerebros ancianos pero sanos, estructuralmente preservados, pueden reconstruir su

función mediante diferentes estrategias: mecánica cognitiva o arquitectura cerebral vs pragmática cognitiva o enriquecimiento cultural. Ello va siendo válido para los diferentes órganos y sistemas; sin embargo, aunque la longevidad y la vejez sana sobre todo, incrementan, la supervivencia máxima de la especie se mantiene inalterable. La expectativa de vida está determinada por los efectos de los riesgos genéticos (enfermedad de Alzheimer o diabetes mellitus, por ejemplo) y ambientales (alimentación o xenobióticos, por ejemplo) asociados con la edad y la enfermedad.

El envejecimiento es un proceso vital; no es un acontecimiento terminal. Con frecuencia, la ancianidad se confunde con condiciones que lo son específicas de la vejez, como la flaqueza o la infelicidad, incluso la muerte. Los adultos más viejos alcanzan, con más frecuencia que los menos viejos, la sabiduría; aunque sean menos hábiles. Ante la esperanza de que

más y más personas vivan más, y de que así sean más sabias, más ¿quién puede negar la participación de los ancianos al progreso del futuro?

LONGEVIDAD Y ESPERANZA DE VIDA

Ciento veintidós años es, hasta donde conocemos con certeza, el máximo vivido por un humano. La francesa Jeanne Louise Calment (21 de febrero de 1875 – 4 de agosto de 1997) vivió 122 años y 164 días. Murió “de vieja”. Tal longevidad produce admiración y sorpresa. ¿Cuál es el secreto?, ¿radica en los genes?, ¿es el resultado de donde y cómo se vive?, ¿comer o seguir dieta?, ¿vivir poco o mucho nada tiene que ver con todo ello? La mayoría de los gerontólogos apuntan que el secreto reside en una combinación de genes, ambiente y cultura (Figuras 1 y 2).

Desde mediados del siglo XIX la población humana ha experimentado uno de los cambios más importantes en la historia de la especie: doblar la expectativa de vida al nacer desde 40 hasta casi 80 años. La mayor parte de la disminución de la mortalidad y el incre-

mento en la expectativa de vida que ocurrió a partir de los comienzos del siglo XX, fueron el resultado del rápido declinar de las mortalidades neonatal, infantil y maternal. Hoy, las tasas de mortalidad en los más jóvenes y en las edades medias son tan bajas, que la completa eliminación de la mortalidad antes de los 50 años (aproximadamente, 12.4% de todas las muertes) solamente incrementaría la expectativa de vida al nacer en 3.5 años. Así, el potencial para incrementar la longevidad con años adicionales depende de la conquista de las enfermedades que acompañan al envejecimiento: cáncer, accidentes cerebrovasculares, patologías crónico-degenerativas (enfermedades neurodegenerativas y reumáticas, diabetes) y traumatismos.

Un freno a la ganancia imparable de expectativa de vida es que, según progresa, se hace menos sensible a cambios en las tasas de mortalidad; un fenómeno conocido como “entropía de las tablas de vida”. Sobre la base de principios demográficos es muy difícil que la expectativa de vida global combinada (hombres y mujeres) supere los 85 años; ello, al menos que los científicos descubran cómo modificar el envejecimiento en un porcentaje significativo de la población.



Figura 2. Existen regiones “cerradas” en las que se concentran un elevado número de centenarios. El archipiélago (“reino”) Ryukyu en la región subtropical japonesa, las laderas sur de la cadena montañosa del Gennargentu en Cerdeña, la caribeña isla Dominica y la canadiense isla Newfoundland, son los paraísos perdidos.



Figura 3. El impecable proceso de morfogénesis humana. Al final de la gestación, el feto ha consumido la mayor parte de su dotación telomérica.

Por otro lado, para desplazar la expectativa de vida a los 100 años, deberían suprimirse todas las muertes que se producen antes de los 85 años. Para ilustrar el fenómeno de entropía consideremos el hecho de que cuando la expectativa de vida al nacer eran 50 años, bastaba una reducción en la mortalidad total del 4% para ganar 1 año de expectativa. El paso desde los 80 a los 81 años de expectativa de vida al nacer exige una disminución del 9%. Cuando la expectativa de vida al nacer alcance los 81 años, la entropía en las tablas de vida apunta a que pequeñas ganancias de expectativa requieren progresivamente mayores reducciones en la mortalidad. Futuras ganancias no sólo ocurrirán más lentamente sino que dependerán de la capacidad de las ciencias biomédicas de transferir conocimiento capaz, no solo de tratar y curar las enfermedades asociadas a la vejez sino al propio envejecimiento. Las ganancias serán de meses o días, no de años, y la expectativa de vida al nacer dejará de ser un barómetro de la salud de una colectividad (**Figuras 3, 4 y 5**).

¿Es el envejecimiento el acto final del drama de la biología del desarrollo? El envejecimiento se define

como la pérdida progresiva de las funciones orgánicas e intelectuales, acompañada por pérdida de la fertilidad e incremento de la mortalidad según avanza la edad. La explicación evolucionista inicial del envejecimiento fue la idea de que la senescencia estaba programada a efectos de limitar el tamaño poblacional y



Figura 4. Simulación por ordenador de las tres etapas del desarrollo humano: juventud, madurez y senescencia.



Figura 5. Rembrandt van Rijn (1606-1669). Autorretratos co-rrespondientes a seis edades del pintor. Los lienzos pintados en 1629, 1661 y 1669 se encuentran en la *National Gallery*, Londres. El resto de las pinturas pertenecen a *The National Gallery*, Washington DC (1637); *The Royal Collection*, Londres (1642), y al *Kunsthistorisches Museum*, Viena (1652).

acelerar el recambio generacional. Tres teorías desde el punto de vista evolucionista proporcionan explicaciones complementarias al porqué ocurre el envejecimiento: acumulo de mutaciones con efectos deletéreos tardíos; efectos génicos pleotrópicos cuyos efectos favorables precoces son favorecidos por la selección, aunque puedan ejercer efectos desfavorables tardíos, y teoría del soma desechable que se basa en la asignación óptima de recursos entre el mantenimiento somático y la reproducción.

Los cambios característicos que son arte y parte de la vejez parecen similares a los programas genéticamente regulados del desarrollo. Los biólogos evolucionistas podrían argüir que el envejecimiento ocurre por omisión, al no operar la selección en la fase post-reproductiva de la vida; desde este punto de vista, el proceso de envejecer no está programado, más bien es la consecuencia de una ausencia de selección para mantenerse vivo. Sin embargo, parece bastante razonable que cualquier mecanismo que pausara o regulara el tempo de envejecer debería haberse seleccionado,

pues los individuos así favorecidos verían ampliadas sus posibilidades de procrear. En principio, tales mecanismos de expansión vital pudieran enlentecer o incluso detener cambios en un organismo que se encamina hacia la muerte. El envejecimiento queda definido cuando concurren dos criterios. Primero, la probabilidad de morir en cualquier momento incrementa con la edad del organismo; y, segundo, en todos los organismos, con el paso del tiempo, ocurren cambios fenotípicos característicos. La definición fenotípica distingue el proceso de envejecer de las enfermedades que, como el cáncer y las patologías cardiovasculares, se ceban con los viejos. El fenotipo añoso afecta a todos los individuos de la especie, mientras que las enfermedades de la vejez afectan sólo a un subgrupo. Ambos influyen en la cantidad de años vividos, pero de manera diferente. Por ejemplo, los avances en salud pública y en biomedicina conseguidos durante los últimos cien años han incidido en el incremento espectacular en la expectativa de vida en los países desarrollados, pero no han modificado el proceso mismo de envejecer ni han provocado cambio alguno en la vida máxima de la especie.

MECANISMOS BÁSICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Diferentes estrategias —evolutivas, genéticas, epigenéticas— de investigación han abierto las puertas a la comprensión de los mecanismos básicos del envejecimiento. Aproxches que incluyen la identificación de genes y de vías importantes en el proceso de envejecer; estudios de enfermedades hereditarias que causan envejecimiento precoz; experimentos que relacionan la tasa de envejecimiento con la ingesta calórica, o la disección de las bases moleculares de numerosas enfermedades que acompañan al envejecimiento. En 1987, Thomas E Johnson, de la Universidad de California en Irvine, publico un trabajo sobre “la disección genética del proceso de envejecimiento”. Utilizando un nematodo (*Caenorhabditis elegans*) como modelo, generó familias de individuos cuya supervivencia se prolongó más allá del 70% de la de sus congéneres silvestres; sin embargo, las duraciones de los periodos de desarrollo y de reproducción no se vieron afectadas. La ganancia de vida se debe entera-

mente a un incremento del periodo post-reproductivo; una época en la que destacan problemas neuromusculares. Desarrollo, reproducción y periodo de vida están bajo control genético independiente. Años después, Johnson demostró que una mutación en el gen *age-1* de *C. elegans* es responsable de un incremento significativo (65%-110%) de la vida máxima del nematodo.

Una teoría del envejecimiento propone que moléculas reactivas o radicales libres de oxígeno (ROS: *Reactive Oxygen Species*), generadas durante el metabolismo del oxígeno, causan lesiones acumulativas a lo largo de la vida. Aproximadamente, el 2%-3% del oxígeno captado es químicamente reducido por la adición de electrones, que provocan una producción secuencial de ROS (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxílico). Se ha demostrado que ROS provoca daño molecular, de manera relativamente discriminada, en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Además, se han observado lesiones específicas en el ADN mitocondrial. Qué pruebas apoyan esta hipótesis. Una línea de estudio involucra animales

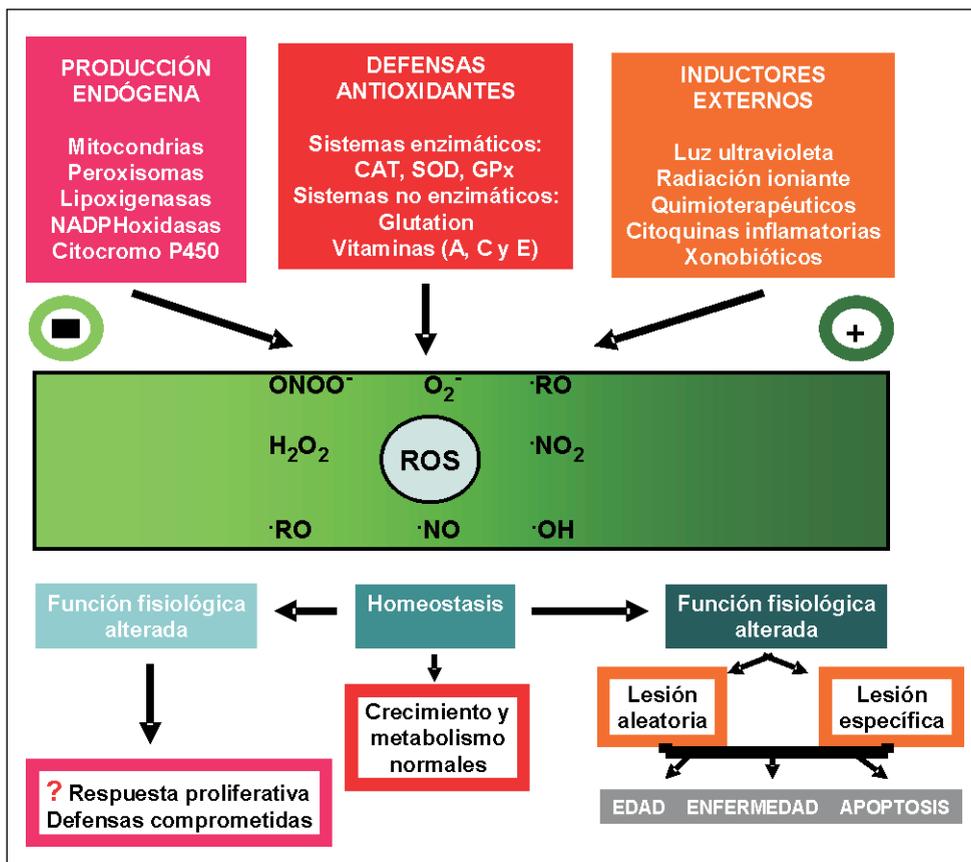


Figura 6. Incremento en la resistencia al estrés en poblaciones longevas.

organismo	población	estresor				
		ROS	calor	UV	trauma	xenobióticos
<i>C. Elegans</i>	larva dauer	?	?	?	?	?
<i>C. Elegans</i>	mutantes	?	?	?	?	?
<i>D. Melanogaster</i>	selección artif.	?	?	?	?	?
<i>D. Melanogaster</i>	mut. matusalen	?	?	?	?	?
<i>M. musculus</i>	restric. calórica	?	?	?	?	?
<i>M. musculus</i>	mutante p66shc	?	?	?	?	?

Figura 7. Origen y control de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Moléculas oxidantes se generan en el transcurso del metabolismo normal celular en mitocondrias y peroxisomas. Además, una serie de factores externos pueden inducir la síntesis de ROS. Por su parte, un sofisticado sistema de defensa -enzimático y no enzimático- que incluye catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), neutraliza y controla los niveles excesivos de ROS para mantener la homeostasis fisiológica. La disminución de la concentración de ROS por debajo del nivel homeostático puede interferir el papel fisiológico de los oxidantes en la proliferación celular y en las defensas del organismo. Al contrario, incrementos de ROS pueden ser deletéreos y conducir a la muerte celular (apoptosis) o a una aceleración del envejecimiento y de las enfermedades a él asociadas. Tradicionalmente se pensó que las lesiones provocadas por ROS eran el resultado de lesiones aleatorias en proteínas, lípidos y ADN. Junto a tales efectos, el incremento en los niveles de ROS puede constituir una señal que activa vías específicas de transcripción de señales (Modificado de: Toren Finkel y Nikki J. Holbrook. En: Bern Pulverer *et al* (Eds) *Nature* 2000; 408: 240, fig. 1).

transgénicos de genes que codifican antioxidantes. Una mosca que hiperexpresa catalasa y SOD (SuperÓxido Dismutasa), vive un 35% más que los controles. Sin embargo, ratones noqueados para diferentes genes que codifican otros tantos antioxidantes (*GPX1: Glutathione Peroxidase; SODs*) no muestran fenotipos envejecidos, aunque algún modelo fallece precozmente por fracaso cardíaco.

Otro posible vínculo genético entre daño oxidativo y envejecimiento lo proporciona la mutante longeva *age-1* de *C. elegans*, que vive el doble que el tipo silvestre. Esta mutante presenta niveles elevados de catalasa y de SOD (enzimas antioxidantes), y es más resistente al estrés oxidativo, al calor y a la radiación ultravioleta. De manera similar, la mutante longeva de *Drosophila*, *methuselah*, es resistente al estrés oxidativo, calor y ayuno. Y otro gen de *C. elegans*, *clk-1*, interviene en el proceso de longevidad; un gen que es homólogo al involucrado en la síntesis de coenzima Q,

un componente de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria. Las mutantes *clk-1* hiposintetizan coenzima Q, lo que sugiere que el fenotipo longevo de la mutante *clk-1* puede atribuirse a un enlentecimiento metabólico. Las relaciones genéticas apuntadas entre envejecimiento y daño oxidativo se encuentran en animales en los que la mayoría de las células adultas son postmitóticas (*C. elegans*, *Drosophila*) y que pueden ser más sensibles a ROS dada su incapacidad para replicarse. En los mamíferos, los órganos más susceptibles son el cerebro, corazón y músculo esquelético. La conexión entre ROS y envejecimiento en órganos consistentes de células replicativas es menos clara (**Figuras 6 y 7**).

Un tema de interés creciente es la participación de la inestabilidad genómica en el envejecimiento. La acumulación de cambios genómicos (mutaciones puntuales, pérdida de secuencias repetidas, recomposiciones y cambios en el número de cromosomas). El estudio de marcadores transgénicos ha revelado la acumulación de bajos niveles de mutaciones con la edad, en el ratón; alteraciones constatadas en el hígado que tiene capacidad mitótica, pero no en el cerebro que es fundamentalmente postmitótico. Cambios “dependientes” de la edad se han observado en algunos genes (*HPRT, HLA-A*) de linfocitos circulantes humanos; sin embargo, la baja frecuencia de tales mutaciones, incluso en viejos, cuestiona su importancia en el envejecimiento. Una fuerte relación causal entre inestabilidad genómica y envejecimiento se ha establecido en el modelo de *Saccharomyces cerevisiae*. En este sistema, la división celular es asimétrica, dando lugar a una célula grande o célula madre y a otra más pequeña o célula hija. El envejecimiento se manifiesta por el número limitado de divisiones celulares y los cambios fenotípicos que sufre la célula madre antes de senescer; un tempo de envejecimiento dictado por cambios que ocurren en el ADN ribosomal (rADN) y que están bajo el control de un conjunto de genes denominado complejo *Sir*, del que se conocen mutaciones longevas y progéricas. El síndrome de Werner —debido a una mutación puntual afuncional— es una clase de progerias humanas caracterizada por estatura baja y aparición prematura de cambios fenotípicos que semejan envejecimiento. El gen *WRN* codifica una ADN helicasa de la familia RecQ, y entre los miembros de esta familia se encuentra el gen mutado en el síndrome de Bloom (*BLM*). Los síndromes de

TABLA I - Síndrome progeroides

síndrome progeroides unimodales
* demencias tipo Alzheimer
síndrome progeroides segmentarios
* alteraciones metabolismo lípidos - hidratos de carbono
- lipodistrofia generalizada congénita (S Seip-Berardinelli)
- RXRA (cromosoma 9)
* síndrome por repeticiones del triplete CTG
- distrofia miotónica (enf Steiner)
DM1 (cromosoma 19); DM2 (cromosoma 3)
* síndrome de Hutchinson-Gilford
- progeria: atrofia cutánea, ausencia grasa subcutánea, alopecia, aterosclerosis, osteopenia, hipogonadismo
* síndrome por inestabilidad genética

Werner y de Bloom se caracterizan por inestabilidad cromosómica, y el último por una frecuencia incrementada de todo tipo de cánceres. Los individuos con síndrome de Werner presentan alteraciones más sutiles en la estabilidad cromosómica, siendo los sarcomas los cánceres más frecuentes. Que la proteína WRN se localice preferentemente en el nucleolo refuerza la posibilidad de que la inestabilidad del rADN sea un componente crítico del envejecimiento (**Tablas I y II**).

La inestabilidad genética extranuclear puede contribuir también al envejecimiento. Las tasa de mutaciones del ADN mitocondrial (mtADN) es 10-20 veces mayor que la del ADN nuclear, y se cree que las muta-

ciones en el mtADN pueden comprometer la funcionalidad mitocondrial de varias maneras: defectos en el acoplamiento entre la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa disminuyen la producción de ATP y la relación NAD:NADH; el transporte electrónico defectuoso puede incrementar la producción de ROS que, entre otros efectos, puede provocar más mutaciones, y en tercer lugar, la disfunción mitocondrial puede liberar citocromo C que pone en marcha el programa apoptótico celular. Se ha señalado que aunque alteraciones en el mtADN incrementan con la edad son bastante raras, generalmente menos del 1% del mtADN total. Las células contienen cientos de miles de genomas mitocondriales, y estudios de enfermedades hereditarias causadas por mutaciones mitocondriales señalan que deben acumular niveles de mutaciones mayores del 50% para ser clínicamente aparentes. En cualquier caso, una "teoría mitocondrial" del envejecimiento se ha hecho un hueco entre aquellas que buscan una explicación del proceso (**Tabla III**).

Los telómeros, las secuencias de ADN repetidas en los extremos de los cromosomas lineales, son incapaces de replicarse completamente por ADN polimerasas. Por ello se acortan cada vez que sucede una división celular, a menos que mantengan su longitud vía telomerasa, una enzima ribonucleoproteica que puede añadir secuencias teloméricas repetidas a los

TABLA II - Síndromes progeroides por inestabilidad genética

Enfermedad	gen	función	fenotipos
S Werner	<i>WRN</i>	helicasa, exonucleasa	atrofia cutánea, cataratas, diabetes m, osteoporosis, hipogonadismo, aterosclerosis, predisposición cáncer
S Rothmund-Thomson	<i>RecQ4</i>	helicasa	poiquiloderma, fotosensibilidad, alteraciones esqueléticas, cáncer, osteosarcoma
S Cockayne A S Cockayne B	<i>CKN1</i> <i>ERCC6</i>	helicasa helicasa	neurodegeneración, alteraciones esqueléticas, hipogonadismo, fotosensibilidad
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i>	PI quinasa	trastornos cerebelosos, sensibilidad a la radiación ionizante, predisposición cáncer
S Nijmegen	<i>NSB1</i>	?	microcefalia, retardo crecimiento, inmunodeficiencia, predisposición cáncer sensibilidad a la radiación ionizante

TABLA III - Enfermedades causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial

Oftalmoplegia externa progresiva crónica (CPEO)	Parálisis de los músculos oculares y miopatía mitocondrial.
Distonia	Movimientos anormales y rigidez muscular, y degeneración ganglionar basal cerebral.
Síndrome de Kerans-Sayre (KSS)	CPEO combinado con degeneración retiniana, sordera, cardiopatía, diabetes y nefropatía.
Síndrome de Leigh	Pérdida progresiva de movilidad y habla, y degeneración ganglionar basal cerebral.
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Ceguera temporal o permanente.
Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios comiciales	Disfunción cerebral (epilepsia, parálisis regional recurrente y demencia) combinada con miopatía mitocondrial y acidemia.
Epilepsia mioclónica y fibras musculares rojas deshilachadas	crisis epilépticas combinadas con miopatía mitocondrial; en ocasiones sordera y demencia.
Miopatía mitocondrial	Deterioro muscular (debilidad e intolerancia al ejercicio); formas mitocondriales aberrantes.
Debilidad muscular neurogénica, Ataxia y retinitis pigmentosa	Pérdida de fuerza muscular y de coordinación, acompañado por degeneración cerebral regional y retinopatía.
Síndrome de Pearson	Disfunción medular ósea y fracaso pancreático junto con KSS.

extremos cromosómicos. Los telómeros se acortan, desde luego, durante el crecimiento replicativo de cultivos primarios de numerosas células somáticas, que carecen de actividad telomerásica detectable. Por ello se ha propuesto que el acortamiento telomérico podría ser un “reloj molecular” que accionara el freno celular denominado senescencia replicativa y que se observa en todos los cultivos primarios de células humanas. Una prueba de tal hipótesis la proporciona el que la reactivación de la telomerasa expande la capacidad replicativa más allá de su límite normal. Existen otros indicadores que refuerzan el acortamiento telomérico con el envejecimiento, así, la correlación entre la longitud del telómero y la edad somática celular humana, como por ejemplo, en sitios de la pared arterial sometidos a fuerzas importantes de cizallamiento donde las células presentan un elevado índice de renovación. Es posible que células senescentes se acumulen focalmente *in vivo* interfiriendo la funcionalidad del tejido en el que residen; por ejemplo, la secreción incrementada de metaloproteasas por fibroblastos senescentes puede degradar el colágeno de la pared. Sin embargo, existen datos, también abundantes, que echan al traste la hipótesis del acortamiento telomérico como causa de envejecimiento. Ratones a los que se ha noqueado la función telome-

rásica no presentan fenotipos alterados, al menos, durante las primeras cinco generaciones (**Tabla IV**).

Por otro lado, los mamíferos adultos requieren proliferación celular y renovación tisular extensivas para sobrevivir. Aun en ausencia de patología, el revestimiento intestinal se renueva semanalmente, y la médula ósea produce billones de células cada día. El coste de esta proliferación masiva y obligada, incluso en condiciones fisiológicas, es la aparición de mutaciones —fundamentalmente por recombinación— somáticas que pueden incidir sobre oncogenes relevantes. En los humanos son operativas tres barreras supresoras de tumores: la vía de la proteína retinoblastoma (p16^{INK4a}-Rb), la vía ARF-p53 y los telómeros. El efecto combinado de estos tres mecanismos supresores de tumores establece un límite a la eficacia replicativa de las células que constituyen los compartimientos que contribuyen a la regeneración tisular. El punto de confluencia común de los mecanismos supresores de tumores es la senescencia, que se correlaciona, entre otros, con alteraciones morfológicas y moleculares que la distinguen de otras formas fisiológicas de bloqueo del ciclo celular como la quiescencia. Las células senescentes adoptan un perfil plano y muestran un adhesividad incrementada; pierden la

TABLA IV - El problema de la replicación de los extremos de los cromosomas

- Las células somáticas procedentes de recién nacidos se dividen 80-90 veces. Las de una persona de 70 años lo hacen 20-30 veces. Cuando pierden su capacidad de dividirse se denominan senescentes.
- Índice de Hayflick: número finito de divisiones de las que una célula es capaz.
- La mayoría de las células somáticas -pero no las germinales- sanas acortan sus telómeros a medida que se dividen (envejecen). La pérdida de los telómeros impide la replicación de los cromosomas.
- Telómero: secuencia terminal en los cromosomas lineales de las células eucarióticas que consta de repeticiones de secuencias simples en tandem. Su replicación es independiente a la del resto del cromosoma.
- Telomerasa: transcriptasa inversa -ADN polimerasa ARN dependiente similar a la descubierta en retrovirus- que garantiza la replicación de los telómeros, que son secuencias inaccesibles a la ADN polimerasa ADN dependiente que replica el resto del ADN cromosómico.

capacidad de inducción del encogen *c-fos* tras el estímulo con suero, e incrementan la síntesis de inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) y la actividad de la β -galactosidasa asociada a senescencia. También, la senescencia se correlaciona con el establecimiento de una forma inusual de heterocromatina denominada focos heterocromáticos asociados a senescencia. Todo ello apunta hacia la hipótesis de que los mecanismos anticancerosos incluyen el coste de una pérdida de reserva proliferativa, existiendo una íntima relación entre cáncer y envejecimiento.

Paradójicamente, la edad avanzada es el más potente de todos los carcinógenos. En los humanos, la incidencia de cáncer incrementa exponencialmente en las décadas finales de la vida, culminando en un riesgo de 1 a 2 para el hombre y de 1 a 3 para la mujer. Esta dramática escalada en el riesgo de padecer cáncer se debe en su mayor parte al incremento de carcinomas de origen epitelial desde los 40 a los 80 años, en oposición a los tumores de orígenes mesenquimal o hematopoyético. La reposición continua de los epitelios que tiene lugar durante toda la vida conduce, por una parte, al acortamiento de los telómeros. Pero por otra, tiene lugar el acumulo de mutaciones somáticas en el sistema de frenado del ciclo celular, representado por Rb/INK4a/p53. La ausencia de control mitótico hace que se supere el límite de Hayflick o senescencia replicativa. La continua proliferación más allá del límite de Hayflick resulta en una atrición progresiva de

los telómeros, que culmina en aneuploidia y translocaciones complejas y que resultan en cambios rápidos y masivos en la dosis génica, lo que caracteriza la fase precoz de la carcinogénesis. La reactivación de la telomerasa en el estadio *in situ* de los carcinomas conduce a una estabilidad cromosómica relativa, que proporciona un genoma en el que se acumulan mutaciones génicas específicas adicionales que son críticas para la progresión tumoral (**Figura 8**).

La universalidad de los fenotipos envejecidos en la totalidad de las especies apoya un programa genético subyacente. El modelo mejor estudiado de que una vía genética puede ser relevante en el envejecimiento lo proporciona *C. elegans*. Tras la eclosión del huevo, el nematodo progresa directamente a través de varias etapas larvarias al estado adulto o, si las condiciones ambientales no son óptimas, entra en un estadio diapáusico (diapausa: detención del desarrollo) conocido como *dauer* (duradero). La progresión hacia el estadio adulto puede reanudarse si las condiciones ambientales se tornan propicias. La vía de desarrollo elegida depende primariamente de la concentración de una feromona que indica el estrés ambiental: escasez de alimento, hiperpoblación o calor ambiental. En el estadio *dauer* el gusano puede vivir hasta seis meses, mucho más que las pocas semanas que pervive como adulto, conociéndose una serie de genes que intervienen en esa decisión. Los mutantes de esos genes, denominados formadores de *dauer* (*daf*, *dauer for-*

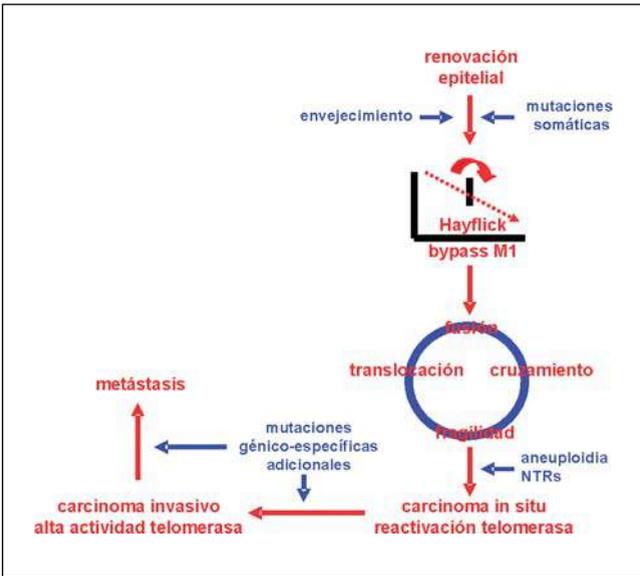


Figura 8. Carcinogénesis y envejecimiento. Carcinogénesis epitelial. Modelo de inestabilidad genómica inducida por telómeros disfuncionales. La continua renovación epitelial durante el envejecimiento acorta los telómeros. Cuando ello se acopla con mutaciones somáticas que inactivan los controles Rb/INK4a/p53, el límite de Hayflick (M1 o senescencia replicativa) puede sobrepasarse. La proliferación continuada más allá de M1 provoca atrición telomérica progresiva y ciclos subsecuentes de fusión-entrecruzamiento-fragilidad en células con telómeros disfuncionales. El proceso culmina en aneuploidía y translocaciones no recíprocas complejas (NTRs), que resultan en cambios rápidos y masivos de la dosis génica y que se observan en la carcinogénesis precoz. La reactivación de la telomerasa conduce a estabilidad cromosómica relativa que proporcióna un genoma dispuesto a recibir mutaciones adicionales. Modificado de: Ronald A DePinho. En: Bern Pulverer et al (Eds) *Nature* 2000; 408: 252, fig 4).

mation), pueden ser dauer defectivos (ej., *daf-16*) o dauer constitutivos (ej., *age-1* y *daf-2*). Ciertas mutaciones en estos dos genes —*age-1* y *daf-2*— permiten el desarrollo hacia la forma adulta pero con una ampliación, de dos a cuatro veces, de su periodo de vida. Tal efecto se ha interpretado como prueba evidente de la intervención de un programa genético en el envejecimiento. Mutaciones en *daf-16* suprimen la prolongación de la vida en mutantes *age-1* y *daf-2*, lo que aporta mayor evidencia a la interpretación genética del envejecimiento. El apoyo más fuerte a la teoría de la utilización de una vía de señales para regular el desarrollo del gusano proviene de la clonación de los genes *age-1*, *daf-2* y *daf-16*. *Daf-2* codifica un miembro de la familia de los receptores tipo insulina, mientras que *age-1* codifica un homólogo de la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI 3 quinasa) que actúa aguas debajo de la vía

de señales dependiente del receptor *daf-2*. Por el contrario, otro gen (*daf-18*), cuyas mutaciones revierten el efecto longevo de ciertas mutantes de *age-1*, codifica una PI-3 fosfatasa. Por último, *daf-16* codifica un miembro de la familia factor nuclear hepatocítico-3, que es una diana de regulación negativa de la cascada de señales mediada por la PI-3 quinasa. Mutaciones en *age-1* y *daf-2* son longevas, mientras que las mutaciones en *daf-16* son progéricas. El hecho de que puedan manipularse vías del desarrollo para prolongar la vida de nematodos adultos sugiere que programas genéticos pueden regular el tempo del envejecimiento de manera más general (Figuras 9 y 10).

Las similitudes entre los sistemas reguladores descritos en levaduras, moscas y gusanos son evidentes. Primero, cada uno de ellos sirve a funciones biológicas similares, permitiendo a los diferentes organismos posponer su capacidad reproductora durante condiciones ambientales desfavorables. Segundo, cada uno regula un conjunto de procesos similares: resistencia al estrés oxidativo, vías de utilización de alimentos, reproducción y duración existencial. Tercero, los sistemas están compuestos, al menos en parte, de genes y vías homólogas. Tales similitudes, en conjunto, sugieren que este sistema regulador debió aparecer pronto en la evolución, por lo que su valor selectivo debió ser enorme. Cuando la comida escasea, un animal carente de éste sistema debe morir de inanición o procrear una descendencia condenada a desaparecer por hambre. Por el contrario, con este sistema sensible al alimento, el animal, cuando la comida escasea, comienza a acumular reservas grasas y/o glucógeno, elabora mecanismos de resistencia al

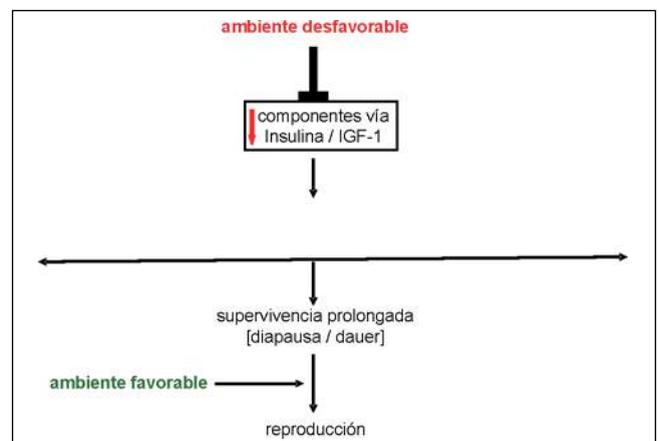


Figura 9. Mecanismos diapúsicos.

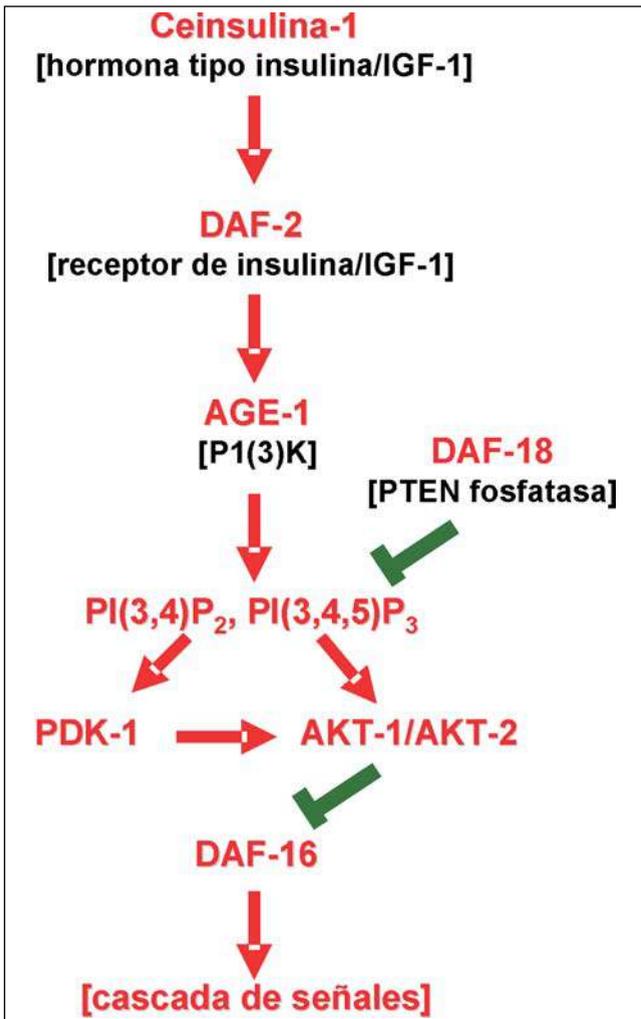


Figura 10. Regulación diapáusica en *C. elegans*. IGF: factor de crecimiento tipo insulina; DAF: formador de *dauer*; AGE: *longevo*; PIK: fosfatidil-inositol quinasa; PDK: quinasa dependiente de fosfatidil-inositol; PIP: fosfatidil-inositol fosfato; AKT: ser/thr quinasa.

estrés y bloquea la reproducción; todo ello hasta que se restauran las condiciones ambientales favorables. También prolonga su existencia, con lo que incrementa las posibilidades de mantenerse vivo y lo bastante joven para intentar reproducirse cuando la situación mejore.

Cada uno de los procesos ligados a la diapausa —producción de reservas energéticas o supresión de la reproducción— tiene valor selectivo en sí mismo. Es posible que éste sistema tan conservado sea operativo en los mamíferos. Mutaciones murinas carentes de glándula pituitaria dan lugar a fenotipos enanos longevos; tales ratones tienen niveles reducidos de

diferentes hormonas, incluida IGF-1 que se produce tras el estímulo de la hormona de crecimiento hipofisaria; y perros de pequeño tamaño, que tienen niveles más bajos de IGF-1 que aquellos de mayor tamaño, viven más que estos últimos. El hallazgo en moscas que el sistema insulina / IGF-1 regula el tamaño y la supervivencia, independientemente uno de otro rasgo, sugiere que los ratones mutados y los perros de menor tamaño podrían ser longevos aunque no fueran tan pequeños. Además, la restricción calórica puede ampliar el periodo de vida por su impacto sobre la vía insulina / IGF-1, pues reduce las concentraciones de insulina y de IGF-1 circulantes. Los roedores con privación calórica durante el periodo de desarrollo son pequeños, pero los roedores a los que se restringe la ingesta calórica cuando son adultos son de tamaño normal pero viven más. Ello sugiere que tamaño y longevidad no están acoplados. Además, el sistema insulina / IGF-1 ha estado sometido a un proceso de complejización progresiva durante la evolución. Nematodos e insectos disponen de un único receptor para insulina / IGF-1; los vertebrados manejan, al menos, tres receptores. Así, es posible que la función reguladora de la longevidad de la especie pueda distribuirse entre diferentes ramas de este sistema endocrino; ello podría relacionar la pérdida del receptor de insulina en la neuroepidermis disminuye la fertilidad en el ratón. Ello es cierto en el gusano y, quizás también, para la mosca.

Otra de las conexiones pretendidas maneja la muerte celular. La apoptosis es puesta en marcha por una multitud de estímulos (ej., hormonas esteoídicas, lesiones en el ADN, supresión de factores de crecimiento o señales de origen mitocondrial). El programa apoptótico implica la activación de una familia de proteasas —caspasas— y de nucleasas, conducente a la degradación ordenada y controlada de las estructuras celulares a lo que sigue la retirada de los restos membranares por fagocitosis. Se ha especulado que la desregulación de la muerte celular programada puede contribuir al envejecimiento. La mitocondria, como ha sido señalado unas pocas líneas más arriba, puede colaborar al envejecimiento. Los acontecimientos mitocondriales candidatos a mediar en la muerte celular incluyen la liberación de activadores de caspasas, fundamentalmente el citocromo c, la disrupción de la cadena respiratoria de transporte de electrones, y la hiperproducción de ROS. No está clara la primera

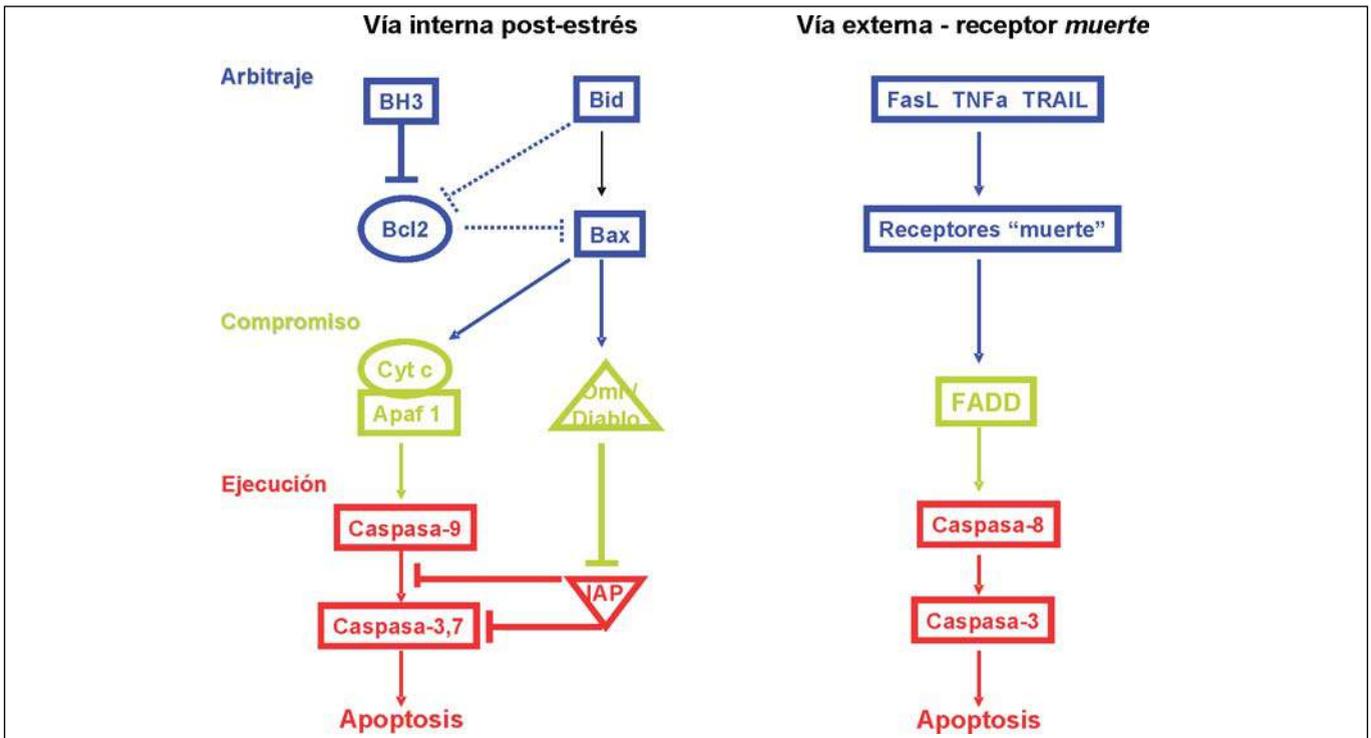


Figura 11. Dos vías apoptóticas principales. Señales intracelulares están mediadas por la superfamilia familia Bcl2, mientras que la vía que utiliza el receptor "muerte" se activada por señales (FasL, TNF- α , TRAIL) que parten de otras células. La familia prosupervivencia, representada por Bcl2, actúa como freno antiapoptótico. La familia proapoptótica –subfamilias BH3/Bid y Bax- representa el acelerador proapoptótico. Citocromo c (Cyt c) es el eslabón inicial de la vía intracelular y es liberado –a través de poros formados por Bax- por mitocondrias lesionadas, que proporcionan también BH3/Bid. Cyt c actúa junto con Apaf1 (Apaf: *Apoptotic protease-activating factor*). La actividad de las caspasas 9 y 3 está regulada por "proteínas inhibidoras de apoptosis" (IAPs: *inhibitor of apoptosis proteins*), pero IAPs puede ser contrarrestado por Diablo/Smac y por Omi/HtrA2, que son liberados por la mitocondria lesionada.

posibilidad, pero tanto la cadena respiratoria como la producción de ROS se alteran con la edad en muchos mamíferos y, ambas, son motivo de muerte celular no programada. Estudios en *C. elegans* no han mostrado relación entre apoptosis y envejecimiento. Por su parte, ratones con noqueo de la familia génica *bcl2* que codifica proteínas inhibidoras de caspasas y, por ello, bloquean la apoptosis, no muestran fenotipos envejecidos. Sin embargo, diferentes observaciones indican que la muerte celular es importante en ciertos aspectos del envejecimiento en humanos y en otros mamíferos. Más de un tercio de los miocardiocitos ventriculares se pierde durante el envejecimiento normal de los hombres y no de las mujeres; la pérdida celular se compensa por hipertrofia de las células remanentes. Algo similar ocurre en ratas, en las que la pérdida celular ocurre vías apoptótica y necrótica, a partes iguales. Las enfermedades neurodegenerativas (ej., enfermedad de Alzheimer) se acompañan de pérdida neuronal, aunque la pérdida de neuronas con la edad no es tan intensa como se pensó: las neuronas de la

corteza cerebral declinan no más allá del 10% con el paso de los años, y aunque hay regiones cerebrales con una mayor tasa de pérdidas no está demostrado que ello sea responsable de los cambios funcionales que acompañan a la vejez; ni que intervenciones genéticas o farmacológicas que inhiban la muerte celular puedan endentecer la pérdida de cardiomiocitos o de neuronas y que ello tenga efectos beneficiosos para las funciones orgánicas respectivas. Por otro lado, se ha propuesto que la incapacidad de ciertas células para apoptotizar pudieran contribuir, paradójicamente, a envejecer y a las enfermedades del viejo. Fibroblastos senescentes en cultivo son resistentes a la apoptosis; ello debido, en parte, a su incapacidad de amortiguar la actividad *bcl2*. El resultado es la acumulación, *in vivo*, de células senescentes, y ello puede tener consecuencias deletéreas. Existen estudios que señalan a la apoptosis como un mecanismo importante de aclaración de células preneoplásicas y ello podría explicar, en parte, la alta incidencia de cáncer en los más viejos (Figuras 11 y 12).

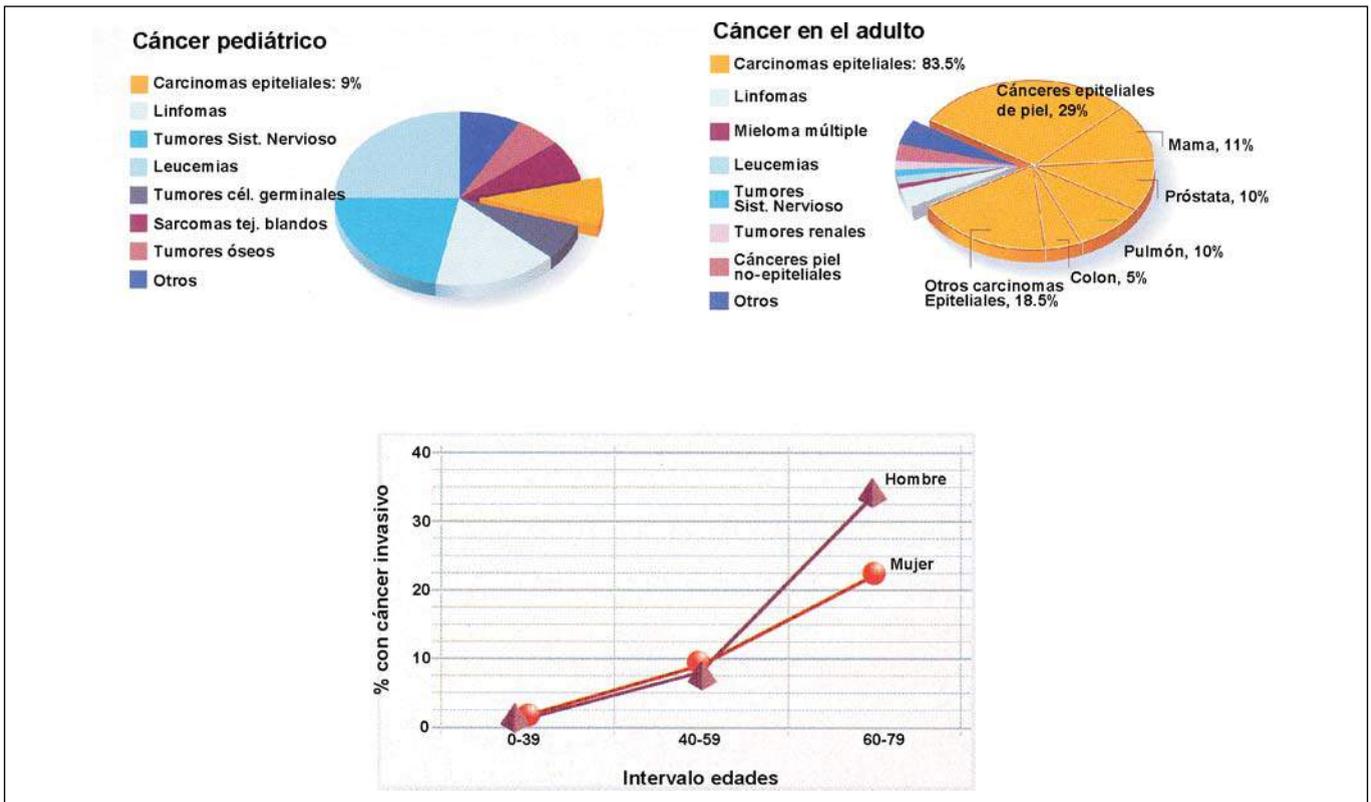


Figura 12. A: Espectro canceroso en humanos. Es llamativa la diferencia en la incidencia de carcinomas epiteliales entre los jóvenes (9 %) y los viejos (83.5 %). **B:** Incidencia de cáncer como una función de la edad.

La mayoría de los mecanismos de envejecimiento señalados son de carácter autónomo celular (ej., programas genéticos independientes de señales externas). Sin embargo, puede existir algún control sistémico del envejecimiento; de hecho, factores humorales (ej., hormonas) pudieran coordinar el tempo de envejecimiento en diferentes órganos y tejidos, o mecanismos para- o yuxtacrinos pudieran hacerlo en compartimientos celulares vecinos. Además, mecanismos sistémicos y celulares autónomos no son mutuamente exclusivos; pueden coexistir y controlarse uno a otro. Es más, la longevidad que disfrutaban las mutantes *daf-2* de *C. elegans* no es un fenómeno celular autónomo. Mosaicos del gusano *daf-2(+)/daf-2(-)* son igualmente longevos que los *daf-2* puros; ello se atribuye a que el gen *daf-2* codifica un factor secretado que dicta el tempo de envejecimiento del animal, de tal manera que ninguna célula adulta específica dicta la tasa de envejecimiento; es el nivel medio sistémico del factor secretado el que dicta el tiempo vivido. En *Drosophila*, una reducción en la actividad del gen *methuselah* amplía el periodo de vida. *Matusalén* es homólogo a los genes que codifican receptores transmembranares

acoplados a proteínas G, existiendo la posibilidad de que pudiera jugar algún papel en translucir señales de longevidad.

Las mutaciones *Klotho* dictan un acortamiento del periodo de vida en el ratón. *Klotho* codifica un factor humoral y su alteración se traduce en acortamiento de la vida y en la aparición de enfermedades relacionadas con la vejez. Por su parte, en la fisiología humana normal existen claros ejemplos en los que los niveles de diferentes factores endocrinos declinan con la edad. Ello pasa con los estrógenos en la mujer tras la menopausia, y el suplemento de estrógenos enlentece diferentes procesos degenerativos (ej., atrofia cutánea, osteoporosis, aterosclerosis o deterioro cognitivo). La andropausia es rácana con la testosterona y la dehidroepiandrosterona. Y la somatopausa se acompaña de una disminución en el funcionamiento del eje hormona de crecimiento/factor de crecimiento tipo insulina. La administración de dosis mínimas de hormona del crecimiento amortigua la pérdida de masa muscular y de densidad ósea. Aunque los efectos de tales hormonas son aparentes —aunque no probados—, su relación

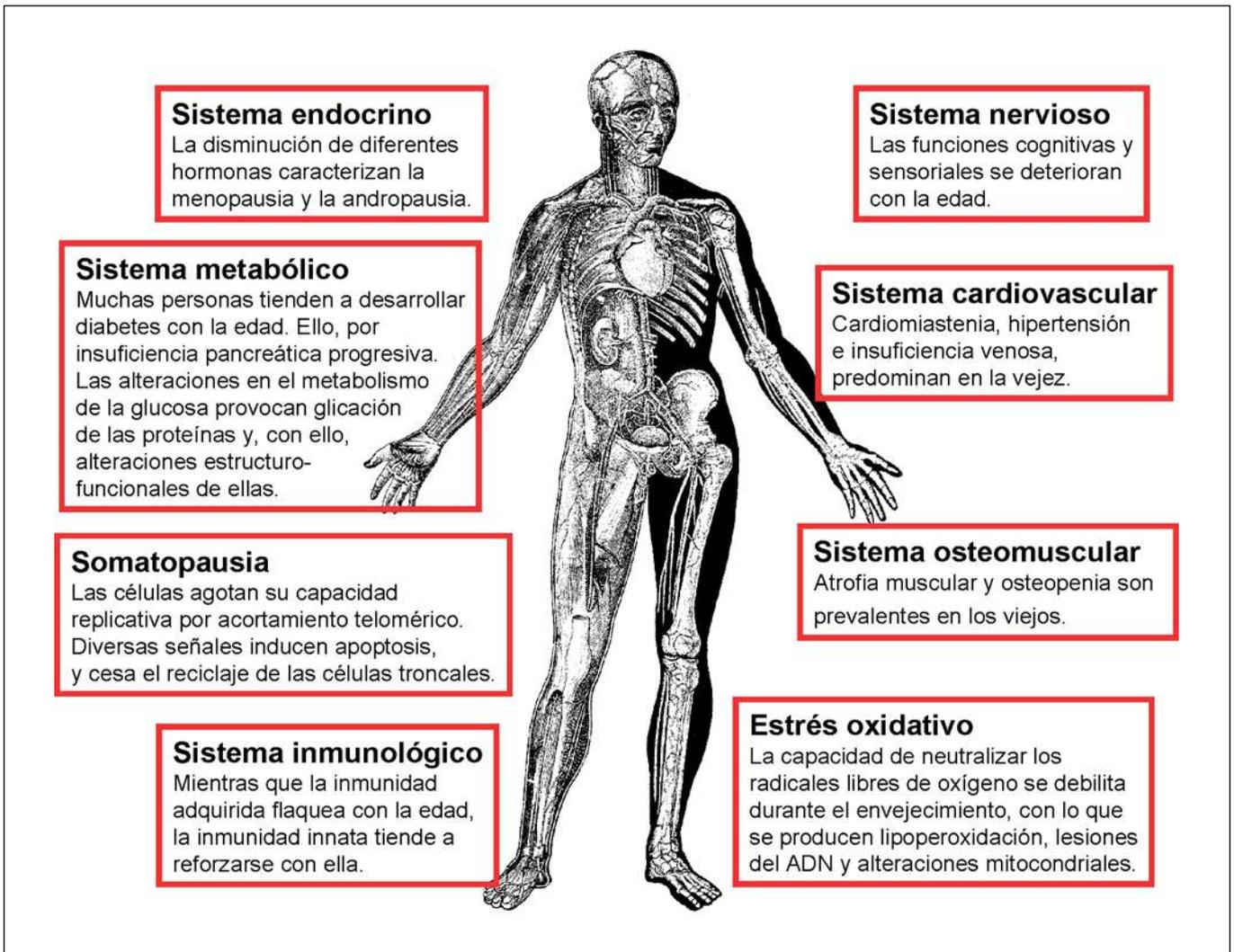


Figura 13. Fisiopatología del envejecimiento.

con el envejecimiento no está aclarada; aunque debe ser importante. Por su parte, el sistema inmunológico podría adaptarse al envejecimiento. Mientras la mayor parte de las respuestas inmunológicas más sofisticadas, centradas en los linfocitos T y B, se deterioran con la edad, la inmunidad innata, protagonizada por células fagocíticas, parece mejorar con la edad. Ello podría ser el equivalente animal de lo que ocurre en las plantas que, durante el periodo establecido de envejecimiento, expresan genes de defensa (*DR: Defense-Related*) como parte integral del programa de senescencia más que como una respuesta directa a la infección por patógenos (**Figura 13**).

En la era genómica la identificación de polimorfismos identificará, sin duda, relaciones robustas con

el envejecimiento. Existen algunos datos que apuntan ligamientos entre envejecimiento y alelos (*apoE-4 vs apoE-2*) de *APO-E (Apolipoprotina E)*, *ACE/dd (Angiotensinogen-Converting Enzyme: enzima convertidora de angiotensinógeno)*, *HLA-DR (Human Leukocyte Antigen-DR: antígeno leucocitario humano DR)* y *PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor: inhibidor del activador de plasminógeno)*. Polimorfismos en determinados loci en los cromosomas 4 e Y, o la presencia del haplogrupo J en el ADN mitocondrial, son alelos candidatos al ligamiento con el envejecimiento. Si sólo unos pocos factores son críticos en el proceso de envejecer, podrían identificarse unas pocas dianas moleculares factibles de intervención farmacológica. El que se hayan utilizado células somáticas adultas para clonar animales, sugiere que los

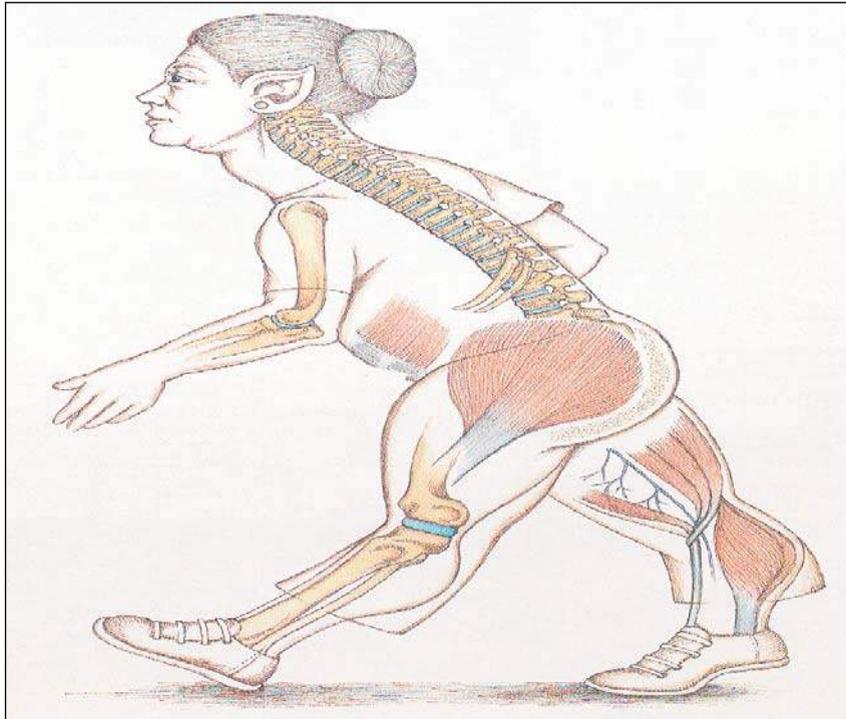


Figura 14. “Si los humanos estuvieran contruidos para durar”. Numerosos y en ocasiones fatales trastornos del envejecimiento se deben, en gran parte, al bipedestalismo y posición erguida; irónicamente las condiciones que hicieron tener éxito a nuestra especie. Con cada paso descargamos una presión extraordinaria sobre pies, rodillas y columna lumbosacra, estructuras que soportan el peso corporal de cintura para arriba; en un solo día, los discos intervertebrales lumbares soportan presiones equivalentes a varias toneladas/cm². Con ello, lumbalgias, hernias de disco y artrosis de cadera y rodilla, están servidas., y empeoran con la pérdida de masa y tono muscular y la osteopenia que se instalan con la edad. Las venas de los miembros inferiores son parcas en dotación valvular que impida el flujo retrógado de la sangre, lo que conlleva insuficiencia venosa y la formación de varices. Ciertos “retoques” estructurales mejorarían nuestro diseño para una vejez más saludable. Tomado de: S Jay Olshansky, Bruce A Carnes y Robert N Butler. *En: Scientific American* 2001; 284 (3): 45.

cambios nucleares relacionados con el envejecimiento son reversibles. Se ha demostrado que la inactivación de Rb o de p53 puede revertir la senescencia en células murinas y en ciertos tipos de fibroblastos humanos; y también que se requiere la persistencia de las funciones de p53 y de Rb para mantener ciertas formas de senescencia.

FORMA Y FUNCIÓN

“Nuestros cuerpos se deterioran porque no están diseñados para trabajar a muy largo plazo y les obligamos a hacerlo mucho más allá del periodo de garantía”. El cuerpo humano es artísticamente bello, pero desde la perspectiva de la ingeniería es un entramado complejo de huesos, músculos, tendones, válvulas y articulaciones, totalmente análogos a las

poleas, bombas, palancas y bisagras, en las máquinas. Los problemas (dolores, roturas, deformaciones) que tal anatomía nos causa a partir de cierta edad revelan su imperfección. Ello podría interpretarse sobre la base de que un colapso del plan corporal a partir de los cincuenta años no interfiere con la reproducción; por ello y a pesar de sus imperfecciones, pasa el filtro de la evolución a pesar de las consecuencias incapacitantes en la vejez. Ello interfiere con el punto de vista de que la vejez es un proceso de deterioro que puede eliminarse, en parte, mediante las intervenciones farmacológica en general y genómica en particular, y sobre todo en el estilo de vida. Por parte de la carcasa corporal la vejez no es algo extraño ni evitable. Lo que más nos perjudica es la característica que nos ha hecho humanos: la bipedestación. Cada paso provoca una extraordinaria presión sobre todas nuestras articulaciones, lo que, con los años, pasa factura degenerativa en forma de artrosis o de discopatías (**Figura 14**).

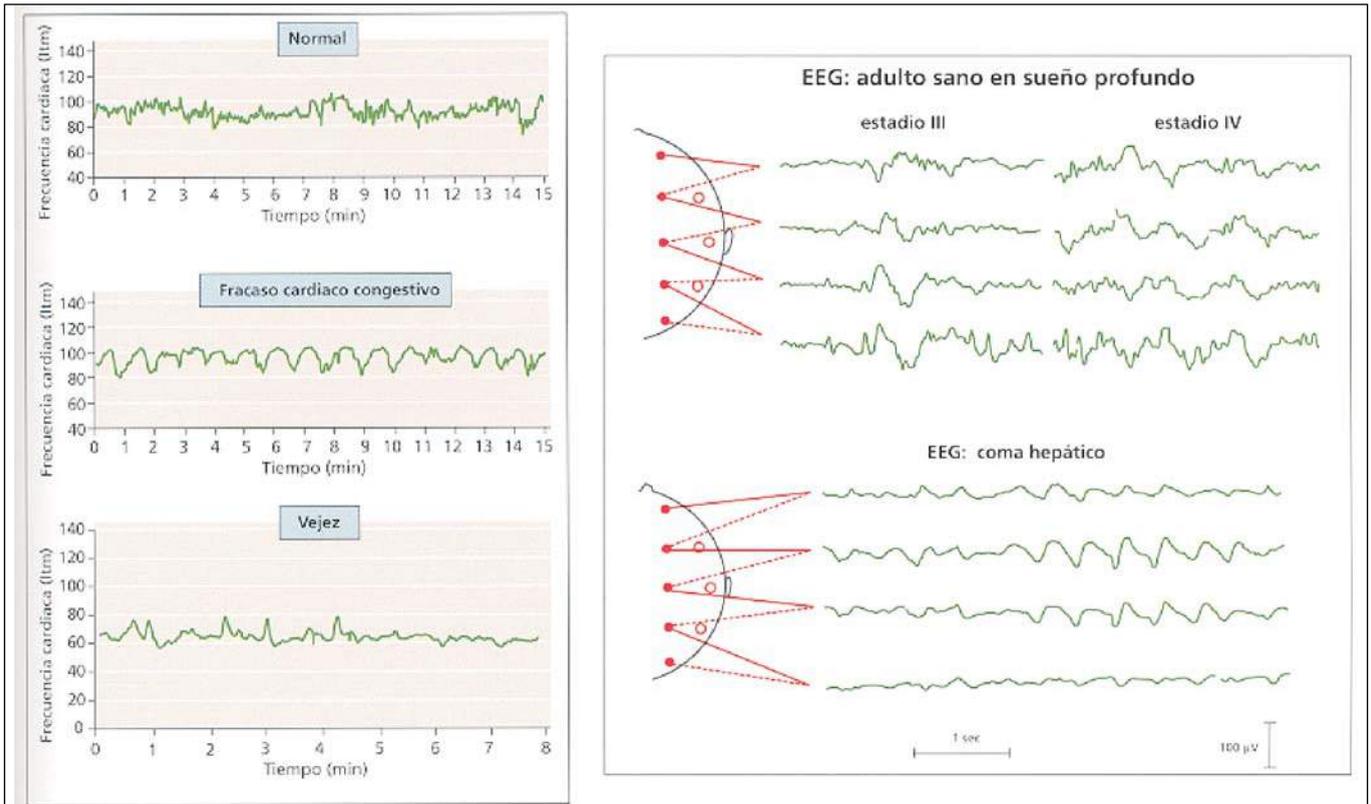


Figura 15. Fractales y caos. **A.** Dinámica de la frecuencia cardíaca (l/m: latidos min). “Aleatoriedad” y complejidad normales vs periodicidad (patología: cardiopatía) y pérdida de complejidad (envejecimiento). **B.** Electroencefalogramas (EEG) de un individuo normal (sup.) durante el sueño profundo y de un paciente (inf.) en coma hepático.

Desde el lado de la fisiología, la normalidad funcional se caracteriza por interacciones complejas de múltiples mecanismos de control que capacitan al individuo para adaptarse a las exigencias y a los cambios impredecibles de la vida diaria. El proceso de envejecimiento parece estar marcado por un deterioro progresivo de tales mecanismos, lo que resulta en una pérdida de las posibilidades dinámicas funcionales y en una capacidad reducida para adaptarse al estrés. Esta aproximación a la fisiología del envejecimiento echa mano de dos conceptos centrales de los sistemas dinámicos no lineales: fractal y caos. El término *fractal* es un concepto estructural —geométrico— que se aplica a formas complejas irregulares pero en las que subyacen ciertos patrones universales autorrepetitivos: los detalles submicroscópicos reproducen la estructura macroscópica. De interés fisiológico son los perfiles fractales de ciertas redes neurales, los árboles bronquial y vascular o los pliegues y microvellosidades intestinales. El vocablo *caos* describe un comportamiento, en apariencia impredecible, que puede conformar bucles de retroalimentación en ciertos sis-

temas no lineales, provocando un ruido de fondo de aleatoriedad restringida que genera fluctuaciones aperiódicas; tales son los registros electrocardiográfico y electroencefalográfico. El envejecimiento se caracteriza por la tendencia hacia la simplicidad secundaria a pérdidas de fractalidad y de caos. Ello significa una menor complejidad y una pérdida de entropía (cantidad de información necesaria para predecir el futuro de un sistema): el sistema se hace, cada vez, más predecible. El resultado final, la muerte (**Figura 15**).

REMEDIOS

Desde la más remota antigüedad, el hombre intentó alargar la vida recurriendo a las más diversas estrategias. Relata Herodoto de Halicarnaso (490/80-429/24) en *Los Nueve Libros de la Historia* (libro II, cxxxiii) que “el oráculo anunció a Micerino que no le restaban más que seis años de vida ... Lleno de amargura y sentimiento, Micerino envió sus quejas al oráculo mandando que se le manifestase lo inoportuno

TABLA V - Pócimas anti-envejecimiento

Cratevas (s II a C, médico de Mitriades VI), Andrómaco (s I a C, médico de Nerón) <i>Triaca magna</i> (Theriaké)
Plinio el Joven, Dioscórides (s I) <i>maquillajes</i> (óxido de plomo, azufre)
Brown-Séquard (1817-97), Sergio Voronoff (1866-1961) <i>extractos testiculares</i>
Ylia Metchnikoff (1845-1916, PNFoM 1908) <i>yoghourt</i> (cambio de la dieta que facilitaba la flora alcalina causante de la putrefacción, por leches fermentadas)
Extractos de Nieehans, de Filatov, de Bogomeletz, de Gianolli, de Román Durán... recetas magistrales a base de tejidos embrionarios, células fetales o placentas
Ana Aslan (Inst Gerontológico de Bucarest, 1958) <i>Gerovital</i> ®

de su predicción; pues habiéndose concedido muy larga vida a su padre [Quéope] y a su tío [Qufrén], que cerraron los templos y despreciaron a los dioses como si no existieran y que se complacieron en oprimir el linaje humano, intimábale a él a pesar de su piedad y religión que dentro de tan poco tiempo habría de morir... Micerino mandó fabricar una multitud de candelabros a fin de que su luz convirtiera la noche en día... declarando falso y engañoso al oráculo al hacer que sus seis años fatales valieran por doce, convertidas las noches en otros tantos días”.

El envejecimiento ha estado durante siglos en manos de brujas y hechiceros, de saludadores y ensalmadores, de conjuradores nigrománticos, excéntricos charlatanes, embaucadores y estafadores de la credulidad de las gentes. Los alquimistas, además de buscar la piedra filosofal que transmutaría a los metales en oro, buscaban también la pócima que aseguraría la juventud perpétua; el elixir o la fuente de la eterna juventud. Fueron múltiples los elixires y fórmulas magistrales de composición desconocida con los que los alquimistas pretendieron prolongar la vida de los más poderosos. La primera referencia escrita de cómo prolongar la vida se recoge en los papiros egipcios, en los que se describen diversos remedios a base de grasas animales, cera de abeja y resinas para combatir los signos del envejecimiento. Desde entonces, diversos remedios y tratamientos con extractos de órganos, hormonas o productos naturales, se han ido sucediendo (**Tabla V**).

El vocablo *nutricéutico* se refiere a diversos productos que se utilizan para “mejorar la salud” y prevenir los signos de envejecimiento. Se encuentran comercializados como suplementos dietéticos. Entre otras sociedades de medicina alternativa, los “*Life extensionists*” recomiendan la fórmula “mezcla para prolongar la vida” (*Life extension mix*) que consta de 54 ingredientes. Esta formulación, patentada en 1983 y reformulada hasta diez veces, recuerda a la *triaca magna* de Cratevas y de Andrómaco. Los nutricéuticos incluyen suplementos vitamínicos y diversos antioxidantes. Otra aportación antiañosa son los fármacos *zootropos* (*smart drugs*) a los que se atribuye la capacidad de actuar sobre las funciones cognitivas. El piracetam, un derivado del ácido gamma-amino butírico (GABA) fue el fármaco que permitió acuñar el término nootropo por su capacidad de frenar la pérdida de memoria que acompaña al envejecimiento. Sin embargo, la restricción calórica es la única forma eficaz de retardar el envejecimiento en todas las especies estudiadas.

El acto médico más frecuente es la prescripción farmacológica. Como las patologías crónicas incrementan con el avance de la edad, los más viejos suelen requerir tratamiento farmacológico. La fragilidad inherente a los años y la utilización frecuente de fármacos son factores que contribuyen al riesgo de la aparición de problemas relacionados con las “medicinas”, y que son responsables del 25%, más o menos, de las admisiones hospitalarias de pacientes añosos.

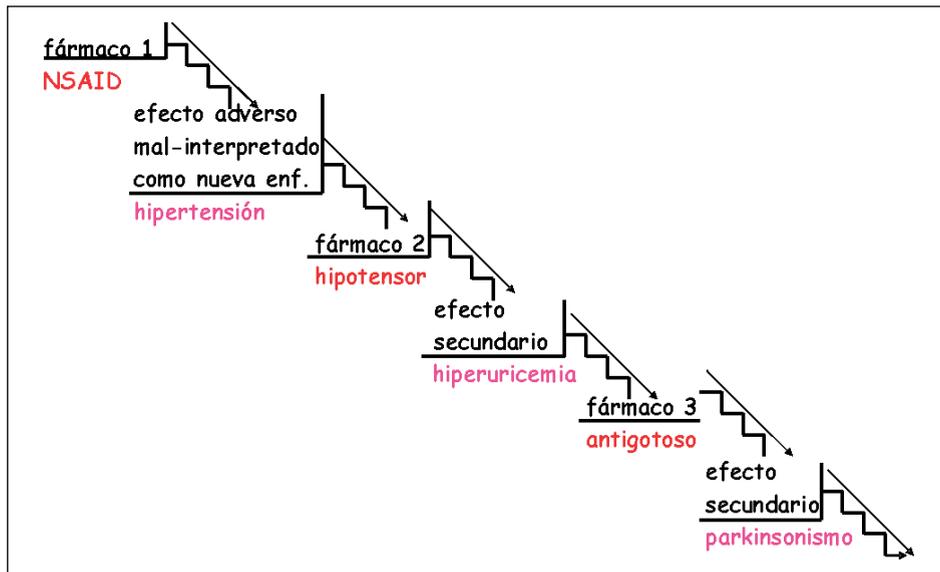


Figura 16. Cascada prescriptiva.

Cuando se asiste a un viejo que está tomando fármacos, el médico debe considerar, siempre, que el fármaco puede estar provocando síntomas y signos colaterales a la enfermedad de base.

Un problema poco reconocido y perfectamente prevenible en relación con los fármacos es la denominada “cascada prescriptiva” (**Figura 16**). Tal secuencia de acontecimientos comienza cuando una reacción adversa a un fármaco se malinterpreta como una nueva situación médica. Ello induce la prescripción de un nuevo fármaco colocando al paciente en riesgo de desarrollar un efecto adverso adicional relacionado con este último tratamiento potencialmente innecesario. Ante un viejo sometido a polifarmacia, antes de recetar otro fármaco, debe seguirse una estrategia prudente: reevaluar la necesidad absoluta del fármaco ofensor; reconsiderar la dosis del fármaco, y sopesar fármacos alternativos que puedan ser más seguros en relación con los posibles efectos adversos en los viejos.

EL RETO DE ENVEJECER

“Lo peor de envejecer es el haber sido joven”, apuntillaba Oscar Wilde. Aurora, diosa del amanecer, pidió a su padre Zeus que confiriera la inmortalidad a su amante, el mortal Titonio; pero Aurosa se olvidó de solicitar la eterna juventud. Con el paso de los años

Titonio se hizo más y más viejo, pero no podía morir. El inmortal Quirón, herido por Hércules y no pudiendo soportar el dolor, pidió a su padre Zeus perder su inmortalidad y poder morir. Y Jonathan Swift relata en sus *Viajes* que los Struldbruggs, habitantes de Luggnagg habían alcanzado la inmortalidad. Hasta los treinta años vivían con los mortales; luego iban cayendo, poco a poco, en una terrible melancolía y, a partir de los cuarenta años, desarrollaban todas las enfermedades, miserias y debilidades propias de los ancianos. Lo que más envidiaban eran los vicios de los jóvenes y la muerte de los viejos de otras poblaciones. Nada más lejos de lo que se considera “vejez satisfactoria” y que incluye tres componentes principales: baja probabilidad de enfermar y ausencia de minusvalías; altas capacidades cognitiva y física, y ganas de vivir. Un envejecimiento satisfactorio es algo más que ausencia de enfermedad, implica actividad productiva y relaciones interpersonales.

Uno de los principales retos con los que se enfrenta la sociedad de nuestros días es cómo mantener la salud y calidad de vida en la población vieja. La expectativa máxima de vida no ha variado sustancialmente a lo largo de los dos mil quinientos últimos años, no así la expectativa de vida que se ha duplicado en poco más de cien años. El envejecimiento se acompaña con debilitamiento progresivo y pérdida de independencia provocada por el deterioro de la motilidad, vista y oído. A comienzos de la década de los 1990s se calculó



Figura 17. Catedral de Burgos. Campana de horas; fundida en 1350 por Pedro Gungulvo.

que la prevalencia de tales discapacidades atenazaba al 1% de la población entre los 50 y 59 años, pero agobiaba al 13% de los mayores de 80 años. Otro estudio estimó que, a los 60 años, podemos aspirar a vivir cerca de un cuarto de nuestra vida con alguna limitación. Por otro lado, si parece que la edad media de aparición de enfermedades crónicas no ha variado, el incremento de edad alcanzado significa mayor número de años con achaques antes de morir. Por todo ello, la discusión gira alrededor de cómo asistir y cuidar a una, cada vez mayor, población con discapacidad. Una posibilidad no descartada es que la edad de comienzo de una “mala salud” incremente más deprisa de lo que lo hace nuestra expectativa de vida. Ello resultaría en una “compresión de morbilidad” o un periodo más corto de discapacidad y enfermedad antes de morir. En este sentido, un estudio retrospectivo de la salud y estado funcional de centenarios mostró que permanecieron sanos e independientes —escaparon del cáncer o del Alzheimer— durante casi toda su vida (“envejecimiento satisfactorio”), presentando un rápido deterioro terminal.

Se dice —escribe M. Elices— que el sonido de las campanas mejora con el tiempo, pero el bronce es un material que apenas envejece. El bronce no endurece por el envejecimiento, ni sus constantes elásticas varían con el tiempo. El sonido de las campanas es complejo. En una campana afinada se pueden dis-

tinguir varios modos de vibración; principalmente el fundamental, el nominal (una octava más alto) y el bajo (una octava más bajo). El oído identifica el tono fundamental en la mayoría de las personas, pero en otras es el nominal el que se detecta. Además, a medida que el sonido decae, los tonos se van perdiendo; el bajo es el que más persiste. Si añadimos que, con la edad, merma nuestra capacidad auditiva, con distinta intensidad para los diversos tonos, el sonido de las campanas nos parecerá distinto con el paso del tiempo. ¿Acaso no seremos nosotros, al envejecer, los que nos hacemos la ilusión de que el sonido de las campanas mejora con el tiempo? (**Figura 17**).

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Abbott A. Growing old gracefully. *Nature* 2004; **428**: 116-8
2. Baltes PB. The aging mind: Potentials and limits. *Gerontologist* 1993; **33**: 580-94
3. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu C-P, Morin GB *et al.* *Science* 1998; **279**: 349-52
4. Cascales Angosto M. *Estrés Oxidativo. Envejecimiento y Enfermedad*. Madrid: Instituto de España, 1999
5. Cassidy R, Frisén J. Embryonic stem cells: taming the fountain of youth. *Current Biology* 2002; **12**: R705-6

6. Chong L, McDonald H, Strauss E (Eds) Deconstructing aging. *Science* 2004; **305**: 1419-31
7. De Lange T. Telomeres and senescence: ending the debate. *Science* 1998; **279**: 334-5
8. Dice JF. Cellular and molecular mechanisms of aging. *Physiol Rev* 1993; **73**: 149-59
9. Duke RC, Ojcius DM, Young DE. Cell suicide in health and disease. *Sci Amer* 1996; (**0**): 48-55
10. Elices Calafat, M. Tiempo y envejecimiento de los materiales. *Investigación y Ciencia* 2002; **314**: 70-81
11. Ellis HM, Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematodo *C. elegans*. *Cell* 1986; **44**: 817-29
12. Finnell RB (Ed) Special section: On the nature of aging. *Natural History* 1992; (**2**): 24-57
13. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Eng J Med* 1980; **303**: 130-5
14. García Barreno P, Portera Sánchez A (Eds) *Envejecimiento y Cultura*. Madrid: Instituto de España, 2001
15. Hitt R, Young-Xu Y, Silver M, Perls T. Centenarians: the older you get, the healthier you have been. *Lancet* 1999; **354**: 652
16. Investigación y Ciencia. Temas 11: *Biología del envejecimiento*. Barcelona: Prensa Científica SA, 1998
17. Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. Molecular biology of aging. Review. *Cell* 1999; **96**: 291-302
18. Johnson TE. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science* 1990; **249**: 908-12
19. Joza N, Kroemer G, Penninger JM. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genetics* 2002; **18**: 142-9
20. Kelner KL, Marx J (Eds) A special report: Patterns of aging. *Science* 1996; **273**: 41-74
21. Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. Minireview. *Cell* 2001; **105**: 165-8
22. Koenig R. Sardinia's mysterious male methuselahs. *Science* 2001; **291**: 2074-6
23. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T *et al*. Mutation of the mouse *Klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; **390**: 45-51
24. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of "Complexity" and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *J Am Med Ass* 1992; **267**: 1806-9
25. Martin GM, LaMarco K, Strauss E, Kelner KL (Eds) Research on aging: The end of the beginning. *Science* 2003; **299**: 1339-59
26. Monaghan P, Metcalfe NB. Genome size and longevity. *Trends Genetics* 2000; **16**: 331-2
27. National Institute of Aging. En: <http://www.nia.nih.gov/health/pubs/secrets-of-aging/index.htm>
28. NIA-Aging and Genetic Epidemiology Working Group. Genetic epidemiologic studies on age-specified traits. En: www.nia.nih.gov/conferences/genetic-report111199.htm
29. Olshansky SJ, Carnes BA, Butler RN. If human were built to last. *Sci Amer* 2001; **284**: 42-7
30. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel C. In search of Methuselah : Estimating the upper limits of human longevity. *Science* 1990; **250**: 634-40
31. Olshansky SJ, Carnes BA, Désesquelles A. Prospects for human longevity. *Science* **291**: 1491-2
32. Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. No truth to the fountain of youth. *Sci Amer* 2002; **286**: 78-81
33. Perls TT. The oldest old. *Sci Amer* 1995; **272**: 50-5
34. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M *et al*. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 10505-8
35. Pulverer B, Turner R, Dhand R, Allen L (Eds). Nature insight: Ageing. *Nature* 2000; **408**: 231-69
36. Quirino BF, Noh Y-S, Himelblau E, Amasino RM. Molecular aspects of leaf senescence. *Trends Plant Sci* 2000; **5**: 278-82
37. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist* 1997; **37**: 433-40
38. Scientific American: The truth about human aging. En: www.sciam.com/explorations/2002/051302aging/
39. Sharpless NE, DePinho RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest* 2004; **113**: 160-8
40. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 10771-8
41. Smith R (Ed) Aging issue. *Br Med J* 1997; **315**: 1019-99
42. Tamargo Menéndez JL. Remedios contra el envejecimiento. En: P García Barreno, A Portera Sánchez (Eds) *Envejecimiento y Cultura*. Madrid: Instituto de España, 2001; 251-89
43. Vita AJ, Terry RB, Hubert HB, Fries JF. Aging, health risks, and cumulative disability. *N Eng J Med* 1998; **338**: 1035-41
44. Wallace DC. Mitochondrial DNA in aging and disease. *Sci Amer* 1997; **277**: 22-9
45. Wei Y-H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; **217**: 53-63
46. Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: Effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science* 1982; **215**: 1415-8.