



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
ESCUELA DE ODONTOLOGIA

**ACTUALIZACIÓN DE LAS TEORÍAS BIOLÓGICAS DEL  
ENVEJECIMIENTO  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

CATALINA NIEDMANN SCHMIDT  
ANA NIEME CANEVARO

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae,  
para optar al título de Cirujano Dentista.

Profesor Guía: Julio Huerta Fernández

Santiago, Chile

2017

Agradecimientos:

En primer lugar agradecer nuestros Padres, Hermanos y familiares que siempre estuvieron apoyándonos y dándonos su entera confianza en este proceso.

En segundo lugar al Doctor Julio Huerta Fernández que junto con el Doctor Gisaku Kuramoshi nos brindaron su apoyo, dedicación y conocimiento durante todo el proceso de la Tesis.

## ÍNDICE

	Paginas
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
<b>CAPÍTULO 1: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO DEL     ENVEJECIMIENTO.....</b>	<b>8</b>
1.1 Contexto físico - social del envejecimiento.....	8
1.2 Adultos mayores en Chile.....	9
<b>CAPITULO 2: EVOLUCIÓN DE LAS TEORIAS DEL     ENVEJECIMIENTO.....</b>	<b>11</b>
2.1: Teoría de la mecánica evolutiva de Darwin.....	11
2.2: Modificación de la Teoría mecánica de Darwin.....	14
<b>CAPITULO 3: TEORÍAS BIOLÓGICAS MODERNAS DEL     ENVEJECIMIENTO.....</b>	<b>19</b>
3.1 Teorías no programadas .....	20
3.1.1 Teoría de la Acumulación de mutaciones.....	23
3.1.2 Teoría de la Pleitropia antagonista.....	24
3.1.3 Teoría del Soma desechable.....	25
3.1.4 Teoría de los Radicales libres.....	25
3.1.5 Teoría del Desgaste .....	27

3.1.6 Teoría de la Tasa de vida.....	27
3.1.7 Teoría de la Reticulación.....	27
3.1.8 Teoría de la Hiperfunción.....	27
3.1.9 Teoría de la Oxidación – Inflamación.....	28
3.1.10 Teoría del Error y Catástrofe.....	28
3.2 Teorías programadas .....	29
3.2.1 Teoría del Telómero.....	31
3.2.2 Teoría Inmunológica.....	33
3.2.3 Teoría Endocrina.....	36
3.2.4 Teoría del Daño al ADN somático.....	37
3.2.5 Teoría de la Longevidad programada.....	38
3.3 Teoría de la Mitocondria.....	38
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIÓN.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	47

## RESUMEN

**Introducción:** El envejecimiento es un fenómeno de gran interés en esta época, en la cual el aumento de adultos mayores es exponencial y su posible intervención así como tratamiento, son temas importantes en la actualidad. Las Teorías del envejecimiento desde sus diferentes visiones tratan de explicar como ocurre este fenómeno. A continuación se exponen cada una de ellas y sus razones de por qué envejecemos. Actualmente existen dos corrientes que tratan de explicar este proceso, en ellas encontramos las Teorías no programadas y las Teorías programadas, ambas con sus respectivas teorías.

En esta revisión actualizaremos las diferentes Teorías del envejecimiento, con el fin de tener la información necesaria y suficiente para entender de mejor manera el envejecimiento.

**Material y Métodos:** Se realizó una Revisión de la literatura, revisando 95 artículos de estudios clínicos, 50 revisiones, y de 47 textos completos de la base de datos de Scielo, Pubmed, EBSCO, Scopus y Medline. Se utilizaron criterios de elegibilidad siendo excluidos los trabajos con idiomas diferentes al español, inglés, portugués.

**Conclusión:** Hay que tener en cuenta que aún no existe una única teoría capaz de explicar el proceso de envejecimiento en su totalidad, debido a lo complejo que es, por ende debemos considerar que muchas de las teorías que se postulan más adelante, no son excluyentes una de otras, sino que más bien complementarias.

**Palabras clave:** evolution, senescence, aging, theories of aging, aging theories programmed, no-programmed, envejecimiento teorías biológicas del envejecimiento, mecanismos de envejecimiento.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento según la Organización Mundial de la Salud es “un proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios en las características de las especies durante todo el siglo de vida, esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación con el medio”<sup>1</sup>.

El envejecimiento se define comúnmente como la acumulación de diversos cambios deletéreos que ocurren en las células y los tejidos con el avance de la edad que son responsable del mayor riesgo de enfermedades y muerte<sup>2,3</sup>.

Es un proceso natural de duración variable, homogéneo para cada especie, sobre el que influyen numerosos factores condicionantes, algunos propios del individuo, como los genéticos y otros externos como los ambientales o circunstanciales<sup>4</sup>. En este contexto la búsqueda de una sola causa del envejecimiento ha sido recientemente reemplazada por la visión del envejecimiento como un proceso multifactorial extremadamente complejo y difícil de cuantificar<sup>2,3</sup>.

Hay que tener en cuenta que el envejecimiento involucra a una gran cantidad de genes y que ocurre a todos los niveles: nivel molecular, nivel celular y nivel de órganos<sup>2,5,6</sup>. Tiene ciertas características por una parte es universal, propio de todos los seres vivos, progresivo ya que es un proceso acumulativo, dinámico porque está en constante cambio y evolución, es irreversible, no puede detenerse, ni revertirse, definitivo y declinante debido a que las funciones del organismo se deterioran en forma gradual hasta conducir a la muerte, intrínseco, porque ocurre en el individuo a pesar de que está influido por factores ambientales, heterogéneo e individual, debido a que no sigue un patrón establecido, cada especie tiene su propia característica de envejecimiento y varía enormemente de sujeto en sujeto, y de órgano en órgano dentro de una misma especie<sup>7</sup>.

Es un proceso que depende del tiempo y consiste en un progresivo incremento de la vulnerabilidad y la disminución de la viabilidad del organismo, asociados con una creciente dificultad en las posibilidades de adaptación y una mayor susceptibilidad de contraer enfermedades, lo que eventualmente conduce a la muerte<sup>4,8</sup>.

El gran desafío biológico en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares responsable del deterioro funcional que padecen los adultos mayores, es muy complicado de explicar, debido a su naturaleza multi causal, del mismo modo diferentes teorías del envejecimiento no son mutuamente excluyentes y pueden describir adecuadamente alguna o todas las características del proceso del envejecimiento normal solo o en combinación con otras teorías<sup>2,6,9</sup>.

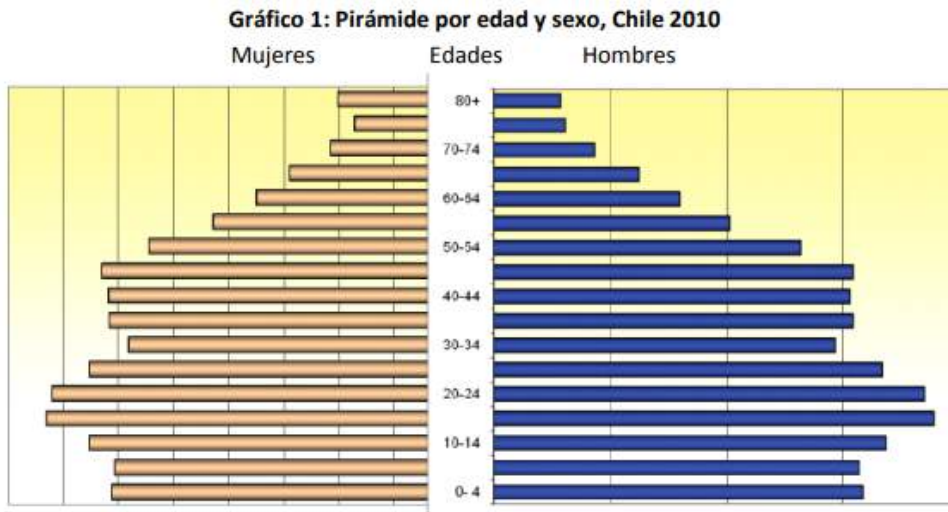
El envejecimiento poblacional fue uno de los fenómenos de mayor impacto del siglo pasado y, seguramente será crucial en la construcción de la historia del siglo XXI. La tendencia mundial a la disminución de la fecundidad y a la prolongación de la esperanza de vida ha dado al fenómeno del envejecimiento un relieve sin precedentes, constituyéndose la situación del adulto mayor, en un tema relevante y emergente de la sociedad contemporánea<sup>10, 11</sup>.

Una transformación demográfica de este tipo tiene profundas consecuencias para cada uno de los aspectos de la vida individual, comunitaria, nacional e internacional<sup>1</sup>.

Una de las características de la transición demográfica de un país es que los grupos etarios que forman su población no crecen simétricamente. Es así que hay un aumento progresivo de los grupos etarios mayores de 65 años (en el año 2004 el 8% de la población total de Chile era mayor de 65 años)<sup>12</sup>.

En Chile, de acuerdo al Servicio Nacional del Adulto Mayor (SENAMA), hay 2,6 millones de personas sobre 60 años, el 15,6% de la población. En Chile, la

esperanza de vida es de 82 años para las mujeres y de 77 años para los hombres (SENAMA, 2012), y para 2025 se espera que la población mayor de 60 años constituya un 20%, lo que superará el porcentaje de población menor de 15 años. La tendencia será al envejecimiento acelerado de la población<sup>13</sup>.



Fuente: CEPAL –CELADE Observatorio Demográfico No.3 Proyección de Población, Santiago de Chile, abril 2007.

Como se presenta en el gráfico 1, se observa una pirámide poblacional del año 2010, en comparación con el gráfico 2, donde se muestra la proyección de la pirámide para el año 2050. Podemos observar que Chile se encuentra en una transición demográfica que conlleva a un aumento de la población adulta. Esto se traduce en una rectangularización de la convencional pirámide demográfica<sup>13</sup>.





Fuente: CEPAL –CELADE Observatorio Demográfico No.3 Proyección de Población, Santiago de Chile, abril 2007.

Comprender por qué y cómo evoluciona la senescencia es de gran importancia en la investigación de los múltiples y complejos mecanismos que influyen en el curso del envejecimiento de los seres humanos. Por lo tanto manejar el proceso de envejecimiento es fundamental para nuestra capacidad de entender y tratar enfermedades altamente relacionadas con la edad<sup>2, 14, 15, 16,17</sup>.

Dentro de las teorías que se han propuesto están las teorías tradicionales y las teorías biológicas modernas. Las teorías tradicionales hablan que el envejecimiento no es un programa adaptativo o genético y dentro de las teorías biológicas modernas encontramos dos categorías: teorías programadas y teorías no programadas<sup>18</sup>.

## OBJETIVOS

**Objetivo general:**

Aportar una perspectiva actualizada sobre la temática de las Teorías biológicas del envejecimiento.

### **Objetivos específicos**

- Proporcionar información actualizada de las Teorías biológicas del envejecimiento
- Aclarar y resumir la información existente sobre las Teorías biológicas del envejecimiento
- Describir las diferentes Teorías del envejecimiento y sus sub categorías.
- 

### **MATERIAL Y MÉTODO**

**1. Diseño del estudio;** Revisión de la Literatura

**2. Criterios de Elegibilidad:** Se realizó una selección de acuerdo al título resumen de los artículos y los libros relacionado con el tema desde el año 2003 hasta 2017, en base a los datos de Scielo, Pubmed, EBSCO, Scopus y Medline. Utilizando los siguiente términos MESH: evolution, senescence, aging, theories of aging, aging theories programmed, no-programmed, envejecimiento teorías biológicas del envejecimiento, mecanismos de envejecimiento.

De acuerdo a los criterios de elegibilidad definidos previamente, de un total de 145 estudios encontrados, se seleccionaron 47 textos completos.

### **3. Criterios de selección:**

**Población:** Seres humanos

**Intervención:** No aplica

**Control:** No aplica

**Resultado:** Actualización de las Teorías biológicas del envejecimiento

### **4. Criterios de exclusión;**

La búsqueda se limitará a artículos en los idiomas inglés, español y portugués, excluyendo aquellos que se encuentren en otro idioma.

### **5. Técnicas de recolección de datos.**

- Se realizará una selección de acuerdo al título y resumen de cada artículo relacionado con el tema desde el 2003 hasta hoy, en las bases de datos MedLine, PubMed, Scielo, Scopus y EBSCO.
- Las búsquedas se limitan a los idiomas inglés, español y portugués.

**6. Análisis e interpretación de los datos:** Se presentarán a la forma de una revisión literaria, en ella se espera encontrar las diferentes percepciones actuales en cuanto a las Teorías biológicas de envejecimiento

## **MARCO TEÓRICO**

Actualizar la información existente sobre las diferentes Teorías biológicas del envejecimiento es de suma importancia, para así poder tener un conocimiento actualizado de este proceso. Y poder abarcar esta población en su totalidad de manera que ellos consideren que esta etapa de su vida no es perder independencia ni voluntad, sino que se sientan empoderados para organizar su vida y su tiempo de manera apropiada para su edad y su capacidad funcional.

## **CAPITULO 1: IMPORTANCIA DEL CONOCIMIENTO SOBRE EL ENVEJECIMIENTO**

### **1.1 Contexto físico - social del envejecimiento**

Surgen importantes interrogantes sobre los problemas a los que se enfrentan los adultos mayores en sus entornos cotidianos; así como el modelo a seguir para construir entornos físicos y sociales propicios para que ellos logren envejecer de la mejor manera<sup>11</sup>.

Vivimos entonces en una sociedad que envejece a una velocidad acelerada, y esto implica una necesidad de comprender tanto los aspectos fisiológicos como de comportamiento de los individuos de edad avanzada, así como también los efectos a nivel social y económico<sup>8</sup>.

Hoy estamos empezando a comprender que a través del control del ambiente se puede influir en el bienestar físico y emocional de las personas adultas mayores. La calidad de vida de la población que envejece está sujeta a las múltiples negociaciones que se establecen entre los diferentes sujetos y sus entornos<sup>11</sup>.

Se estima que el aumento del envejecimiento demográfico implicará adecuaciones ambientales para atender las crecientes necesidades y demandas de servicios, equipamientos e infraestructuras destinados a los millones de adultos mayores<sup>11</sup>.

Una mayor dependencia de los adultos mayores constituye uno de los principales desafíos para las políticas públicas<sup>11, 19</sup>.

Promover estilos saludables de vida implica entender la salud no solo como ausencia de enfermedad, sino como un estado de bienestar físico y anímico<sup>20</sup>.

En los próximos años las políticas de salud asociadas al envejecimiento de la población deben priorizar estrategias de prevención de enfermedades crónicas (problemas cardio respiratorios, diabetes, obesidad), psico sociales (depresión, ansiedad) y neurodegenerativas (Alzheimer, párkinson), a través de actuaciones en el contexto físico-social (viviendas, residencias, hospitales, espacios urbanos), lo que se traducirá en una mejor gestión del gasto farmacéutico y hospitalario. Asimismo, la planificación gerontológica deberá implicar soluciones integrales para los adultos mayores y sus familias, basadas en la investigación de los entornos, así como en el uso racional de los recursos, basados en los principios éticos de equidad y justicia distributiva<sup>11</sup>.

Una forma de hacer frente a este panorama de envejecimiento poblacional en Chile fue desarrollar una Política Integral de Envejecimiento Positivo, esta política de Estado provee un marco normativo, a partir del cual se diseñan e implementan políticas publicas para el mejoramiento efectivo de la calidad de vida de las personas mayores<sup>21</sup>.

## **1.2 Los adultos mayores en Chile**

Esta revisión tiene como propósito actualizar las diferentes Teorías biológicas del envejecimiento, para así tener un mayor conocimiento y entendimiento de los mecanismos que influyen en este proceso. Con esto podremos abarcar a la población adulta en su totalidad, de manera que ellos consideren que esta etapa de su vida, no es perder independencia ni voluntad, sino que se sientan empoderados para organizar su vida, su tiempo de manera apropiada para su edad y capacidad funcional.

Una sociedad envejecida, curiosamente y a pesar de que tiene mayor número de sujetos en la denominada como “clase pasiva”, es considerada como una sociedad desarrollada ya que ha conseguido a través de la promoción de los hábitos saludables y la prevención de las enfermedades, disminuir la morbilidad y la mortalidad y por tanto alcanzar una esperanza de vida al nacer inimaginable hace solamente un siglo<sup>22</sup>.

En el año 1950, la esperanza de vida aumento en 20 años, llegando a los 66 años y se prevé que para el año 2050 esta cifra haya aumentado 10 años más, llegando a una esperanza de vida promedio de 76 años<sup>20</sup>.

En Chile los mayores de 60 años son el grupo de edad con mayor nivel de participación, en comparación con el segmento de 30 a 59, y de menos de 30 años. Las organizaciones de mayores han tenido un aumento explosivo en los últimos años. Según catastros realizados por SENAMA (servicio nacional del Adulto Mayor), entre los años 1998 y 2008 se triplicó el número de personas mayores asociadas a estas organizaciones (que actualmente suman doce mil), y creció ocho veces el número de uniones comunales de adultos mayores<sup>13</sup>.

Se estima en 300 mil el número de personas mayores organizadas. No obstante, según la encuesta CASEN 2009 existen en Chile 2 millones y medio de personas de 60 años y más, lo que plantea a las personas de edad, al Estado y a la

sociedad el desafío de incrementar la asociatividad y la participación de este sector tan importante de la población<sup>13</sup>.

Se ha visto que es muy importante en el envejecimiento controlar la conducta, los aspectos sociales y la calidad de vida, ya que si hay alguna mejoría en estos aspectos, se puede frenar la dependencia de la persona mayor y por ende su enfermedad. Por lo tanto la disminución de esto nos permite tener al adulto mayor mas autónomo en el tiempo<sup>23</sup>.

La importancia del estudio de las personas mayores y por ende de las Teorías biológicas del envejecimiento es crucial en este momento, en donde la sociedad está envejeciendo, las necesidades son distintas, los recursos y la tecnología permiten investigar más sobre este tema. Hoy en día las personas están preocupadas e interesadas en el envejecimiento, en cómo se produce, cuales serian las posibles causas, etc., para así poder intervenir y retrasarlo o hasta detenerlo.

A continuación se presenta una revisión bibliográfica de las diferentes Teorías Biológicas del envejecimiento, en donde cada una expone sus posibles causas y razones de por qué envejecemos.

## **CAPITULO 2: EVOLUCIÓN DE LAS TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO**

Hace varios siglos se ha tratado de investigar sobre el envejecimiento, desde Darwin hasta la actualidad, han surgido múltiples teorías, de las cuales ninguna por si sola es capaz de explicar este fenómeno, A continuación expondremos las Teorías existentes hasta la actualidad.

### **2.1 Teoría de la mecánica evolutiva de Darwin**

Charles Darwin (1859) propuso que los organismos actuales descendían de especies anteriores y además que el proceso de evolución estaba dirigido por la selección natural “supervivencia del más apto”. Darwin pensó que la evolución era un proceso muy incremental y que se producía en pequeños cambios<sup>15</sup>

El concepto de la mecánica evolutiva de Darwin (supervivencia del más apto) sugiere que los organismos intentaban vivir lo más posible y reproducirse lo más posible, por lo cual adquirirían rasgos a través del proceso evolutivo, este concepto conduce lógicamente a la idea que la esperanza de vida observada es el resultado de limitaciones fundamentales como las leyes de la física o la química que no pueden ser superadas por el proceso de evolución<sup>17</sup>. Teniendo en cuenta de que esta idea requiere que el proceso de selección natural sea capaz de distinguir entre pequeñas diferencias en la supervivencia o la capacidad reproductiva<sup>15</sup>.

Antes de Darwin se sabía que el diseño de una especie podía ser alterado por la selección selectiva. La selección selectiva solo puede alterar rasgos que varían entre individuos que se cruzan. Las especies difieren en cuanto a característica de diseño que no varían entre individuos, por lo tanto, antes de Darwin no había manera aparente de que la selección natural pudiera crear una nueva especie, sin embargo también se sabía que ninguna especie podía criar a crías de otra especie. La idea de Darwin era que las mutaciones hereditarias ocasionales a los organismos individuales crearon nuevas variaciones pequeñas dentro de una especie en una escala de tiempo que era tan lenta, que era esencialmente inobservable<sup>15</sup>.

En relación con el envejecimiento y las observaciones de la vida útil, aparecieron inmediatamente grandes diferencias. La idea de Darwin de que pequeños cambios aleatorios de mutaciones en organismos propagados en una población, si aumentaban la capacidad de los organismos individuales que los poseían para sobrevivir y reproducirse. Darwin no sugirió que el valor evolutivo de la supervivencia o reproducción variara en función de la edad. Si un organismo



podría sobrevivir más y reproducirse más, eso sería bueno, si pudiera sobrevivir y reproducirse aún más eso sería aún mejor. Darwin no sugirió que el enésimo descendiente de un organismo Padre fuera menos importante para el proceso de evolución que el primer descendiente, por lo tanto según Darwin la fuerza de la evolución era hacia la inmortalidad o la ausencia de limitaciones internas al tiempo de vida o la capacidad reproductiva, además de adaptar formas de superar condiciones externas que imponían limitaciones al tiempo de vida y a la reproducción. La idea de Darwin tiende así a apoyar la idea de que el envejecimiento es una limitación fundamental que no puede ser superada por el proceso de la evolución (es decir, teoría del desgaste) <sup>15</sup>. Véase grafico 3.

Los Darwinistas estrictos creen actualmente que una característica de diseño que beneficia a la supervivencia de las especies o que proporciona otros beneficios más difusos de grupo no puede evolucionar si provoca una desventaja a la capacidad de los organismos individuales de sobrevivir y reproducirse <sup>15</sup>.

El concepto de la mecánica evolutiva de Darwin como se entiende ampliamente implica dos pasos: El primer paso, las mutaciones, se refiere a cambios que ocurren al azar en el diseño heredable de un organismo, lo que se entiende como selección natural. Si un cambio hace que los individuos poseedores vivan más tiempo, se reproduzcan más y se propaguen en una población solo el beneficio o el costo pueden influir en el proceso de evolución. El segundo paso es el enlace de rasgos, descubrimientos sobre los muy complejos mecanismos de herencia biológica en organismos complejos revelaron muchas maneras de que un rasgo podría estar vinculado a otro rasgo de manera de que lo hace más difícil, y por lo tanto requerirá más tiempo para que el proceso de evolución produzca un organismo que posea el rasgo sin poseer también el otro. Se ha establecido que rasgos controlados que están físicamente cerca uno de los otros en el mismo cromosoma tienden a ser heredados como un unidad creando un vínculo entre los rasgos controlados por esos genes <sup>24</sup>.

Según Darwin si los organismos estuvieran evolucionando para vivir más tiempo y criar más durante miles de millones de años, a estas altura se habría evolucionado hacia la inmortalidad, si la inmortalidad fuera posible, entonces la esperanza de vida se refiere a las limitaciones internas del tiempo de vida impuestas por el diseño de un organismo<sup>15</sup>.

Fue inmediatamente evidente que la idea de Darwin no coincidía con el envejecimiento y las observaciones de la vida. Las críticas hacia Darwin se inclinaron a la pregunta ¿Si la selección natural hubiera funcionado acumulativamente durante miles de millones de años eligiendo individuos más viejos y más aptos por qué no se ha logrado la inmortalidad ? o ¿ Por qué una ley general de física o química afectaría a especies similares de un forma tan distinta ? por tanto desde 1952 se ha disminuido la confianza hacia la Teoría darwiniana de la mecánica evolutiva<sup>15,24</sup>.

El desarrollo de los conceptos de la mecánica evolutiva post Darwin fue impulsada por dos factores, la discrepancia entre las observaciones y las predicciones de la mecánica evolutiva Darwiniana, lo que se refiere a que el envejecimiento y la esperanza de vida mostraron una discrepancia inmediata y el proceso de herencia biológica es claramente crítico para el proceso de evolución porque los cambios evolutivos se propagan por herencia biológica<sup>7, 17, 24,25</sup>.

Por lo tanto las Teorías modernas del envejecimiento se basan en los conceptos de la mecánica evolutiva post 1950<sup>7, 24,25</sup>

## **2.2 Modificaciones de las Teorías Evolutivas de Darwin**

Dado que una proporción tan grande de observaciones se ajustaban a la idea de Darwin, era razonable suponer que eventualmente encontraríamos una explicación conforme para las observaciones de la vida. Esto no ocurrió y aparecieron otras aparentes discrepancias. En los últimos 150 años los teóricos

han propuesto una serie de pequeñas modificaciones a la Teoría de selección natural de Darwin para acomodar el envejecimiento, así como algunos otros conflictos aparentes entre la teoría y las observaciones de Darwin. Lógicamente estas modificaciones dan como resultado Teorías de envejecimiento muy diferentes para diferentes mecanismos de envejecimiento biológico<sup>15</sup>

A partir de 1952<sup>15,17,24,26,27,28,</sup> se propuso un nuevo concepto de mecánica evolutiva de la mano de Medaward, que introdujo una modificación ahora ampliamente aceptada de la mecánica de Darwin, sugiriendo que la fuerza evolutiva hacia la vida y la reproducción más larga disminuiría con la edad, después de la edad en la que una especie completa su reproducción inicial<sup>15,17,24,26,27,28,29,30</sup>, es decir, una vez que la especie logra su periodo reproductivo, su fuerza evolutiva hacia una vida más larga decae.

Po lo tanto, no hay ningún beneficio evolutivo de un organismo que posea la capacidad interna de vivir y reproducirse más allá de la edad específica de la especie, en la que esencialmente todos los miembros de una cohorte de edad de esa especie, aunque carezca de limitaciones internas, estarían muertos de causas externas tales como: depredadores, hambres, enfermedades, etc<sup>15, 17, 24, 26, 27, 28, 29,30</sup>. Su lógica se basa en la idea de, que bajo condiciones salvajes las causas externas (depredadores, hambre, condiciones ambientales) de la mortalidad enmascararían los efectos del envejecimiento y de otras causas de mortalidad<sup>27</sup>.

Medaward propuso la idea de que, el beneficio individual neto de la vida continua disminuyendo a cero en una edad específica de la especie relacionada con la madurez reproductiva<sup>28</sup>, por lo que desarrolló la Teoría de la acumulación de mutaciones, que supone que durante el tiempo evolutivo hay una generación constante de mutaciones deletéreas que solo se expresan más allá de cierta edad. La selección natural generalmente favorece la eliminación de genes deletéreos, pero si su fuerza (evolutiva) se debilita por la edad y porque se generan continuamente mutaciones nuevas se produce un desbalance selección /

mutación<sup>15, 24, 28, 29, 30,31</sup>. Es decir, este concepto de envejecimiento resulta de la acumulación de daño celular somático y daño en la relación de los genes que codifican funciones como la reparación del ADN. Medaward reconoció que la mayoría de los animales salvajes sucumben al medio ambiente de depredadores, enfermedades o muerte accidental mucho antes de alcanzar la vejez<sup>31</sup>.

En efecto, la Teoría de Medaward significa que para cada especie hay una edad específica en la que la desventaja individual del envejecimiento es pequeña y que, por lo tanto, el beneficio de la población podría ser pequeño<sup>2</sup>.

Después de 1952 se produjo un desacuerdo con la idea de edad específica, en la que el beneficio individual de la supervivencia y la reproducción es insignificante. Sin embargo en 1957 Williams señaló, que al menos en los seres humano y otros mamíferos más grandes, el deterioro en la aptitud individual ocurre en una edad demasiado joven para tener un efecto evolutivo insignificante, ya que si el envejecimiento tuviera un efecto insignificante sobre lo organismo silvestres esperaríamos que las tasas de mortalidad de adultos sean constantes o incluso disminuyen con la edad, porque los animales más viejos tiene más experiencia en el trato con su mundo externo. Por consiguiente Williams concluye que el envejecimiento debe producir un beneficio individual de compensación<sup>24, 27</sup>. Por lo tanto, Williams sugirió que el envejecimiento tiene que transmitir de alguna manera una ventaja evolutiva que compense el beneficio residual de Medaward de supervivencia y reproducción adicional. La pérdida de esta ventaja evita que el proceso de evolución evolucione con un envejecimiento menos agresivo<sup>27,29,31</sup>

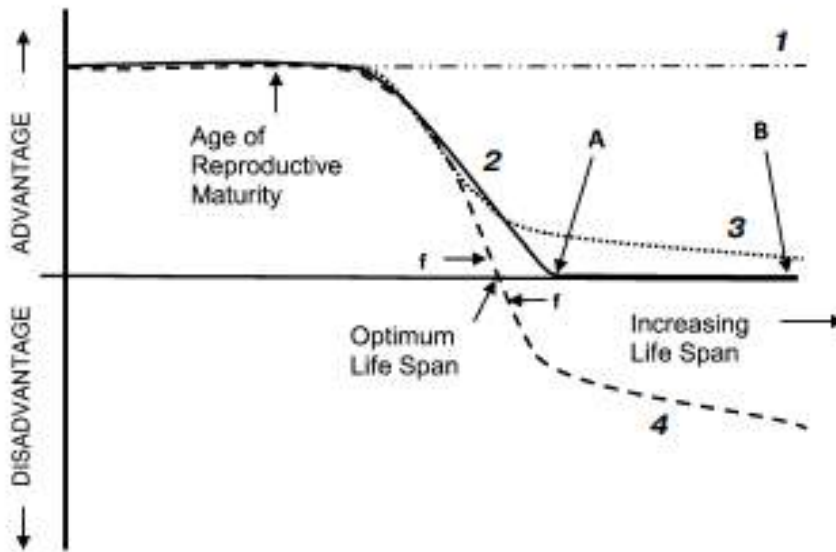
Aunque similar a la teoría de la acumulación de mutaciones expuesta por Medaward, Williams propone la Teoría de la Pleiotropia Antagonista, en donde existe un vínculo inquebrantable o perfectamente rígido entre algunos rasgos individualmente beneficioso y un supuesto rasgo adverso del envejecimiento<sup>15,17,31</sup>, es decir, un gen que tiene un beneficio temprano en la vida, pero que es perjudicial en etapas posteriores de la vida útil, puede tener un efecto

positivo neto y será activamente seleccionado<sup>15,30</sup>, por lo tanto los alelos deletéreos que actúan en la última vida se acumularan necesariamente durante la evolución, causando envejecimiento<sup>26</sup>.

Hay varias teorías de vinculaciones en el sentido de que el envejecimiento y el deterioro en la vida posterior de un organismo es un efecto secundario de una función biológica vinculada que crea beneficios en la vida anterior del organismo. Debido a la disminución del valor evolutivo de la supervivencia, tal beneficio en la vida temprano aunque sea relativamente menor podría compensar el efecto negativo relativamente importante del envejecimiento en la vida posterior.

Uno de estos conceptos de vinculación es la Teoría del Soma desechable no programado propuesta en 1975 por Kirkwood<sup>15,24,26,29,30,31</sup> propone la idea de que el envejecimiento está basado en daños, ya que los organismos tienen recursos limitados que deben distribuirse entre el mantenimiento y la reproducción. La incapacidad de asignar todos los recursos al mantenimiento hace que la protección sea menos del cien por ciento eficiente llevando a la acumulación de daño<sup>26</sup>. Los organismos finalmente envejecen porque el daño acumulado y la reparación incompleta conducen a una mayor susceptibilidad a la enfermedad. En esencia un organismo necesita perpetuar la especie y después de reproducirse el cuerpo del soma es desechable<sup>30</sup>

Con todas estas modificaciones de la Teoría de la mecánica evolutiva de Darwin surgieron las Teorías biológicas modernas del envejecimiento, en donde se distinguen dos corrientes, Teorías no Programadas del envejecimiento y Teorías Programadas del envejecimiento. Ambas teorías coinciden en que la vida útil y el envejecimiento son rasgos o características heredables del diseño del organismo determinadas por el proceso de evolución. Estamos genéticamente diseñados para envejecer, la discusión se refiere a la naturaleza del diseño.



Modern Evolutionary Mechanics Theories and Resolving the Programmed/Non-programmed Aging Controversy.  
Biochemistry

**Grafico 3** Representa el costo / beneficio evolutivo v/s el incremento de la esperanza de vida

La curva 1 (punteada) corresponde al concepto de la mecánica de Darwin "supervivencia del más apto", este no sugiere que el valor evolutivo de la supervivencia o la reproducción varía con la edad de un organismo. Este concepto conduce lógicamente a la idea de que las esperanzas de vida observadas son el resultado de limitaciones fundamentales, que no pueden ser superadas por el proceso de evolución.

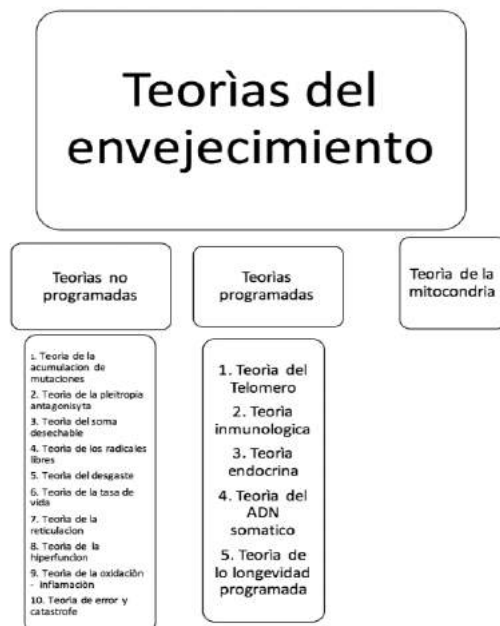
La curva 2 representa el envejecimiento no programado, el cual sostienen que la fuerza evolutiva neta hacia vivir y reproducirse más allá de una edad específica de la especie es efectivamente cero, por lo tanto la especie no tendría ninguna desventaja de vivir más.

En la curva 3 se observa el envejecimiento programado (basado en la mecánica evolutiva moderna, que permite un costo/beneficio no individual) , se ve que la vida y la reproducción adicional crean una desventaja evolutiva. Por lo tanto, la

vida útil se encuentra intencionalmente limitada y el deterioro de las capacidades compensan la desventaja, creando así un beneficio no individual.

### CAPITULO 3: TEORÍAS BIOLÓGICAS MODERNAS DEL ENVEJECIMIENTO

Las Teorías modernas del envejecimiento no programado sostiene que envejecemos porque nuestros cuerpos no proporcionan una mejor defensa contra procesos deterioradores naturales tales como desgaste mecanismo, oxidación y otros daños. Esto se da porque la necesidad evolutiva y reproductiva para cada especie tiene un tiempo de vida específico y por lo tanto sólo evoluciona la capacidad de mantenimiento y reparación necesaria para obtener ese tiempo de vida. Por otro lado las Teorías biológicas modernas del envejecimiento programadas sostienen que envejecemos porque poseemos lo equivalente a un programa de suicidio biológico o mecanismo que limita deliberadamente la vida útil a un valor específico de una especie con el fin de obtener un beneficio evolutivo. Vivir y reproducirse más tiempo provoca una desventaja evolutiva <sup>15</sup>. véase grafico 3.



La diferencia entre teoría programada y no programada es, esencialmente la diferencia entre el beneficio cero de una vida más larga (no programada) y al menos una ligera desventaja de una vida más larga (programada) <sup>17</sup> (ver gráfico 1)

### **3.1 Teorías No Programadas**

A partir de 1952 una serie de teorías no programadas del envejecimiento aparecieron basadas en la idea propuesta por Medaward, de que el beneficio individual neto de la vida continua disminuye a cero en una edad específica de la especie relacionada con la madurez reproductiva<sup>15, 24, 28,30</sup>. Este concepto propone que el proceso evolutivo debe incorporar una relación entre lo interno y lo externo. El beneficio evolutivo de superar las limitaciones internas de la vida útil y la reproducción (es decir, la senescencia) disminuye en proporción a la importancia relativa de causas externas a causas internas. Es decir, no habría ningún beneficio evolutivo para superar las limitaciones internas de la vida o la reproducción más allá de la edad en la que se podría esperar que el cien por ciento de los individuos de una población silvestre muriera de causas externas como condiciones ambientales, falta de hábitad o suministro de alimentos<sup>15,17,24,25,27</sup>.

Estas teorías consideran que el envejecimiento de los mamíferos es el resultado de la incapacidad de un organismo para combatir mejor los procesos de deterioro natural y se basan en conceptos evolutivos en el sentido de que una especie dada solo tiene una motivación evolutiva para alcanzar una esperanza de vida específica de la especie<sup>27</sup>.

El envejecimiento no programado afirma que más allá de la edad, en la que el beneficio de la supervivencia y reproducción se reduce a cero, no hay disminución adicional, vivir más tiempo no crea ninguna desventaja evolutiva<sup>17</sup>.

Las teorías evolutivas no programadas sostienen que el envejecimiento resulta de una disminución de la selección natural debido a que la evolución actúa



principalmente para maximizar la capacidad reproductiva de un individuo, la longevidad es un rasgo que debe seleccionarse solo si es beneficioso para el estado físico. Por lo tanto, la vida útil es el resultado de presiones selectivas y puede tener un gran grado de plasticidad dentro de una especie individual, así como entre especies<sup>6</sup>.

Medawar sugirió que el envejecimiento podría ser causado por una serie de mutaciones donde cada una causaba efectos adversos en los ancianos, esta idea de conocer como las Teorías de las Mutaciones, la cual supone que durante el tiempo evolutivo hay una generación constante de mutaciones deletéreas que solo se expresan mas allá de cierta edad .La selección natural generalmente favorece la eliminación de genes deletéreos, pero si su fuerza se debilita por la edad y porque se generan continuamente mutaciones frescas, se produce un balance mutación / selección ( para mutaciones dominantes)<sup>26,30,31</sup>

Las Teorías no programadas sugieren una desventaja evolutiva cero del envejecimiento, en donde coincide con Darwin que el proceso de evolución es incremental, ocurrido por los cambios minúsculos.

Una consecuencia obvia de este proceso de evolución, es que debe ser capaz de seleccionar entre pequeñas desventajas y ventajas, por lo tanto, si una especie tenía una ventaja evolutiva incluso minúscula de vivir más tiempo que cualquiera especie en particular, habría evolucionado a una vida mas larga. Por lo tanto, en cualquier especie determinada el envejecimiento o cualquiera otro rasgo limitante de la vida útil debe causar efectivamente una desventaja neta cero<sup>15, 27</sup>.

En 1957 Williams <sup>15,17,27,28</sup> noto que uno de los problemas que presentaba lo propuesto por Medaward, es que la fuerza de evolución no cayó a cero lo suficientemente rápido para explicar el envejecimiento observado, es decir la esperanza de vida de la mayoría de los organismos parecía ser mucho más corta de lo que podría justificarse con el análisis anterior, que muestra que el beneficio

residual de la supervivencia y la reproducción no sería cero hasta la edad en la que el 100% de las especies muriera de causas extremas<sup>15</sup>. Además, el envejecimiento gradual en muchos organismos causo obviamente efectos negativos significativos sobre la supervivencia y la aptitud reproductiva mucho más jóvenes que la muerte perse<sup>17, 26</sup>.

Williams sugiero la idea generalmente aceptada de que el envejecimiento tenía que transmitir de alguna manera una ventaja evolutiva que compensara el beneficio residual de Medawar<sup>15, 24,27</sup>

Además, sugirió que un rasgo beneficioso podría estar vinculado a un rasgo adverso de tal manera que será imposible que el proceso de evolución rompiera el vínculo y produjera un diseño que tuviera el beneficio sin el efecto adverso, a lo que llamo Teoría de la Pleiotropía Antagonista<sup>17</sup>. Esta propone que algunos genes tienen más de un efecto (pleiotropía) y que algunos efectos podrían beneficiar la supervivencia temprana, pero causar daño más adelante en la vida (antagonismo). En esencia, estos genes escapan a la fuerza de selección natural al ofrecer la compensación de una ventaja de supervivencia temprana en la vida al costo del daño a una edad avanzada<sup>15, 24, 30,31</sup>.

Dentro de estas teorías basadas en daños y acumulaciones aparece Kirkwood en 1997, con la teoría del Soma Desechable, proponiendo la idea de que los organismos tienen recursos limitados que deben distribuirse entre el mantenimiento y la reproducción. La incapacidad de asignar todos los recursos (energía) al mantenimiento hace que la protección sea menos del 100% eficiente, llevando a la acumulación de daños<sup>24, 26, 28, 29,30</sup>

Es decir que el organismo somático se mantiene efectivamente solo para el éxito reproductivo, luego es desechable, por lo tanto, el mantenimiento somático tiene un costo<sup>2</sup>.

Esta teoría explica porque vivimos durante sobre un cierto tiempo, pero no postula la causa del envejecimiento, mientras que la Teoría de la Pleitropia antagonista dice que los genes pueden ser seleccionados para efectos beneficiosos en la vida temprana y sin embargo tienen efectos deletéreos no seleccionados con edad contribuyendo así directamente a la senescencia<sup>6</sup>.

Las teorías no programadas apoyan firmemente que las muchas manifestaciones del envejecimiento son funcionalmente independientes entre si y que por lo tanto generalmente no hay ningún factor común tratable implicado en causar diferentes manifestaciones del envejecimiento<sup>24</sup>.

Dentro de las Teorías no Programadas encontramos:

**3.1.1. Teoría de la acumulación de mutaciones:** Medaward 1952<sup>32</sup> supone que durante el tiempo evolutivo hay una generación constante de mutaciones deletéreas que solo se expresan más allá de cierta edad. La selección natural generalmente favorece la eliminación de genes deletéreos, pero si su fuerza se debilita por la edad y porque se generan constantemente mutaciones frescas, se produce un desbalance selección / mutación<sup>30</sup>. La idea de Medaward dice que debía haber una relación entre lo interno y lo externo. Es decir, el beneficio evolutivo de superar las propias limitaciones internas disminuye en relación a la importancia relativa de las causas externas<sup>17</sup>. Además advierte que el beneficio evolutivo de vivir y reproducirse más tiempo disminuyo a cero en algunas especies específicas de edad<sup>17</sup>

Medaward propone que las mutaciones que tienen efectos deletéreos tardíos, están sujetos a una selección negativa mucho más débil que las mutaciones equivalentes con efectos tempranos específicos de la edad, por lo que la selección podría actuar para retrasar el inicio de tales genes a edades a las que estarían efectivamente fuera del alcance de la selección, siendo la senescencia vista como la acumulación de estas mutaciones<sup>14</sup>.

Esta teoría no indica que el envejecimiento es en función de la especie, es decir que el envejecimiento no está programado<sup>26</sup>.

**3.1.2. Teoría de la pleitropía antagonista :** En 1957 William introdujo la Teoría de la pleitropía antagonista, en la que propone que existe un vínculo inquebrantable o perfectamente rígido entre algunos rasgos individualmente beneficiosos y el supuesto rasgo adverso del envejecimiento<sup>17</sup>, es decir que estos rasgos transmiten beneficios en primera instancia, pero luego efectos negativos o no beneficioso en edades tardías, ayudados por la disminución de la fuerza de selección con la edad<sup>33</sup>, es decir, sugiere que las fuerzas de la declinación de la selección natural es en función de la edad.

Ciertos alelos podrían ser seleccionados y las mutaciones podrían acumularse en los genomas a lo largo de los escalones evolutivos, si estos alelos o mutaciones muestran efectos beneficiosos o neutros sobre las aptitudes en la vida temprana, pero son perjudiciales en la vida posterior cuando la selección es ineficiente para eliminarlos<sup>26</sup>.

En consecuencia, esta teoría se basa en dos hipótesis, la primera supone que un gen particular puede tener un efecto no solo en una característica sino que en varios rasgos de un organismo (pleitropía) la segunda hipótesis es que estos efectos pleitrotópicos puede afectar la aptitud individual de manera antagonista<sup>34</sup>.

Esta teoría sostiene que la declinación es causada por las mutaciones deletéreas de la línea germinal de acción tardía, que se acumulan debido a la disminución relacionada con la edad en la fuerza de selección natural<sup>32</sup>.

Un ejemplo que explica esta teoría es un alto nivel de testosterona, lo que es bueno en primera instancia ya que aumenta la reproducción, pero más tarde podría aumentar la probabilidad de cáncer de próstata<sup>30</sup>

**3.1.3. Teoría del soma desechable:** Kirkwood (1977), propone la idea de que los organismos tienen recursos limitados que deben distribuirse entre el mantenimiento y la reproducción. La incapacidad de asignar todos los recursos al mantenimiento hacen que la protección sea menos del 100% eficiente, lo que lleva a la acumulación de daños<sup>26</sup>, es decir, el organismo se ocupa de optimizar la asignación de recursos entre mantenimiento por un lado y otros procesos como reproducción y crecimiento por otro<sup>30</sup>.

Esta teoría sugiere que los organismos en general se adaptaran a gastar recursos en la optimización de la reproducción, comercializando esto a expensas del mantenimiento del soma, incluso si se dispone de energía adicional, se utilizara para optimizar la reproducción en vez de aumentar la vida útil<sup>29</sup>.

Un organismo podría suspender el mantenimiento y sufrir envejecimiento en la etapa última debido a que utiliza todos sus recursos en la reproducción más vigorosa o en las actividades de supervivencia en la vida temprana. El beneficio de la vida temprana compensaría la disminución de la desventaja de la vida tardía<sup>8</sup>, es decir, cuánto más gasta un animal en el mantenimiento corporal, menos puede gastar en reproducción y viceversa.

En conclusión esta teoría sugiere que el envejecimiento resulta de la acumulación progresiva de daño molecular y celular, como consecuencia directa de las limitaciones evolucionadas en los ajustes genéticos de las funciones de mantenimiento y reparación<sup>34</sup>.

**3.1.4. Teoría de los radicales libres :** Fue formulada por primera vez en 1956 por Harman<sup>2,35</sup> que planteó la Hipótesis de un único proceso en común, el cual es modificable por factores genéticos y ambientales, en el que la acumulación de radicales de oxígeno endógenos, generados en las células podría ser responsable del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos<sup>2,6,18,31,36,37</sup>, es decir, esta teoría postula que la disminución progresiva de las funciones fisiológicas es el

resultado de la acumulación de daño inducido por especies reactivas de oxígeno ( ROS) <sup>5,31,38</sup> .

Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que reaccionan de forma destructiva con las moléculas orgánicas .Las especies reactivas de oxígeno (ROS) es el radical libre más abundante encontrado en los seres humanos, ocurren como subproducto del metabolismo normal y de fuentes externas<sup>31</sup> .

Todos los organismos viven en un ambiente que contiene especies reactivas de oxígeno, la respiración mitocondrial ( la producción de energía de todos los eucariotas), genera especies reactivas de oxígeno por filtración intermedia de la cadena de transporte de electrones<sup>2</sup>, ya que esta transfiere un electrón por separado mediante la ayuda de la enzima súper oxido dismutasa, a un punto en el que el oxígeno se reduce por un electrón y se produce un radical de anion de super oxido ( precursor de ROS)<sup>38</sup>. El daño celular causado por la acción de los radicales libres se define como estrés oxidativo. Es el grado de daño oxidativo infringido en una celular el determinante si sobrevivirá, quedara disfuncional o morirá<sup>38</sup>. Las reacciones perjudiciales de los radicales libres causan anomalías en los lípidos, proteínas y ADN<sup>18, 38, 39, 40,41</sup> .

Además esta teoría se divide en dos hipótesis<sup>2, 6,31</sup>, la primera postula que las mutaciones en el ADN mitocondrial aceleran el daño de los radicales libres introduciendo componente enzimáticos alterados en la cadena transportadora de electrones. El transporte de electrones defectuoso da como resultado una fuga de radicales libres y, en última instancia, una mutación de ADN mitocondrial y una producción de oxidantes celulares exacerbada. Este círculo “viciosos” de la producción de mutaciones y oxidantes puede conducir a fallas celulares orgánicas y senescencia, la otra teoría sostiene que los radicales libres causan el envejecimiento debido a la acumulación de proteínas oxidadas en la célula<sup>2, 6, 31,41</sup> . La reducción dependiente de la edad en la capacidad de degradación de las

proteínas oxidadas puede ser responsable de la acumulación de moléculas dañadas y disfuncionales en la célula<sup>2, 6, 31</sup>.

El aumento del estrés oxidativo relacionado con la edad parece ser una consecuencia del desequilibrio entre la producción de radicales libres y la defensas antioxidantes con una mayor producción de los primeros <sup>2</sup>.

**3.1.5. Teoría del desgaste:** Esta teoría propone que cada organismo está compuesto de partes irremplazables y que la acumulación de daños de sus partes vitales llevaría a la muerte de la célula, tejidos, órganos y finalmente todo el cuerpo<sup>42</sup>, es decir, que las células y tejidos tienen partes vitales que se van desgastando, por enfermedades, radiación, sustancias tóxicas, alimentos y otros daños y que dan como resultado el envejecimiento<sup>18</sup>. Ya que la capacidad de reparación de ADN se correlaciona positivamente con la longevidad de las diferentes especies<sup>42</sup>.

Básicamente compara el envejecimiento del cuerpo humano con las maquinarias que luego de un tiempo de uso, se descomponen (envejecimiento)

**3.1.6. Teoría de la tasa de vida:** Esta teoría supone que el gasto de energía es inversamente proporcional a la vida útil, ya que la vida útil es más corta cuando el gasto de energía es mayor y viceversa ( envejecimiento), es decir, cuanto mayor sea la tasa de metabolismo basal de oxígeno de un organismo, menor será su duración<sup>18, 37</sup>.

**3.1.7. Teoría de la Reticulación :** Esta Teoría fue propuesta por Bjorsten en 1942, propone que la acumulación de proteínas reticuladas daña las células y los tejidos, ralentizando los procesos corporales resultando en el envejecimiento<sup>37</sup>.

**3.1.8. Teoría de la Hiperfunción:** Esta teoría propone que desarrollo continuo y la hiperactividad de los genes en la edad reproductiva causan hipertrofia que resulta

en el envejecimiento. Esta teoría propone que el daño molecular no tiene efecto sobre el envejecimiento, incluso si se acumulara representa un factor secundario, es decir que la hiperfunción y la hipertrofia causan el daño no al revés. Postula que las patologías que conducen a la senescencia se deben a la hiperactividad genética en lugar de daño ruptura y / o fracaso y por lo tanto el envejecimiento se considera una creciente masa de patologías con diferentes causas<sup>26, 37</sup>.

**3.1.9. Teoría de la oxidación-inflamación:** Mantiene que la base del envejecimiento es el estrés oxidativo (mayores cantidades de oxidantes que de defensas antioxidantes que neutralicen el exceso de los primeros) crónico que experimentan todas las células del organismo, pero que afecta de forma relevante a las de los sistemas homeostáticos como el nervioso, el endocrino y el inmunitario. Por ello la homeostasis se deteriora y hay más posibilidades de enfermar y morir. Además, como la inflamación y la oxidación comparten mecanismos moleculares, al avanzar la edad hay también un estrés inflamatorio (mayores compuestos pro inflamatorios que antiinflamatorios). En este contexto, las células del sistema inmunitario, las cuales producen compuestos oxidantes e inflamatorios para poder llevar a cabo su función de defensa frente a infecciones y cánceres, si no se encuentran bien reguladas pueden generar un círculo vicioso de oxidación-inflamación que acelere la velocidad de envejecimiento<sup>22</sup>.

**3.1.10. Teoría error y catástrofe:** Esta Teoría propuesta por Orgel en 1963 y modificada por el mismo en el año 1970<sup>5</sup> postula que los procedimientos que incluyen la replicación del ADN, la transcripción del gen para producir ARN mitocondrial y la traducción del mensaje son necesarios para producir las proteínas, por lo que si hay algún error en cualquiera de estos procedimientos, los genes, ARN mitocondrial y las proteínas se producirán de manera incorrecta<sup>37</sup>, es decir que con la edad surgen errores en los mecanismos de síntesis de proteínas, si alguna de las proteínas que se sintetizó posee algún error, cuando forme parte de la maquinaria para sintetizar nuevas proteínas causaría incluso más errores en la próxima generación de proteínas y así sucesivamente, hasta



llegar a la pérdida catastrófica de la homeostasis celular , lo que conduce a la posterior muerte celular<sup>5</sup>. Estos errores pueden que no sean reparados en su totalidad por el sistema de reparación, ya que los errores igual pueden generarse y acumularse en el también<sup>37</sup>.

### **3.2. Teorías Programadas**

Desde 1962, los teóricos han propuestos formalmente una serie de ajustes más generales a la teoría de la mecánica evolutiva en respuesta a las distintas discrepancias observadas en el envejecimiento. Todos proponen que los beneficios / costos más amplios y más difusos, además de la supervivencia individual con los beneficios / costos reproductivos pueden influir en el proceso evolutivo y que puede haber una compensación entre la ventaja individual y el beneficio no individual .Las teorías del envejecimiento programada modernas se basan en una u otras de estas teorías<sup>15</sup>.

Las Teorías modernas del envejecimiento programadas, coinciden en que existe una edad específica en la que la necesidad evolutiva de sobrevivir y reproducirse disminuye a cero, pero afirman que más allá de esa edad existe una desventaja evolutiva neta de una mayor supervivencia y reproducción. La fuerza de la evolución es hacia el desarrollo de una vida útil óptima particular porque una vida útil que es demasiado corta o demasiado larga crea un costo evolutivo<sup>25, 27</sup>. . Esta teoría implica que el envejecimiento sigue un calendario biológico, tal vez una continuación de la que regula el crecimiento y desarrollo, esta regularización va a depender de los cambios en la expresión de los genes, que afectan al sistema responsable de la mantención, reparación y defensa<sup>5</sup>.

Una función de reloj determina la edad nominal genéticamente determinada en la que debe ocurrir la senescencia para una especie en particular. La detección de condiciones internas o externas que afectan la vida útil óptima permite el ajuste de

la duración de la vida útil para adaptarse a las condiciones locales o temporales<sup>17,25</sup>.

El envejecimiento programado se refiere a la idea de que los seres humanos y la mayoría de los otros organismos complejos poseen mecanismos biológicos que limitan intencionalmente su vida interna determinada más allá de una determinada edad específica de la especie y que estos mecanismos son adaptaciones en que evolucionaron porque el envejecimiento por sí crea una ventaja evolutiva, de acuerdo con este concepto estos programas de senescencia son responsables en última instancia de la mayoría de las enfermedades y afecciones relacionadas con la edad<sup>24</sup>

Estas teorías sostienen que un beneficio no individual puede compensar las desventajas individuales y causar la evolución de una característica de diseño del organismo que produce un beneficio más amplio incluso si también produce cierto grado de desventaja individual<sup>28</sup>.

Las teorías programadas se basan en la idea de que existe una fuerza evolutiva hacia el logro y no superar una esperanza de vida óptima específica de la especie y por lo tanto explicar las variaciones de la vida útil. Por otro lado, las teorías no programadas se basan en la idea de que hay una fuerza evolutiva hacia el logro de una esperanza de vida mínima específica de la especie y que no hay desventaja evolutiva en vivir demasiado tiempo<sup>24</sup>.

Otro concepto que proponen las Teorías no programadas es la mecánica evolutiva del no beneficio individual, con el fin de que un beneficio más amplio para la supervivencia de los grupos, parentescos, o la propagación de los genes o del proceso de evolución en sí, podría compensar en algún grado la desventaja individual y dar lugar a la evolución y retención de un rasgo individualmente adverso como es el envejecimiento en los mamíferos<sup>27</sup>.

Los conceptos de vinculación también apoyan las Teorías de beneficio no individuales proporcionando un medio para evitar que un rasgo individualmente adverso sea seleccionado durante el tiempo suficiente para obtener el beneficio a largo plazo, es decir, no requieren una vinculación perfecta (permanente) sino solo que exista un vínculo suficiente para proteger un rasgo individualmente contrario de ser seleccionado antes de que se obtenga el beneficio individual<sup>15, 27,28</sup>.

Los teóricos observaron que varios comportamientos animales presumiblemente evolucionados y heredados como el altruismo animal también favorecieron a las poblaciones a expensas de los individuos, esto condujo a las Teorías de los beneficios de la población o de beneficios difusos, que incluyen, Selección de Grupo Pequeño, Selección de Parentesco, Selección de Población Aislada, Selección Orientada a los Genes y Teorías de la Evolutividad<sup>15, 24, 27,28</sup>.

Dentro de las Teorías Programadas encontramos :

**3.2.1. Teoría del telómero:** Los telómeros son secuencias repetitivas no codificante de ADN ubicados en todos los cromosomas de las células eucariontes<sup>43</sup> son sintetizados por la telomerasa, una enzima de ribonucleo proteína de transcriptasa inversa que mantiene la longitud de los cromosomas. La secuencia de telómeros estabiliza los extremos cromosómicos uniéndose a proteínas que impiden que sean reconocidas como roturas de doble cadena por enzimas de reparación<sup>2, 43,44</sup>. Debido a la naturaleza lineal de ADN eucariótico y la síntesis unidireccional del ADN polimerasa las células somáticas humanas normales son incapaces de replicar su ADN por completo. También se cree que los telómeros son degradados activamente por una exo nucleasas desconocidas. Estos procesos junto con la acción del estrés oxidativo dan lugar al acortamiento progresivo de los telómeros<sup>43, 44</sup>. Para compensar estos diversos procesos<sup>43</sup> la telomerasa puede actuar y restablecer la longitud los telómeros. En muchos tipos de células humanas, lo niveles de telomerasa (o de acción sobre los telómeros) son limitantes, y en los seres humanos los telómeros se acortan a lo largo de la

vida. El grado de acortamiento es aproximadamente proporcional al riesgo de enfermedades comunes del envejecimiento así como riesgo de mortalidad<sup>44</sup>.

Esta pequeña cantidad de ADN que se pierde en cada división, en cada extremo del cromosoma da como resultado telómeros cada vez más cortos y estructuras de telómeros alteradas, que eventualmente conducen al cese de la proliferación celular<sup>2</sup>.

Los telómeros disfuncionales pueden interpretarse como roturas de ADN, que pueden conducir a uniones no homologas y pueden desencadenar senescencia o apoptosis a través de la vía p53<sup>43</sup>.

La proteína p53 (proteína supresora de tumores), es un regulador clave de las respuestas de control celular cuando se producen crisis en el genoma. Entre las funciones principales de la p53 encontramos detención del ciclo celular transitorio, apoptosis o senescencia replicativa y la replicación inducida por la pérdida de telómeros, que tipo de respuesta activa la p53 va a depender de la célula en particular que se está afectando o del tipo y gravedad de estrés al que se está sometiendo<sup>6</sup>.

La Teoría de la senescencia celular del envejecimiento se formulo en 1965 cuando se describió la senescencia celular como el proceso que ocurría en las células humanas normales en cultivo y se caracterizaba por un número limitado de divisiones celulares este límite en la capacidad de replicación se produce después de un numero característico de divisiones celulares y resulta en células detenidas<sup>2,6</sup>, es decir, a lo largo de las divisiones celulares se conduce a un desgaste de los extremos cromosómicos.

Muchas células humanas, tales como fibroblastos tienen telómerasas muy pequeñas o no detectables. Tales células, sufren un acortamiento progresivo de los telómeros, cuando los telómeros se vuelven críticamente cortos o suficientes

dañados los telómeros desprotegidos establecen forma de señalización de daño del ADN, esto provoca que las células se conviertan en células senescentes<sup>44</sup>.

Las células Cancerosas, Germinales y Madres expresan telomerasa a niveles suficientes por lo que mantienen una longitud estable de telómeros y tienen una capacidad de replicación ilimitada<sup>37, 43</sup>. Por lo tanto las células inmortales tienen en general una longitud estable de telómeros y las células mortales tienen telómeros que se acortan con cada división celular, es decir, existe una directa relación entre la presencia de telomerasa, la estabilidad cromosómica y la mortalidad de las células.

El acortamiento de los telómeros y la pérdida de las funciones en las células somáticas normales han sido implicados como un potencial reloj molecular que desencadena la senescencia celular<sup>2</sup>.

**3.2.2. Teoría Inmunológica:** El sistema inmunológico es una compleja red de células que se comunican entre sí ya sea, directamente o a través de una variedad de mediadores solubles, para lograr una defensa completa del organismo ante el ataque de cualquier antígeno o sustancia extraña<sup>45, 46</sup>. La respuesta del sistema inmune se ha dividido en dos, por una parte está el sistema inmune innato y por otra el sistema adaptativo<sup>45,46</sup>.

El sistema inmune innato, está presente en todas las especies multicelulares, es la primera línea de defensa que se desencadena ante un agente extraño y puede reaccionar en cosa de segundos. A su vez comprende tanto barreras anatómicas y bioquímicas, como la respuesta inespecífica mediada principalmente por monocitos, macrófago, neutrófilos, células natural killer y células dendríticas. La acción de estas células consiste en la eliminación del agresor por medio de la absorción (fagocitosis) de los invasores o matándolos extracelularmente y con un mayor nivel de moléculas pro inflamatorias, lo que promoverá aun mas esta acción. Estas reacciones pueden ser dañinas para el huésped, por lo que se debe

regular por medio de la apoptosis de las células participantes o por células antiinflamatorias<sup>45, 46</sup>.

La respuesta inmune innata influye sobre la respuesta inmune adaptativa de muchas maneras, debido a que la mayoría de las células fagocíticas son también las células presentadoras de antígeno, las cuales activan al sistema inmune adaptativo, y por otra parte las células que se producen en la inmunidad innata impulsan el tipo y duración de la respuesta adaptativa.

Las respuestas del sistema inmune adaptativa son altamente específicas y desarrollan memoria, las células que participan en este sistema son principalmente las células T y B. Las células T son las responsables de la respuesta inmune celular, estas se pueden dividir en células T CD8 (citotóxicas) y en células T CD4 (auxiliares). Las células B son las responsables de la respuesta humoral, la que produce anticuerpos altamente específicos contra antígenos extraños.

Por otra parte el sistema inmunológico puede influir sobre otros sistemas fisiológicos tales como el sistema nervioso central y periférico, el sistema endocrino y viceversa.

Los efectos del sistema inmune sobre el sistema nervioso están regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Esta interacción y regulación mutua entre los diversos sistemas fisiológicos y sistema inmunológico controlan un adecuado funcionamiento y evitan su desequilibrio. Sin embargo, con el envejecimiento hay una desregulación general de esta fina red de sistemas fisiológicos corporales, acelerando a su vez el proceso del envejecimiento y contribuyendo a la disminución de la longevidad. Por lo tanto, la respuesta inmune es capaz, a través de diversas vías, de influir en la homeostasis del organismo. Con el envejecimiento este sistema inmune se puede ver afectado, este afecta tanto a la respuesta inmune innata como a la adaptativa<sup>46</sup>.

En relación con la respuesta innata y el envejecimiento, existe una disminución en la primera línea de defensa contra patógenos, ya que las barreras cutáneas y mucosas sufren alteraciones funcionales y estructurales, debido a que hay una disminución en las células de Langerhans, producción de sebo, sudor y aplanamiento de las uniones dermo epiteliales<sup>45</sup>.

En relación con las células que participan en este proceso, las células dendríticas, sufren una disminución en el reconocimiento de patógenos, hay un aumento de natural killer, pero estas son menos funcionales, los neutrófilos presentan una disminución a la sobrevivencia ante estímulos y una disminución en su capacidad fagocítica y en reacción a los macrófagos estos tiene una disminución en la producción de citoquinas y por ende en la activación de las células T<sup>45</sup>.

Así como el sistema inmune innato sufre alteración, el sistema inmune adaptativo también se ve afectado. En relación con las células B se ven tres alteraciones; hay una disminución en las células B naive, lo que conduce a una capacidad deteriorada para la respuesta a nuevos antígenos, hay una reducción en la capacidad de expansión clonal de las células B de memorias que se relacionan con un nivel inferior de anticuerpos circulante después del contacto con un antígeno previamente conocido y hay anticuerpos funcionalmente deteriorados con afinidades menores y disminución en las capacidades opsonizantes<sup>45</sup>.

Los cambios más importantes dentro de la inmunidad adaptativas son los relacionados con las células T, debido a que el número de células T disminuye con la edad, y al igual que en las células B, esta disminución afecta más al subconjunto naive, y a su vez el envejecimiento también produce una disminución de los receptores TCR, en las células no dañadas CD4 y en las células de memorias CD8. Esto puede producir una mayor susceptibilidad a nuevas infecciones, menor respuesta a las vacunas y una respuesta más pobre ante antígenos previamente expuestos<sup>46</sup>.

Por todos estos cambios en la inmunidad innata y adaptativa en el envejecimiento, se favorece el desarrollo de un estado inflamatorio (inflamación-envejecimiento) crónico de bajo grado, que se caracteriza por un aumento de los niveles de citoquinas circulantes y mediadores pro inflamatorios. Este estado está implicado en la patogénesis de muchas enfermedades relacionadas con la edad como son la aterosclerosis, diabetes y enfermedades neurodegenerativas. Por otra, se disminuyen las respuestas eficaces a nuevas infecciones, cánceres y lesiones de tejidos endógenos<sup>2, 45,46</sup>.

**3.2.3. Teoría endocrina:** Esta Teoría supone que los cambios que se producen a nivel hormonal son fundamentales para el proceso de envejecimiento<sup>31, 37</sup>, es decir que el envejecimiento está regulado hormonalmente<sup>5</sup>.

Un componente importante de esta Teoría indica que el eje Hipotálamo – Hipófisis Supra renal (HPA) actúa como un regulador primario en las señales de inicio y terminación de cada etapa de la vida<sup>2</sup>, algunos ejemplos de esta regulación serían los cambios hormonales y la menopausia en las mujeres<sup>31</sup>, ya que el HPA controla todos los ajustes fisiológicos dirigidos a la preservación y mantenimiento de la homeostasis interna a pesar de los continuos cambios que se producen en el medio ambiente<sup>2</sup>. La respuesta a estos estímulos ambientales son llevadas a cabo por el hipotálamo, a partir de la información enviadas de diferentes estructuras cerebrales. El hipotálamo por si mismo regula funciones Nerviosas (funciones para simpáticas) Endocrinas (producción y secreción de hormonas) y ciertos comportamientos (estrés, miedo etc.), como respuestas a las señales hipotalámicas, la hipófisis produce y secreta varias hormonas que actúan en la regulación de muchas de las funciones vitales para el organismo<sup>2</sup>

Se ha descrito que el envejecimiento está asociado con una pérdida funcional progresiva de varias funciones y sistemas corporales, incluyendo el eje hipotálamo-hipofisario. Esta disminución progresiva de la función se desarrolla gradualmente en la deficiencia endocrina, que está potencialmente implicada en la



senescencia humana. Por ejemplo, los niveles de hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), la TSH y las hormonas tiroideas disminuyen progresivamente con La edad en adultos<sup>47</sup>

La disfunción del eje HPA que se observa durante el envejecimiento parece estar causada por una disminución en la inhibición de la retroalimentación negativa de los niveles de glucocorticoides sobre la actividad del eje HPA (la exposición crónica a altos niveles de glucocorticoides puede ser perjudicial para la salud humana y predisponer a la persona a trastornos neurológicos, psiquiátricos, cardiovasculares, metabólicos e inmunes),.Este mecanismo de retroalimentación, regulado por los receptores glucocorticoides y mineral corticoides en el hipocampo, el hipotálamo y la glándula pituitaria, constituye el mecanismo de control más importante que modula el eje HPA y su respuesta al estrés<sup>47</sup>, es decir, que con el envejecimiento y en respuesta al estrés crónico, no solo los mecanismo de retroalimentación se ven alterados, sino que también los glucocorticoides se vuelven tóxicos a las células neurales, lo que perturba el control de la retroalimentación y el ciclo hormonal<sup>2</sup> .

Con la edad se produce una disminución marcada de la secreción de la hormona del crecimiento (GH), lo que da lugar a una disminución de los niveles del factor IGF-1, lo que se asocia con varias enfermedades de deterioro funcional como por ejemplo (sarcopenia, osteoporosis etc.)<sup>31</sup>

**3.2.4 Teoría del Daño al ADN Somático :** Se basa en que el daño que causan los radicales libres en el ADN, no se puede reparar por completo, lo que se expresaría en genes reducidos o en la muerte celular, lo que interferiría en el funcionamiento de los tejidos en el tiempo, de modo que así se produciría la progresión del envejecimiento<sup>37</sup> , es decir que las mutaciones genéticas ocurren y se acumulan, ya que las polimerasas del ADN y otros mecanismos de reparación no pueden corregir los defectos tan rápido como aparentemente se producen<sup>18</sup> .

Esta Teoría parte de la base que la capacidad de reparar daño del ADN es directamente proporcional a la vida útil de las especies y la capacidad de reparación se ve afectada en las células normales debido a la progresión del envejecimiento<sup>37</sup>.

Las mutaciones genéticas ocurren y se acumulan con el aumento de la edad, causando que las células se deterioren y funcionen mal. En particular, el daño al ADN mitocondrial puede conducir a la disfunción mitocondrial<sup>18</sup>. Las células privadas de la capacidad de regenerar sus poblaciones mitocondriales, sufrirán una disminución irreversible en su capacidad para sintetizar ATP, con la consiguiente degradación senescente del funcionamiento fisiológico y muerte final<sup>5</sup>.

**3.2.5 Teoría de la longevidad Programada:** Esta teoría nos dice que el envejecimiento es producto de un encendido y apagado secuencial de ciertos genes, lo que define la senescencia como el momento en que se manifiestan los déficit asociados a la edad<sup>18</sup>.

Dentro de las teorías del envejecimiento encontramos la llamada teoría Mitocondrial, en la cual se propone que el envejecimiento es un proceso multifactorial que está influenciado por factores genéticos, y además por factores ambientales como la nutrición y estilos de vida.

Esta teoría propone que la acumulación de daño en las mitocondrias, al ADN mitocondrial y al ARN son los contribuyentes al proceso de envejecimiento<sup>38</sup>.

**3.3 Teoría de las mitocondria:** En 1972 Harman<sup>2</sup> realiza una revisión y extensión de su teoría de los radicales libre, debido a que las mitocondrias fueron identificadas como responsables de la iniciación de la mayoría de las reacciones de radicales libres relacionadas con el proceso de envejecimiento. También

postuló que la duración de la vida estaba determinada por la tasa de daño de los radicales libres sobre las mitocondrias<sup>2, 38,40</sup>

Las mitocondrias son organelos sub celulares autónomos, altamente dinámicos y pleomorfos rodeadas de un sistema de doble membrana. Contiene su propio sistema genético y sofisticada maquinaria enzimática que permite muchos procesos metabólicos distintos. Se encuentra en casi todas las células humanas con excepción de eritrocitos maduros. La función principal de la mitocondria es producir ATP, mediante el proceso de fosforilación oxidativa a través del sistema respiratorio, este sistema se compone de cuatro complejos respiratorios localizados en la membrana interna<sup>2, 38, 39,41</sup>.

Además de la energía, las mitocondrias también generan ROS, la fuga de electrones principalmente de los complejos I y III, conducen a la reducción de un electrón de oxígeno para formar el anión superóxido, que es el precursor de la mayoría de los ROS<sup>39, 40</sup>. Estos bajo condiciones normales, se mantiene a niveles fisiológicos por sistemas endógenos de enzimas anti oxidantes, tales como súper oxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa<sup>40</sup>.

El ADN mitocondrial es un buen blanco para el ataque de los radicales libres debido a que este se encuentra desprotegidos de histonas, intrones o cualquier otra proteína de ADN, además de encontrarse muy cerca del lugar de producción de los radicales libres<sup>5</sup>. Se ha considerado por mucho tiempo que carece del complejo mecanismo de reparación asociado con el ADN nuclear y por lo tanto es mucho más susceptible al daño oxidativo<sup>2,38,40</sup>, es decir que las enzimas de reparación para el ADN dañado no existe en las mitocondrias, ese daño tiene implicancias significativas. El ADN mitocondrial dañado conduce a una disminución de la producción de energía, un aumento en la producción de los radicales libres y la acumulación de moléculas dañinas<sup>31, 37</sup>.

Esta teoría considera que las mutaciones del ADN mitocondrial se acumulan progresivamente en la vida y son directamente responsables de una deficiencia medible en la actividad de la fosforilación oxidativa celular, lo que conduce a una mayor producción de ROS, este genera un aumento de la tasa de daño al ADN mitocondrial seguido de una mutagénesis, provocando el inicio de un “círculo vicioso” donde se produce un aumento exponencial del daño oxidativo y la disfunción, lo que en última instancia termina en la muerte <sup>2</sup>.

Hay ciertos factores que contribuyen al aumento de las incidencias de mutaciones sobre el ADN mitocondrial que incluyen:

- La falta de histonas, ya que se creó que estas reducen el daño del ADN en el núcleo
- Modificación química del ADN mitocondrial, que es causada por agentes intrínsecos de alquilación, ROS, algunas hormonas, sustancia extrínseca, fármacos, quimioterapéuticos, tabaquismo y exposición a la radiación UV<sup>41</sup>
- Proximidad del ADN al sitio de producción de ROS
- Número de sistema de reparación del ADN disponible, que son mucho más limitados en las mitocondrias que en el núcleo<sup>40</sup>.
- 

## **DISCUSIÓN**

Como se mencionó anteriormente en el marco teórico la Teoría de Darwin no fue capaz de dar una explicación plausible para las discrepancias observadas en la

esperanza de vida de las diferentes especies. Es por esto que las Teorías modernas del envejecimiento programado y no programado han modificado la mecánica de Darwin, proponiendo que el beneficio evolutivo de la supervivencia y reproducción disminuyen con la edad, después de alcanzar la madurez reproductiva. Ambas teorías son muy similares, solo difieren en la forma por la cual envejecemos <sup>15,27</sup>.

Durante gran parte del siglo pasado, se pensó ampliamente que el proceso de la evolución estaba dirigido por costos y beneficios individuales y que el deterioro y la muerte asociada con el envejecimiento no proporcionaban ningún beneficio individual en los mamíferos que envejecen, por lo que se hablaba que el envejecimiento estaba dirigido por las Teorías modernas no programadas<sup>17</sup>.

A partir de 1962 <sup>17,24</sup> surgió el concepto de las Teorías modernas programadas, las cuales afirman que más allá de una esperanza de vida específica de la especie, dependiendo de la madurez reproductiva, la vida útil adicional crea una desventaja evolutiva<sup>17</sup>. Por lo que, propone que los organismos tienen un beneficio evolutivo de limitar su vida útil, proporcionando ventajas no individuales. A diferencia de las Teorías no programadas las cuales proponen que cada especie tiene una necesidad evolutiva de sobrevivir y reproducirse en un periodo de tiempo determinado para la especie, y que más allá de esa edad no existe una ventaja ni desventaja evolutiva de la supervivencia y reproducción<sup>25</sup>.

Podemos ver que vivir más tiempo después de que un organismo deja de reproducirse tiene poco valor evolutivo. Por lo tanto, es que ambas Teorías coinciden en que la edad a la que un organismo es capaz de reproducirse por primera vez es el factor más importante para determinar la esperanza de vida necesaria de ese organismo, aunque muchos factores internos y externos afecten la vida útil<sup>17</sup>.

Además ambas teorías coinciden en que la desventaja evolutiva neta del envejecimiento debe ser cero, sin embargo, los defensores del envejecimiento no programado dicen que, más allá de la edad en que el beneficio de supervivencia y reproducción se reduce a cero, no hay una desventaja evolutiva de seguir viviendo. A diferencia de los defensores del envejecimiento programado que afirman que la vida y la reproducción adicional presentan una desventaja evolutiva, por lo que los organismos tienen características beneficiosas que limitan su vida. Por lo tanto, el envejecimiento no programado tiene una fuerza evolutiva para alcanzar la edad en la que el valor de supervivencia y reproducción se reduce a cero y el envejecimiento programado tiene una fuerza evolutiva para alcanzar la edad en la que la reproducción y supervivencia se reduce a cero y otra para no extender la vida. Por consiguiente la diferencia entre las teorías, es que no hay ningún beneficio ni desventaja de tener una vida más larga versus una ligera desventaja de una vida más larga<sup>17</sup>.

Lo propuesto por Medaward<sup>28</sup> fue criticado, ya que se observó que la esperanza de vida de la mayoría de los organismos era más corta de lo que se podía justificar con el análisis que él menciona, donde muestra que el beneficio residual de la supervivencia y reproducción no sería cero, hasta que el cien por ciento de las especies estuviera muerta por causas externas. Además, el envejecimiento gradual en los organismos causó efectos negativos sobre la supervivencia y aptitud reproductiva a edad mucho más jóvenes que la muerte per se. Para las Teorías programadas esto no fue un problema, ya que los efectos evolutivos negativos individuales de tener una vida más larga, son compensados por un beneficio no individual de esta vida más larga<sup>17,28</sup>. Por lo anterior es que los defensores del envejecimiento no programado desarrollaron el concepto de vinculación, comenzando por la Teoría de la pleitropia antagonista propuesta por Williams, donde afirma hay un vínculo rígido entre un rasgo individualmente beneficioso y otro adverso. El o los rasgos beneficiosos vinculados, compensarían los efectos adversos del envejecimiento, permitiendo que las especies lleguen a la edad en que el beneficio de la supervivencia y reproducción se reduce a cero.

Se observo que habían diferencias en la vida útil de especies muy similares, por lo que el envejecimiento programado rechaza la idea de que este vínculo sea totalmente rígido, postulando que existen vínculos entre diferentes rasgos que son causados por mecanismos de herencia biológicas, pero que tiene rigidez variable, es decir, resistencia variable a la fuerza de desvinculación ejercida por el proceso de evolución<sup>17, 28</sup>.

Además de no poder explicar las variaciones de vida observadas en una misma especie, no explican la posibilidad de que una especie pueda conservar la características de algun antepasado que haya tenido una vida larga, por esto es que suponen que los procesos aleatorios no dirigidos, como la acumulación de mutaciones, degradaría la vida útil de cada especie hasta que consideran que esta llega al punto donde ya no hay beneficio<sup>17</sup>.

## **CONCLUSIÓN:**

El envejecimiento es un proceso inherente e inevitable en la vida de las especies, que comienza en el nacimiento y continua durante toda la vida. Su naturaleza multi causal nos obliga a no desechar ninguna de las teorías, ya que muchas son correctas en un aspecto en particular, pero también incompletas en otras áreas.

Por una parte las Teorías no programadas del envejecimiento postulan que el envejecimiento de los organismos resulta de procesos de deterioro natural, como resultado de un disminución en la fuerza de la selección natural, que se produciría por un concepto evolutivo, en el sentido de que la motivación de ese organismo es una esperanza de vida específica para esa especie, pero en donde

no hay ninguna ventaja o desventaja en vivir más allá de esa edad específica. Para las Teorías no programadas el proceso de evolución está dirigido al costo y beneficio individual, es decir, que el rasgo que evoluciona debe beneficiar la capacidad individual de los organismos para poder sobrevivir o reproducirse.

Como contraparte a estas Teorías evolutivas encontramos las Teorías Programadas del envejecimiento en donde el envejecimiento juega un papel adaptativo, la senescencia es intencionalmente causada por mecanismos biológicos para obtener una ventaja evolutiva, en donde el beneficio de la población y no el beneficio individual es el beneficio compensatorio del envejecimiento, es decir, que el envejecimiento evoluciona en beneficio de la especie, siendo esta la ventaja evolutiva de la vida útil limitada ( sería una desventaja evolutiva vivir más allá de la edad de cada especie ). Según estas Teorías, un reloj biológico es el que controla el envejecimiento por medio de los genes, sin embargo, hasta la época no se ha distinguido ningún gen único que controle este proceso, lo que nos lleva al concepto de que el control genético del envejecimiento es multifactorial.

Las Teorías biológicas del envejecimiento programado, nos otorgan una serie de oportunidades no previstas por las Teorías no Programadas, ya que si realmente el envejecimiento está a cargo de un mecanismo biológico y regulado, la interferencia de este funcionamiento podría ser una opción plausible.

Hasta hace unos años el envejecimiento programado se consideraba teóricamente imposible, pero hoy en día, gracias a la investigación y las nuevas tecnologías se ha comprendido de mejor manera la herencia biológica y sus mecanismos, siendo estas Teorías las que se encuentran más vigentes el día de hoy.



El tratamiento de enfermedades asociados a la vejez está empezando a tener un impacto, y es un hecho indiscutible que las sociedades del siglo XXI serán notablemente más viejas.

Aún queda un gran desafío en materia de envejecimiento, que es la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares responsables del deterioro funcional de los adultos mayores, sin olvidar que estos están en constante interacción con los factores sociales, culturales, de estilos de vida y presencia de enfermedades, ya que, el conocimiento de este fenómeno nos permitirá proponer y mejorar las estrategias de intervención en el cuidado de la salud de la población mayor.

Luego de haber expuesto todos los aspectos que conlleva el envejecimiento y sus posibles teorías, nos podemos dar cuenta que hay un amplio acuerdo en que el envejecimiento y la duración de la vida son rasgos o características de diseños de organismos heredables que se han ido determinando en el proceso de evolución. Sin duda, es un tema que aún no está estudiado en su totalidad aún quedan muchas interrogantes al respecto, y no podemos pretender que una sola teoría explique este fenómeno tan complejo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alvarado A, Salazar Á. Análisis del concepto de envejecimiento. Gerokomos. 2014;25(2):57-62
- 2 Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. Clin interv aging. 2007;
- 3 Labat-Robert J, Robert L. Longevity and aging. Mechanisms and perspectives. Pathologie Biologie. 2015; 63(6):272-276.
- 4 García R, Grau L, Lorenzo A. Apuntes sobre el envejecimiento del sistema estomatognatico. Revisión de literatura .Medisur. 2016 Jun ;14(3): 307-312
- 5 Pardo G. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento. Rev Cubana Invest Bioméd. 2003 Mar; 22 (1): 1-8
- 6 Weinert B, Timiras P. Invited Review.Theories of aging. J Appl Physiology. 2003; 95(4):1706-1716.
- 7 Barraza A, Castillo M. El Envejecimiento. [tesis]. La Serena: Universidad Austral de Chile. 2006.14p.
- 8 Perez V, Sierra F. Biología del envejecimiento. Rev méd Chile. 2009 Feb;137 (2): 296-302
- 9 Salech F. Mecanismos del envejecimiento. Medwave. 2009; 9(12).
- 10 Morrison D, Pereira. B. Estudio descriptivo de la situación funcional del adulto mayor de 80 años y más, de las cominas de Independencia y Recoleta, de la zona norte de la Región Metropolitana de Chile, a través de la medida de independencia funcional. "Licenciatura". Santiago : Universidad de Chile ; 2004, 85p
- 11 Sánchez D. Ambiente físico-social y envejecimiento desde la gerontología ambiental y geográfica. Implicaciones socioespeciales en América Latina. Rev. Georg. Norte Gd. 2015 May; (60): 97 - 114
- 12 Donoso E. Descenso de la natalidad en Chile. Rev Chil Obstet Ginecol. 2007; 72(2):73-75
- 13 Servicio Nacional del Adulto Mayor, SENAMA, Gobierno de Chile [internet]. Senama.cl 2017 [ citado 2017 ] Disponible desde: [http:// www.senama.cl](http://www.senama.cl)
- 14 Kirkwood T, Melov S. On the Programmed/Non-Programmed Nature of Ageing within the Life History. Current Biology. 2011 Sep; 21(18):701-707.
- 15 Goldsmith T. An Introduction to Biological Aging Theory. 2nd ed. Elaine Evans; 2014. 5-10 p.

- 16 Meng J, Lv Z, Qiao X, Li X, Li Y, Zhang Y et al. The decay of Redox-stress Response Capacity is a substantive characteristic of aging: Revising the redox theory of aging. *Redox Biology*. 2017; 11:365-374.
- 17 Goldsmith T. Arguments against non-programmed aging theories. *Biochemistry*. 2013 Jun; 78(9):971-978.
- 18 Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging and Dis*. 2010; 1(2): 72-74
- 19 Calvo A, Tartakowsky A, Maffei T. Transformaciones en las estructuras familiares en Chile. Santiago: Ministerio de planificación; 2011.
- 20 Condeza A, Bastías G, Valdivia o, Cheix C, Barrios X, Rojas R et al. Adultos mayores en Chile: descripción de sus necesidades en comunicación en salud preventiva. *Cuad.inf*. 2016;(38):85-104.
- 21 León S, Giacaman R. Realidad y desafíos de la salud bucal de las personas mayores en Chile y el rol de una nueva disciplina: Odontogeriatría. *Revista médica de Chile*. 2016; 144(4):496-502.
- 22 Millan J, Maseda A, Lorenzo L. investigación, desarrollo e innovación en gerontología y geriatría. 1era ed. Coruña: Sociedad Galega de Xerontoloxía e Xeriatría; 2013.
- 23 Aguilar, J. Álvarez, J. Fernández, J. Salguero, D. Pérez-Gallardo, E. Investigación sobre envejecimiento activo y ocupación como fuente de salud y calidad de vida. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2013; 2(1):147-154
- 24 Goldsmith T. Evolution of aging theories: Why modern programmed aging concepts are transforming medical research. *Biochemistry*. 2016; 81(12):1406-1412.
- 25 Goldsmith T. Emerging programmed aging mechanisms and their medical implications. *Medical Hypotheses*. 2016; 86:92-96.
- 26 Gladyshe. V. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging cell*. 2016. p 594-602.
- 27 Goldsmith T. Modern Evolutionary Mechanics Theories and Resolving the Programmed/Non-programmed Aging Controversy. *Biochemistry*. 2014; 79(10):1290-1299.
- 28 Goldsmith T. On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry*. 2012; 77(7):729-732.

- 29 Trindade L, Aigaki T, Peixoto A, Balduino A, Mânica da Cruz I, Heddle J. A novel classification system for evolutionary aging theories. *Frontiers in Genetics*. 2013; 4.
- 30 Kowald A, Kirkwood T. Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging Cell*. 2016; 15(6):986-998.
- 31 Lipsky M, King M. Biological theories of aging. *elsevier*. 2015; 61(11):460-466.
- 32 Moorad J, Promislow D. A Theory of Age-Dependent Mutation and Senescence. *Genetics*. 2008; 179(4):2061-2073.
- 33 Werfel J, Ingber D, Bar-Yam Y. Theory and associated phenomenology for intrinsic mortality arising from natural selection. *Plos One*. 2017;12(3): 1-12
- 34 Ljubuncic P, Reznick A. The Evolutionary Theories of Aging Revisited – A Mini-Review. *Gerontology*. 2009;55(2):205-216.
- 35 Rocha, L. La vejez en movimiento. Un enfoque integral. 1era ed. Buenos Aires: editorial Dunken; 2013. 88p
- 36 Speakman J, Selman C. The free-radical damage theory: Accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan. *BioEssays*. 2011;33(4):255-259.
- 37 Choon D, Geun S. Agind. *Korean J Audiol*. 2013; (17):39-44
- 38 Ivanova D, Yankova T. The Free Radical Theory of Aging In Search of a Strategy for Increasing Life Span. *Folia Medica*. 2013;55(1).
- 39 Bratic A, Larsson N. The role of mitochondria in aging. *Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123(3):951-957.
- 40 Cedikova. M, Piyule. P, Kripnerova. M, Markova. M, Kuncova. J. Multiples Roles of Mitochondria in Aging Processes. *Physiol Res*. 2016; 65(5):519-531.
- 41 Birch-Machin M, Bowman A. Oxidative stress and ageing. *British Journal of Dermatology*. 2016; 175(2):26-29.
- 42 Quintero. M, Perea C, Padilla. C, Rojas. I, Rodríguez. S, Goytisoló. I. Capacidad funcional y calidad de vida en los ancianos con degeneración macular y baja visión. *Rev. Cubana Oft*. 2014; 27(3):332-349.
- 43 Rodriguez-Brenes, I. and Peskin, C. (2010). Quantitative theory of telomere length regulation and cellular senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(12), pp.5387-5392.

- 44 Blackburn, E., Epel, E. and Lin, J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2016; 350(6265), 1193-1198.
- 45 Castelo-Branco, C. Soveral, I. The immune system and aging: a review. *Ginecol Endocrinol*. 2013; 30(1):16-22.
- 46 Fulop, T. Witkowski, J. Pawelec, G. Alan, C. Larbi, A. On the Immunological Theory of Aging. *Aging*. 2014; 29:163-176.
- 47 Vitale, G. Salvioli, S. Franceschi, C. Oxidative stress and the aging endocrine system. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2013;9(4):228-240.