

# ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

## INTRODUCCION

Con el avance de la medicina y la mejoría de la calidad de vida, se está produciendo un aumento progresivo del grupo de personas mayores en nuestra sociedad. La mayoría de ellos son personas con muchas potencialidades por desarrollar, a los cuales nuestra sociedad tiende a desestimar por el solo hecho de haber llegado a cierta edad cronológica. De hecho, se sabe que de todos los adultos mayores, el 60 - 70% son personas independientes, el 30% se clasifica como frágiles o en riesgo, y sólo un 3% son adultos mayores postrados o inválidos.

A medida que sobrepasamos los 65 años aumenta progresivamente la probabilidad que en los próximos años aparezca una limitación en la funcionalidad. Por ello es tan importante el papel de la geriatría en tratar de prevenir o minimizar esta pérdida de independencia para las actividades de la vida diaria, muy especialmente en relación a los adultos mayores más frágiles.

Antes de discutir las características del proceso de envejecimiento, y las principales teorías para aplicarlo, es importante distinguir entre envejecimiento fisiológico y las enfermedades relacionadas al envejecimiento.

A medida que envejecemos ocurren dos fenómenos paralelos, una declinación fisiológica normal y un aumento en la prevalencia de ciertas enfermedades. Aunque estos procesos se influyen entre sí, existe una declinación fisiológica que es independiente del desarrollo de enfermedades.

Hay varias entidades patológicas que son mucho más frecuentes en el adulto mayor, y que antes se pensaba que eran propias del envejecimiento, pero en la actualidad se sabe que son enfermedades. Este es el caso de la osteoporosis, Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, cataratas y otros. Afortunadamente, muchas de estas entidades pueden prevenirse o manejarse de modo que no determinen tan tempranamente discapacidad.

Sólo los cambios que están presentes en todos los individuos que envejecen, y que aumentan en magnitud con la edad, representan envejecimiento per se.

### **Definición de envejecimiento**

El envejecimiento es un *proceso* continuo, universal e irreversible que determina una *pérdida progresiva de la capacidad de adaptación*. En los individuos mayores sanos, muchas funciones fisiológicas se mantienen normales en un estado basal, pero al ser sometidos a estrés se revela la pérdida de reserva funcional.

## Características del envejecimiento

- Universal: Propio de todos los seres vivos.
- Irreversible: A diferencia de las enfermedades, no puede detenerse ni revertirse.
- Heterogéneo e individual: Cada especie tiene una velocidad característica de envejecimiento, pero la velocidad de declinación funcional varía enormemente de sujeto a sujeto, y de órgano a órgano dentro de la misma persona.
- Deletéreo: Lleva a una progresiva pérdida de función. Se diferencia del proceso de crecimiento y desarrollo en que la finalidad de éste es alcanzar una madurez en la función.
- Intrínseco: No debido a factores ambientales modificables. En los últimos 2000 años se ha observado un aumento progresivo en la expectativa de vida de la población, pero la máxima sobrevivencia del ser humano se manifiesta fija alrededor de los 118 años. A medida que se ha logrado prevenir y tratar mejor las enfermedades, y se han mejorado los factores ambientales, la curva de sobrevivencia se ha hecho más rectangular. Se observa que una mayoría de la población logra vivir hasta edades muy avanzadas con buena salud, y muere generalmente alrededor de los 80 años.

## TEORIAS DEL ENVEJECIMIENTO

Se han propuesto muchas teorías para explicar el proceso de envejecimiento, Goldstein (1) y colaboradores las han revisado extensamente y finalmente las han dividido en dos grandes categorías: Las que afirman que el proceso de envejecimiento sería el resultado de la suma de alteraciones que ocurren en forma aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo (*teorías estocásticas*), y las que suponen que el envejecimiento estaría predeterminado (*teorías no estocásticas*).

**I. TEORIAS ESTOCASTICAS:** Envejecimiento como consecuencia de alteraciones que ocurren en forma *aleatoria* y se acumulan a lo largo del tiempo.

- A. Teoría del error catastrófico
- B. Teoría del entrecruzamiento
- C. Teoría del desgaste
- D. Teoría de los radicales libres (envejecimiento como producto del metabolismo oxidativo).

**II. TEORIAS NO ESTOCASTICAS:** El envejecimiento estaría predeterminado.

- A. Teoría del marcapasos

## B. Teoría genética

### I. **TEORIAS ESTOCASTICAS**

#### 1. **Teoría del error catastrófico:** Orgel, 1963 (poca evidencia científica lo apoya).

Esta teoría propone que con el paso del tiempo se produciría una acumulación de errores en la síntesis proteica, que en último término determinaría daño en la función celular.

Se sabe que se producen errores en los procesos de transcripción y translación durante la síntesis de proteínas, pero no hay evidencias científicas de que estos errores se acumulen en el tiempo (en contra de esta teoría está la observación de que no cambia la secuencia de aminoácidos en las proteínas de animales viejos respecto de los jóvenes, no aumenta la cantidad de tRNA defectuoso con la edad, etc).

#### 2. **Teoría del entrecruzamiento:**

Esta teoría postula que ocurrirían enlaces o entrecruzamientos entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, lo que determinaría envejecimiento y el desarrollo de enfermedades dependientes de la edad.

Esta teoría no explica todos los fenómenos relacionados al envejecimiento, pero sí algunos. Se sabe que el desarrollo de "cataratas" es secundario a que las proteínas del cristalino sufren glicosilación y comienzan a entrecruzarse entre ellas, lo que lleva a opacificación progresiva de éste. También se ha observado entrecruzamiento de las fibras de colágeno entre ellas, pero su significado clínico no es del todo claro.

#### 3. **Teoría del desgaste:**

Esta teoría propone que cada organismo estaría compuesto de partes irremplazables, y que la acumulación de daño en sus partes vitales llevaría a la muerte de las células, tejidos, órganos y finalmente del organismo. La capacidad de reparación del ADN se correlaciona positivamente con la longevidad de las diferentes especies. Estudios animales no han demostrado una declinación en la capacidad de reparación de ADN en los animales que envejecen. Faltan aún más estudios para saber si realmente se acumula daño en el ADN con el envejecimiento.

#### 4. **Teoría de los radicales libres:** Denham Harman, 1956.

Esta es una de las teorías más populares. Propone que el envejecimiento sería el resultado de una inadecuada protección contra el daño producido en los tejidos por los radicales libres.

Vivimos en una atmósfera oxigenada, y por lo tanto oxidante. El oxígeno ambiental promueve el metabolismo celular, produciendo energía a través de la cadena respiratoria (enzimas mitocondriales). Como la utilización y manejo del O<sub>2</sub> no es perfecta, se producen radicales libres, entre ellos el radical superóxido. Los radicales libres son moléculas inestables y altamente reactivas con uno o más electrones no apareados, que producen daño a su alrededor a través de reacciones oxidativas. Se cree que este tipo de daño podría causar alteraciones en los cromosomas y en ciertas macromoléculas como colágeno, elastina, mucopolisacáridos, lípidos, etc. La lipofuscina, llamada también "pigmento del envejecimiento", corresponde a la acumulación de organelos oxidados.

Se ha encontrado una buena correlación entre los niveles celulares de superóxido dismutasa (enzima de acción antioxidante) y la longevidad de diferentes primates.

Además, estudios en ratas sometidas a restricción calórica han mostrado un aumento en la longevidad de éstas, lo que se cree es debido a una menor producción de radicales libres.(8) Pero, por otro lado, no hay estudios que hayan demostrado que animales sometidos a dietas ricas en antioxidantes logren aumentar su sobrevida.

Desgraciadamente, faltan más estudios para lograr comprender más a fondo el rol de los radicales libres en el proceso de envejecimiento.

Lo que sí es claro, es el importante papel que juega el daño producido por la liberación de radicales libres en ciertas patologías relacionadas con el envejecimiento, tales como las enfermedades cardiovasculares, cáncer, cataratas, Enfermedad de Alzheimer, y otras. Según la evidencia con la que contamos hasta el momento, si logramos disminuir la generación de radicales libres o neutralizamos su daño, lograríamos disminuir estas enfermedades. Entonces, seríamos capaces de prevenir una muerte precoz por estas patologías.

Lo que no es claro, es si logrando disminuir el daño por radicales libres, lograremos aumentar la longevidad.

## II. **TEORIAS NO ESTOCASTICAS** (Genéticas y del desarrollo)

Estas teorías proponen que el envejecimiento sería la continuación del proceso de desarrollo y diferenciación, y correspondería a la última etapa dentro de una secuencia de eventos codificados en el genoma.

Hasta el momento no existe evidencia en el hombre de la existencia de un *gen* único que determine el envejecimiento, pero a partir de la Progeria (síndrome de envejecimiento prematuro), se puede extrapolar la importancia de la herencia en el proceso de envejecimiento.

### 1. **Teoría del marcapasos:** (Poco probable)

Los sistemas inmune y neuroendocrino serían "marcadores" intrínsecos del envejecimiento. Su involución está genéticamente determinada para ocurrir en momentos específicos de la vida.

El timo jugaría un rol fundamental en el envejecimiento, ya que al alterarse la función de los linfocitos T, disminuye la inmunidad y aumenta, entre otros, la frecuencia de cánceres. "Reloj del envejecimiento", según Burnet, 1970.

### 2. **Teoría genética:**

Es claro que el factor genético es un importante determinante del proceso de envejecimiento, aunque no se conocen exactamente los mecanismos involucrados.

#### **Evidencias del control genético de la longevidad:** (2)

- Existen patrones de longevidad específicos para cada especie animal.
- Existe una mucho mejor correlación en la sobrevivencia entre gemelos monocigotos, que entre hermanos.
- La sobrevivencia de los padres se correlaciona con la de sus hijos.
- La relación peso cerebral / peso corporal x metabolismo basal x temperatura corporal, mantiene una relación lineal con la longevidad en los vertebrados.
- En los dos síndromes de envejecimiento prematuro (S. de Werner y Progeria), en los cuales los niños mueren de enfermedades relacionadas al envejecimiento, hay una alteración genética autosómica hereditaria.

A nivel celular es conocido el fenómeno de la APOPTOSIS, o muerte celular programada.

En el hombre, células de piel fibroblastos obtenidas de recién nacido se pueden dividir 60 veces, células de adultos viejos se dividen 45 veces, y las células de sujetos con Síndrome de Werner se dividen 30 veces solamente. Hasta la fecha se conocen 4 grupos de genes en los cromosomas 1 y 4, que dan información sobre *cese* de la división celular (genes inhibidores).

Se sabe también que existen *oncogenes estimuladores* del crecimiento, los cuales al activarse determinan división celular infinita, lo que resulta en una célula inmortal (cancerosa).

En conclusión, existe fuerte evidencia de un control genético del proceso de envejecimiento, tanto a nivel celular como del organismo en su totalidad.

Faltan más estudios que analicen la correlación entre este control genético y los factores ambientales.

### **Entonces, ¿por qué envejecemos?:**

No existe una teoría sobre envejecimiento que pueda explicarlo todo.

Probablemente envejecer sea la consecuencia de una serie de factores, intrínsecos y extrínsecos, que interactúan sobre el organismo a lo largo del tiempo, y determinan finalmente un debilitamiento de la homeostasis que culmina con la muerte.

### Factores determinantes:

#### **GENESIS MULTIFACTORIAL**

<b><i>Factores intrínsecos</i></b> genética (barrera biológica)	+	<b><i>Factores extrínsecos</i></b> - Ambientales (tabaco, contaminantes). - Estilo de vida (sedentarismo, dieta) - Enf. asociadas (ATE, DM, etc.)
- Longevidad = entre = especies		
- Similar edad y causa muerte entre gemelos monocigotos		
- Longevidad familiar		
- Mayor sobrevivencia en sexo femenino		
- Sindr. Hutchinson - Gilford (Progeria).		

El proceso de envejecimiento sería el resultado de la interacción entre las toxas que atacan al organismo, y los mecanismos de defensa, todo esto en un individuo con su carga genética determinada.

## CONCLUSION

1. Aún falta mucho por comprender acerca del proceso de envejecimiento. Estamos lejos de encontrar la "fórmula de la eterna juventud".

Teóricamente, la prolongación de la vida tendría un *máximo* determinado por la longevidad de cada especie. El objetivo sería igualar la expectativa de vida con la máxima sobrevida. ***"El secreto de como prolongar la vida está en el arte de aprender como no acortarla"***.

2. Si bien es cierto, el envejecimiento es un proceso universal, no ocurre en forma uniforme en los diferentes individuos de una misma especie, ni tampoco en los distintos órganos de una misma persona. Es característicamente heterogéneo.
3. En la práctica, lo que realmente importa es la ***edad funcional*** de la persona, y no su edad cronológica.

Es ésta la que va a indicar su capacidad de autovalencia para las actividades del diario vivir.

***"Más importante que añadir más años a la vida, es dar más vida a los años"***.