

ASPECTOS MÉDICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Amador Schüller Pérez

Rector Honorario de la Universidad Complutense de Madrid

Vicepresidente de la Real Academia Española de Medicina

CONCEPTO Y ORIGEN DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso lento, progresivo e inevitable caracterizado por disminución paulatina de la actividad fisiológica y de la capacidad de adaptación al entorno, acumulándose exponencialmente los procesos patológicos de edad dependientes. Se admite una forma global, y otra parcial de envejecimiento, esto es, la que predomina en algún sector del organismo. Existe una disarmonía evolutiva, de la que son ejemplos la involución del timo y la disminución y pérdida de la función ovárica en la menopausia.

¿La VEJEZ es en sí misma una enfermedad?, y: ¿Desde cuando se es viejo?. Terencio, en *las comedias*, señaló que la ancianidad es una enfermedad. La esperanza de vida, aumenta de forma incesante, especialmente así ha sido en los dos últimos siglos. En los s. XVIII y XIX, era de 45 a 48 años en el hombre, y de 50 a 52 para la mujer. Luis XIV era viejo a los 47 años. Actualmente es de 73 a 75 en el varón y de 80 para la mujer, lo que implica consecuencias clínico-sanitarias y socio-políticas. En EE.UU., existen 1/25.000 sujetos que tienen 100 años, si bien ninguno ha rebasado la edad de 120 (Strehler, 1975) que avala la existencia de una barrera biológica relacionada con la muerte celular programada o apoptosis.

Las causas del envejecimiento pueden ser *individuales*, y peristásicas o *ambientales*. Entre las primeras cabe considerar: la genética, el sexo, la edad, los hábitos y los antecedentes morbosos que se van acumulando. Entre las segundas: los agentes físicos, como radiaciones diversas, rayos X; los agentes químicos (tóxicos, tabaco, alcohol, drogas, polución, venenos industriales), y los agentes vivos, como son las infecciones.

La susceptibilidad genética se fundamenta en la diferente longevidad de cada especie animal (Sacher, 1977) (Jazwinski, 1996), en la existencia de familias de longevos, en la correlación de la esperanza de vida entre padres e hijos. Todos los animales poseen un diseño genético que dirige y controla el proceso proliferativo celular y que transcurre desde la fecundación del óvulo hasta la adolescencia y posteriormente, y agotado el crecimiento, persiste con variaciones en la época adulta y que se mantiene con mayor o menor intensidad hasta la senescencia.

También en cierto modo, apoya la base genética de la vejez la reducida esperanza de vida, con vejez prematura y acelerada de los afectados por cromosopatías y alteraciones genotípicas, como la ataxia telangiectasia, fibrosis quística, anemia de Fanconi, ataxia de Friedreich, glucogenosis tipo I, deficiencia de glucosa-6-P deshidrogenasa, distrofias musculares, progeria o síndrome de Hutchinson-Gilford, o el síndrome de Werner.

¿Por qué se envejece? Existen dos grandes tesis: La del embotamiento neurohormonal entre el sistema nervioso, sistema endocrino y los diversos sistemas orgánicos, y la tesis molecular celular, con alteración en la expresión de la información genética almacenada.

Se nace con un diseño genético (Goldstein, 1975), y unos sistemas DNA y RNA (del que depende la síntesis de enzimas, proteínas) etc., y la replicación celular tisular, que puede quebrarse por una mutación en el DNA (Goldstetn, 1989), y cuya ubicación parece encontrarse en las estructuras suprarreguladoras del sistema nervioso central y neuroendocrino. Hay tres tipos de capacidad replicativa: a) El *continuo*, propio del sistema gastrointestinal, hematopoyético, dérmico y espermatogonias. b) Un sistema *intermitente*, que poseen las células hepáticas, renales, óseas, fibroblastos neuroglia, endotelio, que disminuye con la edad (trombofilia senil). c) Un tipo de *replicación nula*, propio de neuronas con disminución de la plasticidad neuronal, y disminución de la síntesis de neurotransmisores, y un tipo *variable*, como siguen la célula beta pancreática y las de la hipófisis anterior. Con este propósito, se han realizado estudios experimentales, en varias especies y en diversos tipos celulares, en fetos y en jóvenes y adultos (Goldstein 1978) y se ha visto, en general, una relación inversa entre la edad y la capacidad replicativa. El mecanismo difiere: 1) Por alterada respuesta celular a hormonas y factores de crecimiento (Roth, 1982). 2) Por disminución de la capacidad de unión de los receptores (Lee, 1982), a las LDL, al NO, etc. 3) Alteraciones postreceptor en seniles, por disminución de la transcripción o de la traslación de proteínas. 4) Alteración o pérdida senil de información genética desde el DNA a los ribosomas.

Otra posibilidad o tesis, es la conocida como teoría de los errores radicales libres de O₂, que alteran membranas y macromoléculas que impiden la replicación, dándose una alteración de la DNA polimerasa en el senior y unas mutaciones génicas. Los genes controlan la replicación celular y la capacidad reparativa tisular del DNA (Friedberg, 1984).

En este sentido, no terminan de despejarse ciertas incógnitas. ¿Existen genes que propician la vejez? ¿Hay núcleos, citoplasmas, polipéptidos que glicosados inhiben la replicación celular?

Existen proteínas que frenan la replicación, como la estatina (proteína de 57 kDa) y la ciclina (proteína de 37 kDa) que la activan. En condiciones normales, hay un equilibrio estatina/ciclina que se rompe en la senilidad.

Por otra parte, se da la presencia de polipéptidos glicosados que se constituyen en neoantígenos que son destruidos por los macrófagos (Goldstein, 1989).

En cuanto a la biología molecular del senior, cabe señalar los procesos inhibitorios básicos de la biología molecular, a nivel de los genes que podrían detener el desarrollo en fases G1 y G2 (Yanishewsky, 1974), o alterar el DNA mitocondria (Ivy, 1984), alterando el metabolismo energético y originando granulos lipofuscinófilos y vacuolización autofágica; se trata de un DNA alterado estructuralmente (DNA_{acc} o DNA circulares cerrados covalentemente) extracromosómicos. Hay alteraciones del DNA propias del senior, como son amplificaciones, alteraciones cualitativas, metilaciones, etc.

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DEL ENVEJECIMIENTO

La característica o problema clínico fundamental del anciano radica en que ningún órgano o sistema escapa a la vejez (Partdge, 1993) (Schock, 1977). Cabe señalar, en este sentido, que a los 70 años, declina el 90% de la conducción nerviosa, el 80% del metabolismo basal y del agua celular, el 70% del índice cardíaco y de la filtración glomerular y el 5% de la capacidad vital.

En la piel, se presentan, entre otras: la gerodermia, caracterizada por senescencia celular fibroblástica, disminución del agua y de la sustancia fundamental conectiva, alteración de la red elástica, presencia de arrugas dérmicas, sequedad y aspereza, canicie y calvicie (sometidas al influjo genético). Desde el punto de vista patológico: eczema seborreico, intertrigo, dermatofitosis, liquen, prurito senil, púrpura senil de Bateman, síndrome seco, tumores benignos y malignos.

El sistema gastrointestinal presenta frecuentemente: xerostomia, ageusia, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico, hipoquilia o aquilia, estreñimiento y disquezia. Por parte del hígado, se registra una disminución de la capacidad detoxicante para el alcohol y drogas. En el aparato respiratorio: Disminución del olfato, de la elasticidad torácica y pulmonar, enfisema senil, bronconeumopatía crónica.

El sistema cardiovascular, por su parte, sufre: Una progresiva disminución de la reserva funcional cardíaca; disminución de la capacidad reactiva del seno carotideo a la hipotensión arterial; afectación del músculo liso vascular y modificación de la tensión arterial: alteración de la bomba del sodio y de la respuesta del músculo liso vascular calcio dependiente; disminución de la relajación endotelio dependiente del músculo liso vascular, por disminución del sistema de síntesis del NO endotelial. La edad produce alteración del colágeno y de la elástica vascular lo que con la disminuida relajación favorece la hipertensión arterial. Patología vascular senil propia de arterosclerosis.

En el riñón, con la edad disminuye el número de nefronas, la tasa del filtrado glomerular y la de reabsorción tubular. En los aspectos patológicos, se presentan, nefrosclerosis, hipertrofia y tumores de próstata, incontinencia vesical, infecciones urinarias y nefrotoxicidad por fármacos.

El sistema osteoarticular, frecuentemente se altera en la vejez: Osteopenia y osteoporosis, traumatismos y fracturas. Casi habitual artrosis del esqueleto axial y de articulaciones periféricas, reumatoide senil. Síndromes afines, polimialgia, síndrome de Sjögren.

El sistema hematopoyético senil se caracteriza por una disminuida replicación en sus series medulares con anemia, leucopenia y trombopenia. Los linfocitos disminuyen en número, lo que da lugar a susceptibilidad y vulnerabilidad para las infecciones y disminución de la vigilancia inmunológica, por lo que son frecuentes ciertos tumores, mieloma, leucemia linfocítica crónica y diversos carcinomas.

El sistema nervioso del senior presenta alteraciones estructurales y bioquímico-funcionales e igualmente en sus sectores central, periférico y autonómico. En el aspecto estructural macroscópico, disminución del volumen del cerebro, el 2% cada 10 años, pasados los cincuenta, disminución de su peso, el 10-15% a los 80 años, según Brody, una pérdida neuronal de 100.000/día, y disminución del tamaño de la neurona, del 10 al 30% (Hang, 1984) (Terry, 1987).

Desde el punto de vista microscópico, se experimenta una atrofia neuronal, neuronas con gránulos lipo fucsínófilos (glicoproteínas), degeneración neuronal, disminuida plasticidad, es decir; reducida formación dendrítica, degeneración neurofibrilar, formación de ovillos «tangles», placas de amiloide, anticuerpos proteína Tau, etc.

Se registran, por otra parte, alteraciones bioquímico-funcionales, caracterizadas por disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la distribución vascular regional; disminución del flujo sanguíneo cerebral y de la utilización de glucosa, más acentuada en la corteza que en los núcleos grises centrales y en el centro oval; disminución de neurotransmisores (Meunier y Shvaloff, 1992) y de su liberación (Mora Teruel, 1993); disminución de receptores; disminución del sistema colinérgico de proyección cortical. Canibalismo de colina a expensas de la fosfatidilcolina de las membranas. Disminuida síntesis y liberación de NORA. Alteración cuantitativa y cualitativa de los receptores alfa y beta adrenérgicos, pérdida de adaptación de los receptores y de la protema G. Alteración del sistema dopaminérgico en el sistema nigro-estriado. Disminución de dopamina en las estructuras límbicas (sistema de la hidroxilasa) y disminución de receptores dopamínicos D1 y D2 Y de la capacidad del sistema serotoninérgico con alteraciones del humor y del ánimo; existen además alteraciones tróficas degenerativas del hipotálamo y por ello reducida capacidad para el control de la temperatura, alteraciones hidroiónicas y metabólicas.

Las consecuencias clínicas de lo anteriormente citado son síndromes neurológicos y psiquiátricos. Entre los síntomas neurológicos, cabe citar: reducción lenta pero progresiva de la capacidad motora, movimientos cada vez más lentos, marcha a pequeños pasos, alteración de la coordinación espino-cerebelosa en la estática y en la dinámica, con frecuentes caídas, progresiva atrofia muscular y tendencia al sedentarismo. En lo psiquiátrico, tendencia a la depresión senil y al aislamiento. En la esfera patológica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Jacob-Creutzfeld, demencias seniles, alteraciones vasculares cerebrales, síndromes extrapiramidales (enfermedad de Parkinson, etc.).

Por otra parte, resulta de gran interés el estudio del sistema endocrino en la vejez. El hipotálamo sufre no raras alteraciones. En él se centran los núcleos del apetito y la saciedad, del sueño, de la termorregulación, del control metabólico, hidrocarbonados, grasas y masa grasa adiposa (interacción) leptina Neuropéptido y metabolismo hidrosalino núcleos para la liberación de hormonas (FSH, LH, TSH, ACTH, GRH, ADH) y otros para el control y equilibrio de los sistemas nerviosos autónomos (simpático y parasimpático) y con ellos primordiales sistemas de retroactivación (Feedback).

Resulta evidente en el anciano, por otra parte, la progresiva pérdida de la capacidad suprarreguladora hipotalámica, y cuyas consecuencias más notorias son las alteraciones del apetito, del sueño, de la regulación tensional.

Por parte de la *hipófisis*, es evidente la disminución de su tamaño, especialmente de su lóbulo anterior, con disminución de la secreción de GH, que puede intervenir, si mantiene niveles algo superiores a lo normal en relación con la edad, en una activación de los condrocitos, factor permisivo para IgF I y II (Tresguerres, 1992). La vejez conlleva asimismo una disminución de la síntesis de somatomedina, modulador anabolizante de la GH (Lang, 1987), reducida secreción de ACTH, lo que puede crear dificultades en situaciones de estrés, mientras persisten de forma aceptable las secreciones de FSH y LH. Hay una hiposecreción posthipofisaria de ADH lo que conlleva disminución de la capacidad de concentrar la orina.

A nivel del *tiroides* se manifiestan, como consecuencia de la ligera disminución de la secreción de hormona tireotropa: alteraciones estructurales, tales como fibrosis, disminuida celularidad y del tamaño de la glándula. En la vejez, acostumbramos a objetivar dos desviaciones fisiopatológicas: a) El *hipotiroidismo* senil (4% de frecuencia), con una forma florida sencilla de diagnosticar y otra forma subclínica de diagnóstico a veces difícil. b) El *hipertiroidismo* senil con bocio difuso (raro) o bien multinodular. No infrecuente es la tiroiditis de Hashimoto. El cáncer de tiroides disminuye en frecuencia a partir de los 65 años (Blackman, 1989).

Las glándulas paratiroides, se encuentran ligeramente aumentadas en el anciano y aún más en la mujer que en el hombre (Blackman, 1989). Su excesiva, a veces, secreción, activa los osteoclastos, lo que contribuye a la osteopenia senil.

Ofrece igualmente gran interés la modificación de las cápsulas suprarrenales, que presentan disminuido grosor de las capas corticales, con reducida secreción de dihidroepiandrosterona (DHEA) y de DHEA sulfato y de los andrógenos suprarrenales, manteniéndose mejor la secreción de cortisol.

Las glándulas sexuales sufren asimismo los efectos de la vejez. En la mujer, en la menopausia, se produce una abrupta caída de la secreción hormonal ovárica. En el hombre es evidente la disminución del volumen y peso del testículo a los 80 años de edad, con disminución de la libido, de la erección y de la eyaculación (de forma variable).

En cuanto a las *repercusiones sociales* de la senectud, éstas son trascendentes, ya que en España, en el año 1994 existían más de 6 millones de pensionistas. Se admiten repercusiones individuales psicológicas, así como otras socio-económicas, y sociopolíticas. Psicológicamente, el anciano con frecuencia padece de aislamiento, de soledad; han perdido, en muchos casos, a sus seres queridos y amigos, aprecian por autovaloración la disminución de sus capacidades, con pérdida en gran medida (del sentido de la vida) lo que condiciona la depresión involutiva, lo que se asocia a veces a incremento de religiosidad y misticismo. Es cierto que, como dijera Víctor Hugo (*Los Miserables*, III, 5, 3), el anciano tiene tanta necesidad de afectos como del sol.

Por otra parte, no cabe duda que las consecuencias socio-económicas son importantes, ya que normalmente se experimenta una disminución del poder adquisitivo de sus pensiones, lo que conduce a nostalgias y preocupaciones para su futuro. Entre las consecuencias de tipo sociopolíticas de la senectud, la marginación es una de las primordiales, tanto de tipo social como profesional. Con cierta frecuencia el anciano es «conducido» a asilos, residencias etc., lejos de la atención de familiares, y en situación profesional de «jubilado» con progresiva pérdida de sus vinculaciones profesionales, universitarias y académicas o/y artísticas. La vejez con sus alteraciones exige una mayor atención clínico-sanitaria, por enfermedades cardiovasculares, del aparato locomotor, neuropsíquicas etc., lo que supone una «carga» importante para la Sociedad y para el Estado.

LA PREVENCIÓN DEL ENVEJECIMIENTO

La *prevención* del envejecimiento es tan trascendente para el individuo, la sociedad y las poblaciones, como difícil de conseguir. Meta deseada pero objetivo sólo parcialmente obtenido, bien es verdad que en los últimos decenios, en el curso del siglo XX, ha aumentado considerablemente la esperanza de vida.

La actual situación es consecuencia de la mejoría de las condiciones y hábitos de vida, mas higiénica, menos sedentaria, dieta alimenticia mas racional, control y profilaxis de infecciones, terapéutica más eficaz en muchas de éstas, estudio de factores de riesgo y su modificación o/y corrección, entre otros.

Se han ensayado múltiples drogas para detener el envejecimiento, empresa nada fácil. Algunas con actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa con el fin de compensar la pérdida de neuronas colinérgicas (como el Cognex y el Aricept), otras actuando sobre los receptores AMPA como las Ampakinas, para mejorar o preservar la memoria, ciertos anti-inflamatorios no esteroideos para impedir el daño inflamatorio neuronal, fármacos bloqueantes de los canales del Calcio o que bloquean la formación de beta-amiloide, utilización de factores de crecimiento del sistema nervioso, algunas hormonas, como la Premarina con actividad propia de una hormona femenina y con la pretensión de prolongar la supervivencia neuronal. Quizás los antioxidantes, como ha demostrado comportarse la Vitamina E, en su capacidad de protección frente a los radicales libres y las drogas capaces de disminuir la tasa sanguínea del Colesterol, especialmente aquellas eficaces para disminuir la concentración de la Apo E 4, con efecto neurotóxico, sean las que verdaderamente son útiles con este fin preventivo (Marx J., 1996).

Los ensayos bien diversos y múltiples de frenar el envejecimiento mediante tipos distintos de transplantes de células hoy por hoy no han dado el resultado apetecido.

Y por último, si la prevención de la vejez es bien escasa en resultados, aún es menor la terapéutica de la misma. En este sentido, hay que reconocer finalmente que sólo el tratamiento de algunas de sus complicaciones cardiovasculares, respiratorias, osteoarticulares, dérmicas, etc., ofrecen actualmente algunas perspectivas.

BIBLIOGRAFÍA

- BLACKMAN, M.R. (1989): *Aging. En Endocrinology*: LESLIE, S.; J.J. GROOT (eds). 2, 3, 143, 2348-2360.
- BRODY, H. (1955): «Organization of the cerebral cortex. A study of aging in cerebral cortex». *J. Comp. Neurol*, 102, 511-516.
- FRIEDBERG, E.C. (1984): *DNA repair*. N. York. W.H. FREEMAN Co.
- GOLDSTEIN, S. (1989): «Cellular Senescence». *En Endocrinology*: Ed. De Groot. Saunders. 2ª ed., 3, 2525-549.
- GOLDSTEIN, S.; NIEWIAROWSKI, S.; SINGAL, D.R. (1975): «Pathological implications of cell aging in vitro». *Fed Proc*, 34: 56-63.
- GOLDSTEIN, S. (1978): «Human genetic disorders which feature accelerated aging». *En Schneider (ed): The genetic of aging*. N. York. Plenum Press, 171, 224.
- HANG, H. (1984): *Macroscopic and microscopic morphometry of the human brain and cortex*. *Brain Pathology*: 1, 123-149.
- JAZWINNSKI, S.M. (1996): «Longevity genes and aging». *Science*, 273, 54-59.
- LANG, I.; SCHERNTHANS, G.; PITTSCHNAUN, R. et al. (1987): «Effects of sex and age on growth hormone response to GHRH in healthy individuals». *J. Clin. Invest*, 65, 535-540.
- LEE, H.C.; PAZ, M.A.; GALLOP, R.M. (1982): «Low density lipoprotein receptor binding in aging human diploid fibroblasts in culture». *J. Biol. Chem*, 257, 8912-8918.
- MARX, J. (1996): «Searching for drugs that combat Alzheimer». *Science*, 273, 50-53.
- MEUNIER, J.M.; SHVALOFF, A. (1992): *Neurotransmitters*. Masson, Paris.
- MORA, T. (1992): «Envejecimiento. Fisiología» (J.F. TRESGUERRES, ed.) *Interamericana*, 1191-1197.
- PARTRIDGE, L.; BARTON, N.H. (1993): «Optimality, mutation and the evolution of aging». *Nature*, 362, 305-311.
- ROTH, G.S.; HESS, G.D. (1982): «Changes in the mechanisms of hormones and neurotransmitter action during aging. Current status of the receptor and postreceptor alterations». *Mech. Aging Dev*, 20, 175.
- SHOCK, M.W. (1977): «System integration. In Finch CE. Hayflick (eds.). Handbook of the Biology of aging. N. York». *Van Nostrand Reinhold*, 639-665.
- STREHLER, S.L. (1975): «Implications of aging research for society». *Fed. Proc*, 34,5.
- TERRY, R.D.; DE TERESA, H.; HANSEN, S.A. (1987): «Neocortical cell count in normal human adult aging». *Ann. Neurol*, 21, 530-539.
- YANISHEWASKI, R.; MENDELSON, M.L.; MAYALL, B.H.; CHISTOFALO, V.S. (1974): «Proliferative capacity and DNA content of aging human diploid cell in culture. A cytophotometric and autoradiographic analysis». *J. Cell. Physiol*, 84, 165-170.