



## Envejecimiento

A nuestro entender la mejor definición de envejecimiento pertenece a Ollari quien dice que "El envejecimiento es un proceso natural de duración variable, homogéneo para cada especie, sobre el que influyen numerosos factores condicionantes, algunos propios del individuo (genéticos) y otros ambientales o circunstanciales. Este proceso es dependiente 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".

El envejecimiento, su origen, su transcurrir y sus secuelas es un tema que nos preocupa a todos.

Hay demasiados dilemas abiertos y demasiados interrogantes sin respuesta que sólo implican nuevos desafíos que abren nuevos interrogantes. ¿Por qué la célula comienza a declinar? ¿Por qué la célula deja de reproducirse? ¿Por qué el tejido deja de madurar? ¿El organismo elige su muerte? ¿La muerte de los sistemas orgánicos es externa? ¿El envejecimiento y la muerte celular que este acarrea es un suicidio programado o un homicidio medioambiental?

Trataremos de abordarlo desde la perspectiva multidimensional excediendo lo solamente PNIE para abarcar cuestiones culturales, filosóficas y de género.

### Perspectiva histórico-cultural

La vejez es un tema que afecta a todas las culturas desde la historia de la humanidad y a cada hombre en particular desde el inicio de la cultura. Es decir, un tema que nos afecta a todos y cada uno: el interminable dilema de cómo vivir las edades de la vida. Como dice el filósofo contemporáneo Julián Marías: *"El hombre ha sabido siempre que es temporal; temporal en varios sentidos: en que está en el tiempo, en que está dentro del tiempo, en que tiene un tiempo limitado, a lo largo de su vida... Hay dos formas de tiempo que hay que distinguir: hay el tiempo histórico y el tiempo personal, el tiempo biográfico, diríamos."*

La historia, según Marías, transcurre en diferentes épocas, cada una de las cuales representa una forma de vida en un nivel histórico y hay además – dentro de cada época – una articulación en diversas generaciones. Y la vida también es continua desde el nacimiento hasta la muerte, pero está articulada, "articulada en edades". Y eso ha sido evidente siempre.

Desde las culturas más antiguas se ha reconocido la pluralidad de edades y se ha tratado, en cierto modo, de definir las. Para esto, siempre ha predominado el punto de vista biológico. Se ha visto el problema de



la edad como un problema de desarrollo biológico en diferentes fases, desde el nacimiento hasta la vejez y finalmente la muerte. La niñez, es conceptualizada como un desarrollo epigenético de identidad y autonomía, la juventud definida por el poder, la energía, las pasiones y los impulsos, la madurez, como la etapa más larga, en la cual se logra la estabilidad, la plenitud, el triunfo o el fracaso, los logros, la completud. Y finalmente, la vejez, era asociada a la declinación y al deterioro. Es el psicólogo Milton Erickson, al describir sus crisis epigenéticas de desarrollo, quien asocia claramente vejez con mantenimiento de la madurez y adquisición de sabiduría y la describe como la época de complejización de interacción social..

Si volvemos a Marias entenderemos que esta visión biológica o psicofísica es insuficiente e inadecuada. El mismo refiere que la vida humana, además de una cronobiología, tiene una estructura dramática. “*La vida es lo que hacemos y lo que nos pasa*”, parafraseando a Ortega y Gasset. Se trata por tanto de un concepto que no es biológico, que no tiene que ver ni con la fortaleza, ni con el deterioro: es el argumento. La vida humana tiene argumento, tiene una estructura proyectiva.

Dentro de sus conceptos la vejez es la última etapa proyectiva. Llega luego de la plenitud de la madurez y llega aplazada..Y llega con deterioro, también aplazado y no completo, según muchos pensadores contemporáneos. El ideal es llegar a edades muy avanzadas en bastante buen estado psicofísico, con un repertorio bastante grande de posibilidades, capaces por tanto de proyectos y de planes por venir.

Decimos siempre que en la vejez no se cierran capítulos, se recapitula.

## **Perpectiva médico-biológica**

El envejecimiento incluye todos los cambios intrínsecos, progresivos graduales y deletéreos que experimentan el organismo en función del tiempo transcurrido, los que se inician con la concepción y finalizan con la muerte. Si bien clásicamente se conceptualiza que los mismos se incrementan al finalizar la etapa reproductiva luego de la madurez, cada célula y cada tejido pasa en forma permanente por etapas de crecimiento, maduración, diferenciación, replicación y muerte. Es interesante destacar que sólo las especies superiores viven mucho más tiempo allá de su función reproductora, por lo cual sus órganos envejecientes, no experimentan cambios parejos, ni previsibles, ni tampoco determinados genéticamente en forma completa.

Al referirnos a los cambios biológicos del envejecimiento debemos mencionar (siguiendo a Illa) una involución caracterizada por la disminución del número de células activas, alteraciones moleculares, celulares y tisulares que afectan a todo el organismo, repitiendo que su progresión nunca es de carácter uniforme.



A **nivel celular** se pueden evidenciar, macroscópicamente, una disminución en el volumen de numerosos tejidos, y microscópicamente el retardo en la diferenciación y el crecimiento celular consecuente con el descenso en el número total de células. Además existe una disminución en la concentración de agua intracelular, que dificulta los procesos homeostáticos de la misma.

A **nivel tisular** varios factores convergen en el envejecimiento de los distintos tejidos:

- Factores genéticos: alteraciones de los cromosomas y de las divisiones celulares
- Factores metabólicos: síntesis de proteínas anormales, toxicidad por radicales libres
- Factores inmunológicos: reducción de la capacidad inmunológica humoral y celular
- Factores de riesgo sobregregados: tabaco, alcohol, hipercolesterolemias, obesidad, diabetes, patología cardiovascular, etc.
- Factores vasculares: arterioesclerosis, con disfunción sobre la microcirculación
- Factores hormonales
- Factores accidentales: patologías sistémicas, intervenciones quirúrgicas (concomitantemente a una disminución del potencial natural de reparación tisular)

A **nivel sistémico** se dan los cambios más notorios que se objetivan en variaciones conformacionales y funcionales de todo los sistemas orgánicos, con especial repercusión en el sistema PNIE .

Entre los cambios sistémicos detallamos:

- Reducción del metabolismo cerebral regional espontáneo o inducido por diferentes actividades cognitivas valorado mediante PET y SPECT y responsable de déficit cognitivos.
- Alteraciones en la respuesta inmunitaria adaptativa, especialmente una aumentada actividad de la Cambios del sistema circulatorio: consecuencia de un espesamiento progresivo de la íntima arterial, dada por las modificaciones del colágeno y la elastina propias del envejecimiento sumado a hiperplasia de la pared vascular.
- Cambios de la dermis y el tejido subcutáneo: por disminución de la síntesis y contenido de glucosaminoglicanos de piel, progresivo aumento en la degradación del colágeno, con disminución del espesor y turgencia de la piel.
- Remodelación ósea: por incremento de la reabsorción y osteoporosis, favorecida por aumento de IL1, IL6, TGF beta y FECM (facilitadoras del reclutamiento y maduración de los precursores de los osteoclastos); disminución de osteoprotegerina (OPG), receptor osteoblástico que favorece la maduración de estas células a osteoclastos. Y reducción de síntesis del ILGF (factor de crecimiento insulino símil).



- Aumento de riesgo de coronariopatía por incremento en el nivel plasmático del colesterol total, de las VLDL y LDL, disminución variable del nivel de la HDL 2 e incremento del nivel de los triglicéridos, de la LPA y de la homocisteína.
- Aumento del tejido graso por incremento en la lipogénesis vinculada al aumento de la actividad de la LPL (lipoproteína lipasa), con acumulación de triglicéridos en adipositos periviscerales, secundario al hipoestrogenismo que provoca falta de inhibición de la enzima.
- Desarrollo de estados de desbalance metabólico con insulinorresistencia, dislipidemias o síndrome metabólico X, secundario al aumento de tejido graso, a disfunciones pancreáticas y a la disminución del número de receptores a insulina en las bombas de membrana celular.
- Alteraciones metabólicas con disminución del nivel plasmático de la serotonina, incremento de la homocisteína y aumento del nivel plasmático de la noradrenalina como expresión del incremento del tono del sistema simpático.
- Vía clonal Th 1 (celular) e incremento de la secreción de la IL2 y de la IFN gama, lo que determina una mayor activación de los linfocitos TCD8 con actividad citotóxica.

## **ALTERACIONES PSICONEUROINMUNOENDÓCRINAS**

Destacaremos aquí las alteraciones psiconeuroinmunoendócrinas, (por ej.) recomendando su lectura detallada en nuestras obras anteriores. En el proceso de envejecimiento observamos:

### **Eje adrenal:**

Se describe mayor síntesis y elevación del nivel plasmático del cortisol, posiblemente vinculada a la reducción de la masa magra (muscular) y al aumento de la masa grasa pero con pérdida de la ritmicidad y aumento de la respuesta del eje ante el stress.

La aldosterona, también disminuye con la edad, pudiendo ocasionar en los pacientes mareos y una disminución en la presión sanguínea (hipotensión ortostática).

### **Eje Tiroideo- Paratiroideo:**

La glándula tiroidea se vuelve de aspecto irregular o nodular. Se observan cambios a nivel de su velocidad metabólica basal, declinando gradualmente. Es posible que se produzca menos hormona tiroidea, pero igualmente con el paso de los años hay menos masa corporal sobre la cual actuar, debido a la pérdida progresiva de masa muscular y tejido óseo, por lo cual la resultante de funcionamiento metabólico no debiera ser de significancia. De aquí se desprende que las pruebas funcionales de tiroides usualmente permanezcan dentro de los límites normales.



Se describe que en mujeres la cantidad de tirotrófina producida permanece invariable, mientras que en los hombres de edad avanzada puede tender a disminuir.

Sí está demostrado, como en la mayoría de los ejes, la pérdida del ritmo de secreción.

Incluiremos aquí a las glándulas paratiroides, que generalmente pueden sufrir cambios alterando los niveles fosfocálcicos, contribuyendo, así, al desarrollo de osteoporosis que ha sido desarrollado en el capítulo de climaterio

### **Eje Somatotrófico:**

Se ha observado reducción en la secreción de GH, sus pulsos y su respuesta a GHRH. Las pruebas funcionales muestran aumento de GH frente a hipoglucemia gatillada por insulina. Otros trabajos muestran reducción de IGF-I total y de su forma bioactiva. Esta reducción en IGF-I nos refleja la declinación de GH y la disminución de esteroides sexuales y de actividad insulina- simil. También influyen la malnutrición proteica y de micronutrientes y las variaciones en las IGFBP (proteínas transportadoras de IGF I) dependientes de la edad.

Se debe tener en cuenta que el sueño es un estímulo importante de la secreción de GH y en pacientes añosos se reduce el sueño de onda lenta (SW), efecto más notable en hombres que en mujeres, pero no se sabe con certeza si esto influye en la declinación de GH en el proceso de envejecimiento. También es posible pensar lo inverso, que la disminución de GH deteriore la calidad del sueño.

El impacto de la disminución de IGF-I con la edad se observa a varios niveles: en hueso contribuye a la reducción de la masa ósea, en músculo podría relacionarse con la disminución de la masa y la fuerza muscular (IGF-I es fundamental en el desarrollo), a nivel cardiovascular se relacionaría con la severidad de la enfermedad ateromatosa y en SNC, podría existir relación entre envejecimiento cerebral y cambios en el sistema GH-IGF-I.

### **Eje Prolactínico**

También se describe de manera contradictoria una disminución o aumento de la prolactina (PRL), a veces pero no siempre relacionado con la disminución de hormonas sexuales femeninas y masculinas que detallaremos más adelante.

### **Eje Gonadal:**

Es uno de los ejes más comprometidos en el envejecimiento ya que dijimos que el ser humano es uno de los pocos mamíferos que perdura mucho más allá de su ciclo reproductivo (casi el doble). Detallaremos el deterioro de algunas hormonas por luego referirnos especialmente al climaterio y a la declinación parcial de andrógenos (PADAM)

La **DHEA** se altera en su funcionalidad. Recordemos que este esteroide suprarrenal más abundante, prohormona del resto de los esteroides gonadales. Sabemos que reduce linealmente su producción de los 20 a los 96 años. Sus funciones proinmunitarias, progliales, protectoras óseas, dermatológicas,



cardiológicas y metabólicas la han "marketineado" como la hormona de la juventud. Su concentración parece tener correlación inversa con la mortalidad, especialmente cardiovascular o tumoral. Es todavía controversial la decisión sobre su utilización como suplemento dietario en adultos mayores, con lo que se describe aumento del bienestar psico físico y sexual.

Hay diferencias en los efectos de la DHEA según edad, sexo y dosis. En mujeres premenopáusicas se reduce el pool estrogénico y el riesgo de cáncer de mama, en las posmenopáusicas se aumenta el pool estrogénico y el riesgo de cáncer de mama, pero a la vez mejora el perfil lipídico, y en hombres aumenta el pool estrogénico, con un mejor perfil lipídico.

La administración de 50 mg/d de DHEA por 1 año a individuos de 60-80 años es segura y proporciona los efectos favorables buscados, sin que su conversión a andrógenos y estrógenos sea significativa. Es más, el limitado incremento de E2 en la mujer es beneficioso. Pero otros estudios no hallaron diferencias en los síntomas perimenopáusicos de humor y funciones cognitivas o bienestar entre mujeres que recibían DHEA o placebo.

Las **hormonas sexuales femeninas** dependen de la función ovárica que cesa de una manera progresiva y paulatina. Esto es un evento biológico programado por la atrofia permanente y posterior desaparición total de folículos hacia los 50 años.

Se produce una deficiencia de hormonas sexuales, estrógenos y progestágenos, y la aparición de una serie de síntomas ligados a esa deficiencia hormonal. Estos síntomas son muy variables de unas mujeres a otras y afectan en mayor o menor grado su bienestar físico y psíquico.

La perimenopausia comprende el tiempo de transición entre los ciclos menstruales normales y la completa cesación de la menstruación. Los cambios hormonales que ocurren durante esta etapa se resumen a continuación:

- Disminución de la función ovárica, la cual comienza 10 años antes del cese definitiva de ciclos
- Descenso estrogénico (concentración plasmática de estradiol por debajo de 40 pg/ml )
- Elevación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH) (valores de FSH mayores a las 25 UI/L).

Durante la perimenopausia y la posmenopausia inmediata, no se describen alteraciones en la secreción de la GnRh, y la frecuencia de los pulsos es similar a la observada en la premenopausia, pero más tarde, en la posmenopausia, se comprueba una disminución en la frecuencia y amplitud de los pulsos, que coincide con un aumento absoluto de la hormona liberada

La menopausia, segundo momento de este proceso, se diagnostica cuando se cumplen los doce meses consecutivos de amenorrea. con mayor afectación del eje límbico-hipotálamo-hipófiso-gonadal a partir de un ovario casi carente de producción de esteroides sexuales ( FSH mayor de 40 UI/L con estradiol menor



de 25 pg/ml). A partir de este momento, el estrógeno predominante es la estrona que se produce por conversión periférica de la androstenediona a través de un proceso de aromatización.

Esta aromatización aparece, preferentemente, en el tejido graso y también en piel, músculos, cerebro, riñón e hígado. Hay mayor actividad de la aromataza en el subcutáneo de muslos y nalgas (patrón ginoide), mayor con el incremento del BMI y el progreso de la edad ( nivel estrogénico más elevado en aquellas mujeres con mayor BMI).

También los andrógenos muestran significativos cambios vinculados al cese de la función reproductora, En la mujer premenopáusica, la testosterona, con niveles plasmáticos de 300 pg/ml, se origina en un 25% en el ovario, 25% en la adrenal, y los restantes 50% a partir de la conversión periférica de la 4 delta androstenediona (4DA) por acción de la 17 $\beta$  HSD tipos 4 (en el testículo) y 5 (en el ovario), y también en el tejido graso y en la glándula adrenal. Aproximadamente, el 14% del nivel circulante de la 4DA es convertido en testosterona. La producción de androstenediona disminuye alrededor de un 40% luego de la menopausia, mientras que la producción adrenal no muestra cambios significativos hasta varios años de transcurrida ésta. La contribución ovárica relativa de la producción de testosterona es todavía más alta que en la mujer joven.

La sintomatología clínica, varía en intensidad según la edad de aparición y otras variables.

Se caracteriza por alteraciones vasomotoras, atrofia urogenital, osteoporosis, pérdida de estatura, cambios cutáneos y subcutáneos, disminución del tono muscular y aumento de riesgo cardiovascular con el riesgo de obesidad, hipertensión, insulinoresistencia, y dislipidemias asociadas. Hay importantes síntomas de origen neuropsiquiátrico como son depresión, ansiedad, irritabilidad, falta de concentración, pérdida de memoria, hiperorexia o anorexia, incremento del tabaquismo, trastornos del sueño y pérdida de libido, entre otros.

El síntoma cardinal y clásico es la alteración vasomotora. La tuforada o sofoco o bochorno (60% a 90% de menopáusicas) ocurre generalmente por la noche y se asocia a sudoración profusa y fría, provocando una fragmentación acentuada del sueño. Se relaciona con la depleción estrogénica, la disminución en la producción de catecoestrogénos y la consecuente desregulación en la síntesis de noradrenalina.

Las **hormonas sexuales masculinas** mantiene un tenor más constante comenzando tardíamente a declinar. La disminución gradual de las hormonas masculinas tiene como consecuencia que el proceso sea menos llamativo que en el caso de la mujer.

Con la edad se observa una importante disminución de DHEA y DHEA-S (adrenopausia), hormona de crecimiento (GH) y IGF-I (somatopausia), como dijimos. A esto se agrega una disminución de la TT (androdeclinación) con aumento de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual determina una disminución de la fracción libre de la TT, la forma biológicamente activa. Se definen cuatro grupos de androdeclinación según la función gonadal:



- I. Niveles normales de FSH, LH, TT estradiol y androstenediona (46%)
- II. Valores altos de LH y FSH y normales de TT, estradiol y androstenediona (15%).
- III Niveles altos de LH y FSH y bajos de TT, normales de estradiol y bajos de androstenediona (22%)
- IV Signos de hipogonadismo hipogonadotrópico, con niveles bajos de LH, TT y androstenediona y normales de estradiol y FSH (16,5%).

El PADAM (Partial Androgen Deficiency of the Aging Men) o Deficiencia Parcial de Andrógenos en el Adulto Mayor, constituye un proceso normal del envejecimiento, si bien en algunos hombres está acompañado por un gradual e indeseable deterioro del bienestar general.

No hay casi daño de espermatogénesis y se pierde la pulsatilidad LH solo a edades muy avanzadas

La sintomatología del PADAM se verifica (en distintas proporciones) por : fatiga, cambios en el humor (irritabilidad, inquietud) que pueden llegar a desórdenes afectivos.,disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, trastornos del sueño, reducción de la habilidad visuoespacial (por falta de andrógenos el cerebro se feminiza), reducción de la masa y fuerza muscular, reducción de la densidad ósea con artralgias y rigidez articular, tuforadas de calor.

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta otros factores que pueden influir en disminuciones hormonales como el tabaquismo, la obesidad, otra enfermedad médica. el abuso de alcohol y el estilo de vida.

Tanto el climaterio como el PADAM y las controversias sobre su diagnóstico y tratamiento serán descritos exhaustivamente en la segunda parte de este ciclo.

## **PERSPECTIVAS BIOLÓGICAS CAUSALES**

El planteamiento más difícil relacionado al envejecimiento es sobre la causa del mismo. Podemos resumir los distintos aportes en distintas determinantes.

### **Determinantes genéticas**

La ciencia se plantea todavía si hay o no determinantes genéticos para el proceso de envejecimiento.

En otras especies, la longevidad está determinada esencialmente por la acción de unos pocos genes. En el humano esto no se ha demostrado, pero parece posible que exista un programa genético apriorístico que regule el proceso del envejecimiento, vinculados a la senescencia replicativa. Sabemos que el determinismo génico ha dado paso al concepto de ambioma donde sostenemos que nuestros genes se expresan o no de acuerdo con los "gatillos" medioambientales a los que los sometemos. En este caso, en particular, serían radiaciones, agentes químicos genotóxicos, radicales libres, etc.



Se ha comprobado que con el envejecimiento disminuye la capacidad de reparación y mantenimiento del genoma, y que esa reducción es uno de los determinantes del desarrollo del fenotipo envejecido. Recordemos que el organismo tiene un mecanismo de mantenimiento y reparación del ADN muy eficiente, que incluye diferentes procesos enzimáticos muy sofisticados (BER, N-ER, MMRG) y la acción de genes reconocidos como guardianes del genoma (BCRAL, Rb y especialmente el P53), que corrigen más o menos rápidamente la mayoría de las alteraciones del genoma, por lo que se encuentran muy escasas mutaciones en las células somáticas de individuos normales.

En el envejecimiento todos estos procesos pierden capacidad.

La célula pierde capacidad de defensa contra ataques externos o contra crecimientos tumorales excesivos, que van a terminar en su propia muerte Siguiendo leyes darwinianas que ella parece haber olvidado).

### **Determinantes celulares o índice de Hayflick**

Hay algunas determinantes celulares demostradas para el envejecimiento. Muchas líneas celulares presentan un límite en su capacidad replicativa, que una vez alcanzado, las hace llegar a lo que llama "senescencia replicativa". Esto significa, ni más ni menos, la imposibilidad de cualquier nueva división. Estas células crecen ("engordan"), adelgazan sus organelas y cambian o pierden su función. El límite de Hayflick ha sido comprobado in vitro en cultivos celulares y tisulares.

Actualmente se conocen algunos genes vinculados a este proceso como ser el MORPH 1 que se ha demostrado "*up regulado*" en células senescentes, y reprimido en las células con reproducción activa. También en las células senescentes se ha comprobado la represión de aquellos genes vinculados al progreso del ciclo de supervivencia celular (protooncogenes CFOS, lielix-loop-helix, E2f, entre otros) y la sobreexpresión de otros asociados con la interrupción del ciclo (Rb, CK inh.p21 y P16 entre otros). Entendemos que es imposible retener los nombres de estos fragmentos génicos pero los copiamos por si alguna persona quiere profundizar su búsqueda bibliográfica.

La senescencia replicativa parece depender del acortamiento de los telómeros cromosómicos, que al "pegotarse" pierden su función de estabilizar el cromosoma, evitando que se adhieran entre sí (fenómeno fundamental en la replicación diferencial que entenderemos mejor si recordemos que nuestra diferencia con el chimpancé es la adhesión total del cromosoma 2 y 3 de nuestro pariente en nuestro único cromosoma 2. El telómero sería así una especie de reloj biológico que marca el número de replications ocurridas y, al mismo tiempo, cuando alcanza un tamaño crítico, actuaría como un interruptor del ciclo al estimular los mecanismos genéticos necesarios (por ejemplo, genes P53).

Antes no era admitido que la senescencia replicativa fuera un mecanismo importante en el envejecimiento, pero ya se ha demostrado que es fundamental en los mecanismos que impiden el



desarrollo y la actividad de clones anormales o tumorales relacionados con exceso de actividad replicativa.

Sin embargo este fenómeno parece no funcionar en células ya diferenciadas como las neuronas, que mueren por mecanismos apoptóticos y son fagocitados por macrófagos, previa acción de caspasas. Este indiscutible mecanismo de muerte, sin embargo no necesariamente anula la posibilidad del anterior.

### **Determinantes proteicas**

Como detalla exhaustivamente en sus clases y en sus obras el Prof. Arturo Arrighi con el progresivo envejecimiento, disminuye la síntesis de proteínas en diferentes tejidos, posiblemente por la declinación de la capacidad oxidativa de las mitocondrias, ya que la síntesis de proteínas requiere una importante cantidad de energía. Pero al mismo tiempo, se reduce su degradación debido a la alteración en la funcionalidad de los proteasomas citoplasmáticos, un definido rasgo molecular del envejecimiento. En conjunto, esto determina que la pérdida proteica asociada al envejecimiento sea en general leve, pero además implica la acumulación de proteínas envejecidas en distintas células, con menor aptitud para el cumplimiento de sus funciones como sustrato o enzima de la gran mayoría de los procesos celulares.

También con el avance de la edad se producen tres importantes modificaciones en las proteínas:

- Entrecruzamientos anormales entre proteínas normalmente independientes (*cross linking*) dados por la formación de puentes no funcionales entre aminoácidos, observada generalmente en el colágeno, la elastina y los proteoglicanos; y determinando un importante aumento de la rigidez de los tejidos (íntima vascular, piel)
- Glicolización no enzimática de las proteínas, a partir de la unión anormal entre azúcares y aminoácidos terminales, (directamente vinculada al tiempo de exposición de las proteínas y al nivel de los glúcidos, mayor en diabéticos), conformando aldminas o bases de Schiff; fructosaminas y compuestos de glicolización avanzada (AEG), ajenos al metabolismo celular normal y de muy difícil remoción como la pentosidina (que se acumula en los huesos y participa en la génesis de la osteoporosis senil).
- Mediante un proceso no enzimático, numerosas proteínas sufren una variación en su isomería, por la cual los dextroaminoácidos se convierten en levoaminoácidos, o viceversa, con lo que se altera su función y, por lo tanto, la aptitud celular normal. (cristalino con depósitos proteicos racemizados).

### **Determinantes por radicales libres**

Recordemos que los radicales libres son moléculas incompletas que necesitan "robar" para sobrevivir. Son los "nuevos políticos" de la biología. Necesitan obtener estabilidad propia extrayendo un electrón de una molécula o átomo vecino induciendo otro compuesto similar, determinando una reacción en cadena que procede al azar y se basa en la inestabilidad de la configuración inicial. Por eso los radicales libres



son (como los políticos o los nuevos ricos) inestables, caprichosos, ubicuos, y no selectivos. Si la generación de radicales libres supera la capacidad antioxidante del organismo se producen daños celulares deletéreos e irreversibles.

Las mitocondrias son la fuente fisiológica más importante de radicales libres, ya que en ellas se utiliza el 90% del oxígeno consumido. Recordemos, también, que la reducción de una molécula de oxígeno requiere la transferencia de 4 electrones, cuyo transporte se realiza de a uno por vez, con lo que existe riesgo de liberar productos de reducción parcial de oxígeno, denominados especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos ROS afectan el ADN de las mitocondrias, no protegido por histonas y con menor capacidad de reparación que el ADN nuclear. Cuanto mayor es el consumo de O<sub>2</sub> de un tejido (SNC a la "cabeza") mayor serán los cambios conformacionales por desestabilización de membranas y pérdida de capacidad energética.

Citando nuevamente en forma textual al Prof. Arrighi consignemos que como consecuencia de la acción de los referidos determinantes se ha observado las siguientes modificaciones conformacionales y metabólicas:

- Incremento de masa grasa, que a los 70 años llega a representar el 30% del peso corporal. Se vincula a la aparición de modificaciones metabólicas, específicamente a la disminución de la oxidación grasa y también al sedentarismo;
- Disminución del contenido hídrico, que se asocia, por un lado, a la disminución del nivel plasmático de la aldosterona, y por el otro, al aumento del nivel del factor natriurético atrial (FNA). También se ha comprobado una importante perturbación del mecanismo que gobierna la sed;
- Más allá de la madurez, se produce una gradual reducción de la masa magra de 2 a 3 kg por década, aproximadamente, en especial, en los músculos esqueléticos, con disminución de su contenido celular y del tamaño de las fibras;
- Disminución del volumen y peso de los órganos más importantes, entre ellos, hígado, cerebro, riñones, pulmones, bazo y páncreas, determinado esencialmente por la reducción numérica de sus componentes celulares;
- Disminución del V<sub>02</sub> máximo (medida fisiológica de la capacidad para extraer oxígeno del aire, llevarlo al sistema circulatorio y utilizarlo en los diferentes procesos metabólicos), modificación que determina una reducción de la capacidad energética del organismo, sobre todo, en relación con esfuerzos inicialmente no habituales;
- Alteraciones en la funcionalidad del sistema inmunitario, determinados como inmunosenescencia, con marcada disminución de los linfocitos T progenitores; aumento de la IL-10 sintetizada por las células de memoria y que selectivamente inhibe los clones Th-1, responsables de la inmunidad



- celular; disminución de los linfocitos B2 y, en consecuencia, reducida capacidad para sintetizar anticuerpos; e incremento de la actividad apoptótica en el sistema inmunitario, vinculada al aumento de la expresión en los linfocitos *helpers* del sistema FAS/FAS L, lo que se relaciona con la observada tolerancia del sistema inmunitario frente al desarrollo tumoral en la senescencia;
- Modificaciones sistémicas consideradas biomarcadores del envejecimiento y detalladas antes como ser el aumento de noradrenalina, el cortisol, la renina y la disminución de GH, IGF, DHEA y aldosterona;
  - Aumento en la incidencia de neoplasias ya que con el envejecimiento hay mayor número de mutaciones, mayor tiempo de exposición a agentes exógenos carcinogénicos y, de ser real la hipótesis, al índice de Hayflick, incapacidad replicativa en células normales versus aumento de tasa mitótica y de crecimiento en células pluripotenciales de nuevas estirpes;
  - Influencia en el desencadenamiento del PADAM y del climaterio. Para su descripción remitimos al final de la entrega .

Hasta acá cita textual de los maravillosos estudios de Arrighi.

Sin embargo, la acción de los radicales libres como inexorable camino deteriorante hacia la muerte energética no excluye los determinismos genéticos del envejecimiento. Hay interesantes trabajos en especies inferiores que demuestran la interacción entre señales cerebrales hormonales y el gatillo de esta acción.

### **Determinantes hormonales**

La teoría de que el envejecimiento es un evento hormonal programado ha sido propuesta anteriormente, pero nuevos estudios presentan el apoyo más importante.

El más interesante de ellos propuesto por el Dr. Gary Ruvkun y sus colegas del Harvard Medical School, sugiere que en la lombriz de laboratorio (y quizá en otras especies), la juventud se mantiene por señales hormonales desde el cerebro. Se centraron en la selección de un gen condicionante de longevidad. Éste es conocido porque las lombrices parecen vivir hasta tres veces más sin él, por lo menos en las condiciones de protección del laboratorio (lo que equivale a que una persona viva hasta la edad de 240 años).

La función del gen es codificar para un tipo de receptor de IGF; que atravesando la membrana espera ser activado por un análogo de la insulina en la lombriz y gatilla la activación metabólica mitocondrial. Las lombrices viven más tiempo cuando el receptor es disfuncional porque las células son sordas a la señal de insulina, con menor degradación de glucosa y menor producción de radicales libres. Otro grupo de investigadores de la Universidad de Manchester, Inglaterra estudia lograr la supervivencia de esta lombriz en un 40 % más de vida con drogas antioxidantes que eliminan radicales libres. Aunque las lombrices y los humanos somos diferentes, compartimos procesos fundamentales, entre ellos el vínculo



entre el metabolismo de glucosa, los radicales libres y el envejecimiento. Recordemos que la restricción calórica (una dieta sana y normal pero con un 30 % menos de calorías que lo usual) es la única intervención que extiende la esperanza de vida en las ratas de laboratorio. Presumiblemente, al quemar menos calorías se reduce la cantidad de radicales libres y extiende la esperanza de vida. Muchos antropólogos creen que la respuesta causal a este fenómeno es que probablemente la evolución haya creado un mecanismo para aumentar la esperanza de vida si la posibilidad de reproducción es pobre. Entre una cantidad enorme de organismos, la selección natural ha favorecido los genes que permiten que los animales sobrevivan los períodos de hambre y pospongan la reproducción para tiempos mejores.

## **ENVEJECIMIENTO Y SNC**

Durante la vida, el tejido nervioso sufre los cambios que se producen en toda la especie por la edad. Muchos autores asocian el envejecimiento con una pérdida de las neuronas corticales entre los 40 y los 90 años de edad, lo que resalta la posibilidad de que esto pudiera ser el sustrato para los cambios cognitivos.

Sin embargo, la corteza entorrinal (sede princeps del componente psico de la PNIE) no pierden densidad neuronal. Más aún, continúa habiendo mielogénesis y sinaptogénesis con arborizaciones dendríticas nuevas en varias zonas, incluyendo el anillo parahipocámpico (sede de las valoraciones humanas, como vimos) hasta altas edades demostrando que los mecanismos de neuroplasticidad se mantienen activos por mucho tiempo más del que se consignaba en los Tratados de Neurofisiología. Obviamente no debe olvidarse que siempre los mecanismos de plasticidad cerebral dependen de los estímulos medioambientales que les permitan activarse. Una vez más "*nature y nurture*" son un continuum y no una contraposición.

Por ello, algunos autores como el Prof. Allegri prefieren hablar de "envejecimiento exitoso o sano" acompañado de muy poca declinación cognitiva versus "envejecimiento patológico" en el cual lo patológico es una distorsión de la normalidad y no una simple consecuencia (interpretación de la autora). En el primero se describen pocos fenómenos neurobiológicos de deterioro cerebral que se manifiestan en "olvidos benignos de la senectud"; mientras que en el segundo hay compromiso neurofisiológico real que lleva a manifestaciones clínicas que se definen de leves a severas. Van desde el "déficit cognitivo leve" al complejo y renovado apartado de "las demencias".

Los cambios asociados al envejecimiento, evidenciados anatomopatológicamente, resultan en la acumulación de lipofucsina (o pigmento de la edad) y en la hiperreactividad astrocitaria. Con el transcurrir de los años se observan otros cambios, como el aumento de las sustancia amiloide



perivascular, la aparición de ovillos neurofibrilares y la pérdida neuronal también sin demostrarse fehacientemente su relación canónica.

A continuación se examinan las hipótesis actuales que determinan el envejecimiento del tejido nervioso

### **Autocanibalismo Neuronal**

El aminoácido llamado colina, como es sabido, se utiliza en las neuronas colinérgicas para la síntesis de Acetilcolina, pero además toda neurona la usa para la síntesis del fosfolípido de membrana llamado fosfatidilcolina, que se incorpora a dicha estructura. Cuando una persona envejece el sistema de transporte bidireccional se reduce marcadamente. Así las neuronas colinérgicas centrales resultan vulnerables con el correr del tiempo al déficit de Colina que se establece por la reducción de capacidad de transporte. Frente a la demanda del neurotransmisor faltante las neuronas recurren a la fosfatidilcolina de la membrana para suplir su falta, dañando la arquitectura y funcionalismo normal de las membranas, pudiendo conducir al daño neuronal definitivo.

### **Acumulación de Pigmentos**

Algunas neuronas sintetizan pigmentos relacionados con el metabolismo del neurotransmisor que utilizan. Otras acumulan lipofucsina debido al envejecimiento. Su papel lesivo se debe al efecto de masa en el interior de la célula, provocando el deterioro neuronal. Fragmentos proteásicos de la proteína  $\beta$ -amiloide generados mediante mecanismos no del todo aclarados, se acumulan en el espacio extracelular precipitando en forma de ovillos neurofibrilares. Tales ovillos en número inadecuado, desencadenan reacciones inflamatorio-gliales que culminan en atrofia y muerte.

### **Excitotoxicidad**

Se trata del daño ocasionado por sobreestimulación del glutamato, como neurotransmisor excitatorio que se acumula en el espacio intersináptico tras la anoxia tisular. Ejerce sus efectos a través de los receptores NMDA (canal iónico para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Ca}^{2+}$ ). El aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular dispara los procesos energéticos, altera el citoesqueleto, daña las mitocondrias y activa proteasas intracelulares. Con todo ello, se produce la muerte celular. Estas alteraciones mediadas por el glutamato pueden potenciar el déficit energético: con concentraciones elevadas de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulares, la mitocondria tiende a tomarlo en lugar de producir adenosintrifosfato (ATP) causando mayor daño. Los niveles altos de  $\text{Ca}^{2+}$  también activan proteasas, lipasas y endonucleasas, mediando un proceso autodestructivo.

### **Déficit de Factor de Crecimiento Neuronal (NGF)**



Los factores de crecimiento, en especial el NGF posee la capacidad para aumentar la supervivencia y la regeneración de las neuronas colinérgicas y por ello resulta importante considerar su déficit como un factor agregado al daño neuronal por envejecimiento o por procesos patológicos.

Recordemos que los FCN pertenecen a una enorme familia de proteínas donde se incluyen factores inmunológicos y reguladores de crecimiento o necrosis tisular, constituidos por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), las neurotrofinas (NT-4/ NT-5), el factor de crecimiento neural (NGF), y la neurotrofina 3 (NT-3). Intentan la permanente reparación neuronal mediante la formación de sinaptogénesis, neurogénesis y evitación de la neurotoxicidad.

En el envejecimiento, al igual que en el stress crónico o la depresión , se pierde el balance entre los factores regulatorios de sobrevida neuronal, por aumento de la neurotoxicidad glutamatérgica, reducción de la capacidad energética celular y reducción de niveles de FCN. También se pierde la capacidad funcional de receptores hipocampales a esteroides, anulándose el normal fenómeno de *shut off*, determinando la hiperactivación del eje adrenal y del sistema simpático. Es decir se pierde la resiliencia celular y su capacidad de supervivencia. Se desregula el balance Bcl/Bad-Bax.

### **Atrofia Neuronal**

La atrofia neuronal se evidencia con una disminución del tamaño celular y del árbol dendrítico. Como esto ocurre en las enfermedades degenerativas (Alzheimer) se ha especulado que la atrofia o pérdida colinérgica central asociada a la edad, sería responsable de la declinación en las funciones intelectuales y cognitivas de la vejez. Sin embargo, la atrofia puede confundir la interpretación histopatológica del tejido nervioso, ya que los núcleos y células pequeñas pueden pasar por células gliales y por ende sobrestimar la muerte neuronal. Asimismo, una neurona atrófica no necesariamente es afuncional, sino que sus cambios pueden reflejar mecanismos adaptativos. Atrofia no significaría necesariamente pérdida funcional y el grado de desaparición neuronal puede no ser el correcto. De no mediar circunstancias patológicas agregadas, las neuronas restantes son capaces de suplir las que faltan. Por ello la “discapacidad cognitiva debida a la edad” revierte en gran parte por acción del entrenamiento



## CONCLUSIONES

El envejecimiento debe interpretarse o resignificarse como una nueva adolescencia PNIE..

En la primera con la adrenarca, la pubarca, la menarca y la adquisición y expresión de los órganos sexuales definitivos, asistimos a la emergencia y maduración de todos los sistemas hormonales.

En la segunda, la que ocupa este apartado, asistimos a su declinación.

Perder atributos o funciones siempre implica un duelo, pero también una oportunidad para nuevas resignificaciones de aptitudes. Es aceptar nuevos valores y nuevos desafíos para enfrentar o confrontar nuevas realidades.

Ambas adolescencias deben interpretarse como crisis vitales, comunes a todos los seres humanos y a la especie. Como hemos dicho muchas veces, ante toda crisis podemos ser vulnerables y sentirnos derrotados o ser resilientes y enfrentarlas saliendo fortalecidos. Ser resiliente no es sinónimo de resistir, lo cual sería negar los cambios. La resiliencia implica una actitud de resignificar lo propio y lo del entorno positivamente para crecer. (Sobre vulnerabilidad y resiliencia al stress versan las próximas y últimas dos entregas)

En ambas adolescencias ser resiliente significa adquirir autonomía, asertividad y adaptación ante los cambios en permanente interacción con el medio humano y ambiente, poder no perder nunca la capacidad de comprender y ser comprendido y poder aprender y aprehender intelectiva e intuitivamente lo que nos rodea y mucho más allá ...

Por último desde la significancia de la antropología cultural es mejor llegar a "anciano" que ser "viejo". Viejo proviene de "*vetusto*", lo que se desecha. Anciano proviene de "antiguo", lo que se guarda. Recordemos que según Erickson la ancianidad llega con la sabiduría.



## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA SUGERIDA

- **Allegri RF, Boller F.** *Introducción a las demencias.* En: Micheli F; Nogues M, y cols. Tratado de Neurología Clínica. Ed Panamericana. Buenos Aires, Argentina.2.2002
- **Arrighi A.** *El envejecimiento en la mujer* En: de la Parra I; Cortelezzi, M; Lombardi, E. (coordinadores) Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. SAEGRE. Ed Ascune. Buenos Aires, Argentina, 2004.
- **Bordalejo D.** *Psicopatología del hombre.* En Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D. Afrodita, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Editorial Polemos. Buenos Aires, Argentina.2004.
- **Illa, G.** *Envejecimiento del sistema psiconeuroinmunoendócrino* en: Lopez-Mato Andrea Psiconeuroinmunoendocrinología II. Nuevos Dilemas Para Viejos Paradigmas. Viejos Dilemas Para Neoparadigmas. Editorial Polemos. Buenos Aires, Argentina. 2004
- **Lopez Mato, A.** *Aspectos bio-psico-sociales del envejecimiento.* Conferencia dictada en SAPEEL (Sociedad Argentina para el estudio del Envejecimiento y la Longevidad). Agosto 2004
- **Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D.** *Climaterio.* En Lopez Mato A, Vieitez A, Bordalejo D. Afrodita, Apolo y Esculapio. Diferencias de género en salud y enfermedad. Editorial Polemos., Buenos Aires, Argentina. 2004.
- **Margulis, L.** *El origen de la célula.* Ed Reverte. Barcelona, España. 2001.
- **Ollar, J.** *Envejecimiento y función cognitiva. De la declinación al deterioro.* En: Mangone CA; Allegri RF y cols. Demencia: enfoque multidisciplinario. Sagitario editores. Buenos Aires. Argentina. 1997.