

# Concepto de envejecimiento

Consuelo Borrás Blasco y José Viña Ribes

## DEFINICIÓN DE ENVEJECIMIENTO

El proceso de envejecimiento es extremadamente complejo. Hasta ahora no disponemos de una definición universalmente aceptada.

Etimológicamente proviene del latín, *aetas*, que significa «edad o vida, la condición o el proceso de llegar a viejo».

Denham Harman lo define como la acumulación progresiva de cambios con el tiempo, que provocan el aumento de probabilidad de enfermedad y muerte del individuo. Se puede definir también como el deterioro de las estructuras y funciones que llegan a un pico o meseta máximos durante el desarrollo, el crecimiento y la maduración de todos los individuos de una especie dada.

Bernard Strehler, reconocido gerontólogo americano, define el envejecimiento a través de cuatro postulados (fig. 25.1):

- El envejecimiento es *universal*; es decir, un fenómeno dado asociado al proceso de envejecimiento debe darse en menor o mayor medida en todos los individuos de una especie.
- El envejecimiento es *intrínseco*; es decir, las causas que lo provocan tienen que ser de origen endógeno, sin que dependan de factores externos o de origen ambiental.
- El envejecimiento es *progresivo*; es decir, los cambios que conducen a envejecer se dan de manera paulatina a lo largo de la vida.
- El envejecimiento es *deletéreo*; es decir que un determinado fenómeno solo se considerará parte del proceso de envejecimiento si es dañino.

El **cuadro 25.1** resume algunas definiciones de envejecimiento desde diversos puntos de vista.

La comprensión del envejecimiento desde un punto de vista sistemático y orgánico puede ser alcanzada solo si se basa en los conocimientos actuales del envejecimiento celular y molecular. Las diferentes teorías sobre este proceso, que se abordan en el capítulo 26, son una base necesaria para su comprensión.

En los seres humanos, la vejez es aceptada convencionalmente como la etapa del ciclo vital que empieza alrededor de los 65 años y que acaba con la muerte, pero es difícil circunscribir sus límites en términos fisiológicos. Su inicio se produce en algún punto indeterminado después de la madurez, y su progresión sigue unas fases que difieren en cada individuo. Así, la heterogeneidad fisiológica es una de las propiedades que más caracterizan a la población anciana.

También es de destacar que, si bien el comienzo de la vejez no tiene un punto de partida evidente, lo que sí parece estar claro es que el envejecimiento comienza desde el momento en que cesa el desarrollo; es decir, en la etapa de crecimiento

del individuo. Así pues, las causas del envejecimiento pueden empezar a acontecer cuando el individuo aún es joven o durante la etapa de madurez. En la etapa de vejez es cuando, además de las causas del envejecimiento, comenzamos a padecer sus consecuencias.

## Consecuencias del envejecimiento

Prácticamente todas las funciones fisiológicas pierden eficiencia. En general, podemos afirmar que se produce la pérdida de la capacidad para mantener estable el medio interno del individuo frente a las perturbaciones del entorno (pérdida de homeostasis). Un ejemplo de esto es la menor capacidad de las personas mayores para soportar temperaturas extremas, infecciones y situaciones de estrés en general. Así pues, la fuerza y la elasticidad del sistema musculoesquelético se deterioran, y se produce un descenso de la filtración de los riñones, de la ventilación de los pulmones o del flujo sanguíneo máximo. Aparece un aumento de la intolerancia a la glucosa, así como una pérdida de visión, audición, memoria, coordinación motora y de otras funciones fisiológicas de importancia.

La mayoría de los órganos vitales van a sufrir fenómenos de atrofia o degeneración. Esto es más notable en aquellos que están compuestos por células posmitóticas, como son las neuronas y las células miocárdicas, musculares o las del parénquima renal. Además, se da una degradación con la edad de los materiales que se encuentran entre las células. Esto ocurre debido al descenso en el número de fibras de elastina o al entrecruzamiento de las fibras de colágeno en la dermis.

También asociado al envejecimiento, se puede apreciar un aumento en la sensibilidad a los traumatismos, a las infecciones y a muchas formas de estrés, así como un deterioro del funcionamiento del sistema inmunitario, que da lugar tanto a enfermedades autoinmunes o como a pérdidas de la función inmunitaria.

Se dan más casos de cáncer y de enfermedades degenerativas en ancianos, que son la mayor causa de muerte y de pérdida de una buena calidad de vida.

Asimismo, cualquier consideración sobre el envejecimiento no debería ignorar los componentes psicológicos y sociales, que deben ser tenidos en cuenta particularmente por el geriatra, que trata al individuo como un todo.

## El envejecimiento es heterogéneo

Como hemos señalado anteriormente, los cambios asociados al envejecimiento carecen de uniformidad, no solo entre individuos sino también en una misma persona: el inicio, la

### CUADRO 25.1 Definiciones de envejecimiento

#### Envejecimiento como una etapa de la vida

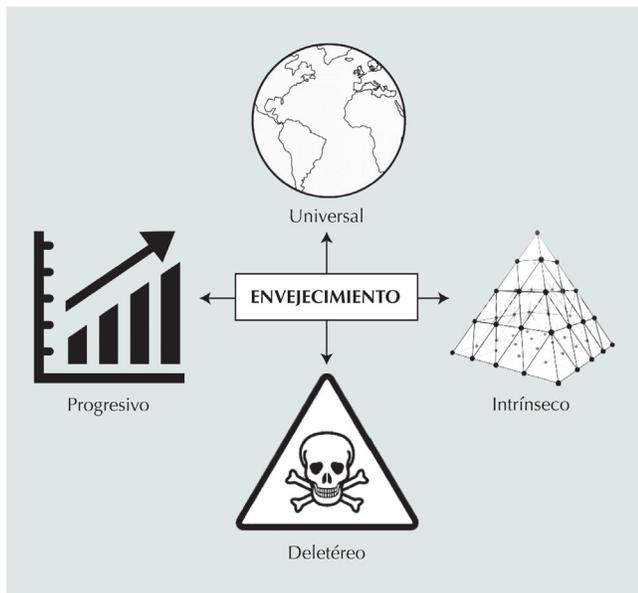
Suma de todos los cambios que se dan en un organismo con el paso del tiempo.

#### Envejecimiento como un proceso de deterioro

Suma de todos los cambios que se dan con el tiempo y conducen a alteraciones funcionales y a la muerte.

#### Envejecimiento como daño celular y molecular

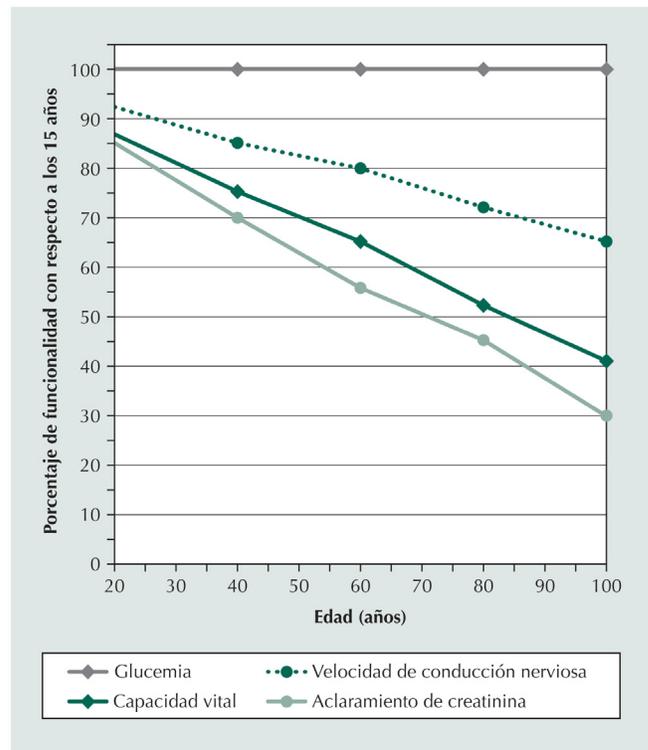
Cambios en las membranas, en el citoplasma y/o en el núcleo.



**Figura 25.1** Características del envejecimiento según Bernard Strehler.

rapidez y la magnitud de tales cambios varían según la célula, el tejido, el órgano, el sistema o el parámetro de laboratorio considerado. Así pues, en algunas funciones, la regulación permanece bastante eficiente hasta edades avanzadas, pero en otras parece disminuir a edades tempranas. Ejemplos de este tipo de regulación diferencial son la concentración posprandial de glucosa en sangre y el equilibrio ácido-básico, que permanecen estables hasta los 70-90 años. Por el contrario, la tasa de metabolismo basal disminuye continuamente a lo largo de toda la vida. Algunas modalidades sensoriales, como la visión y la audición, presentan déficits funcionales ya en la etapa de madurez del individuo.

Como se ha mencionado anteriormente, algunas funciones como la glucemia posprandial resultan afectadas de forma mínima por el envejecimiento. Sin embargo, tras una sobrecarga oral de glucosa, la capacidad del organismo envejecido de volver a los niveles normales de glucemia se ve disminuida, lo que se traduce en un incremento del tiempo necesario para alcanzar la glucemia basal en comparación con el preciso en un individuo adulto sano. Este hecho es uno de los que justifican la afirmación de que lo que se pierde con el envejecimiento es la capacidad de adaptarse al estrés, de mantener la homeostasis



**Figura 25.2** Pérdida de diversas funciones con el envejecimiento.

ante distintas agresiones, sean de tipo ambiental, nutricional, etc. De igual modo, en las personas mayores, la velocidad de la conducción nerviosa, el índice cardíaco, la velocidad de filtración renal y la función respiratoria son menos capaces de soportar el estrés que en los sujetos jóvenes (fig. 25.2).

El hecho de que el envejecimiento sea heterogéneo tanto en la población como en un mismo individuo y que, por tanto, sea difícil establecer una línea general de cuándo comienza ha forzado a la comunidad científica a buscar estrategias para poder determinar el envejecimiento de un individuo. Así, se han desarrollado distintos biomarcadores que tratan de cuantificarlo.

### Concepto de resiliencia fisiológica

El envejecimiento se asocia generalmente con disminuciones en la resiliencia, es decir, la capacidad para responder o recuperarse de los diferentes tipos de estrés a los que nos vemos sometidos. El aumento en la predisposición, relacionado con la edad, a padecer enfermedades y afecciones se debe o está asociado con la disminución de la resiliencia. El envejecimiento es el principal factor de riesgo para muchas de las enfermedades crónicas que representan la mayor parte de la morbilidad, la mortalidad y los costos de salud en la mayor parte del mundo. De hecho, el envejecimiento no es simplemente «un factor de riesgo» para las enfermedades crónicas. Un argumento común es que las enfermedades crónicas relacionadas con la edad ocurren más tarde en la vida simplemente por el tiempo que tardan en acumularse los daños. Sin embargo, una razón más importante podría ser que los organismos jóvenes tienen defensas sólidas contra las agresiones y desafíos homeostáticos.

Con el envejecimiento, estas capacidades de defensa disminuyen, lo que contribuye a la aparición de enfermedades que se manifiestan clínicamente. Algunos ejemplos de enfermedades que afectan principalmente al adulto mayor son ilustrativos. Los datos del estudio de Framingham indican que tener 70 años es, en sí mismo, un factor de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que el colesterol alto, la presión arterial elevada y la obesidad combinadas, y esto se debe a que, a medida que el envejecimiento avanza, la capacidad del organismo para hacer frente a las agresiones de igual magnitud disminuye: la resiliencia disminuye.

Podríamos considerar que la resiliencia es en cierto modo lo contrario de la fragilidad. Un aumento de la fragilidad se relaciona con una disminución de la resiliencia y viceversa. Así, la fragilidad podría estar más estrechamente relacionada con la capacidad para cumplir con los requisitos de la vida diaria, mientras que la resiliencia puede entenderse como la capacidad para hacer frente a lo inesperado o inusual, incluidas las enfermedades y los desafíos clínicos.

### Valoración de la edad biológica de los individuos

Un concepto que debe abordarse previamente a las estrategias de valoración de la edad biológica es la diferencia entre esta y la edad cronológica, la cual es «arbitraria», pues es la que tenemos por el número de años que han pasado desde nuestro nacimiento, por lo que no define exactamente nuestra edad real, o edad biológica, que es aquella que corresponde a nuestra capacidad funcional. Estos dos términos pueden corresponderse entre ellos, de modo que nuestra edad cronológica se asemeje o no a nuestra edad biológica; es decir, que los años que tengamos se correspondan o no con nuestra capacidad funcional. Así, un individuo con la misma edad cronológica que otro puede tener una edad biológica menor y, por tanto, una mayor capacidad funcional que aquel. Esto ocurre porque, como ya hemos señalado, el envejecimiento es un proceso heterogéneo que depende de multitud de factores, de modo que la tasa de envejecimiento, en función de las características genéticas y epigenéticas del individuo, así como de los factores ambientales y sociales, puede ser más o menos lenta en un individuo que en otro, aunque ambos tengan la misma edad cronológica. Un ejemplo de esto último es la diferencia de longevidad entre sexos: las mujeres viven más que los hombres y a la misma edad cronológica (p. ej., a los 40 años) están más jóvenes fisiológicamente que ellos. Este aspecto será abordado en el próximo epígrafe.

Puesto que el envejecimiento es heterogéneo inter- e intraindividualmente, también resulta muy difícil establecer la edad biológica. Se han desarrollado y se siguen buscando modelos matemáticos que sean capaces de determinarla con cierta exactitud. Hasta el momento, hay bastantes aproximaciones que parecen determinarla con más o menos precisión, pero por ahora no se ha dado con la fórmula matemática universal del cálculo de la edad fisiológica. Una de las más aceptadas es la que utiliza parámetros relacionados con la inmunidad para su determinación. Este aspecto se aborda en el capítulo 32.

Si bien no hay una fórmula universal, sí se han desarrollado algunos postulados que deben cumplir tanto los biomarcado-

res de edad fisiológica como su combinación. Estos indican lo siguiente respecto de las variables:

- Deben ser indicativas de una función importante para la competencia o salud general del individuo y capaces de influir en la tasa de envejecimiento.
- Han de correlacionarse con la edad cronológica.
- Deben cambiar lo suficiente a lo largo del tiempo.
- Tienen que ser sencillas de medir y no invasivas.

Aquellas determinaciones y, más bien —por la complejidad del proceso—, las combinaciones de varias de ellas que cumplan estos postulados serán las candidatas a formar parte de la fórmula general para la determinación de la edad fisiológica.

### Envejecimiento diferencial entre sexos

Una de las características del envejecimiento en muchas especies es que hay una diferencia asociada al sexo. Por ejemplo, en la especie humana, la mujer vive más que el hombre.

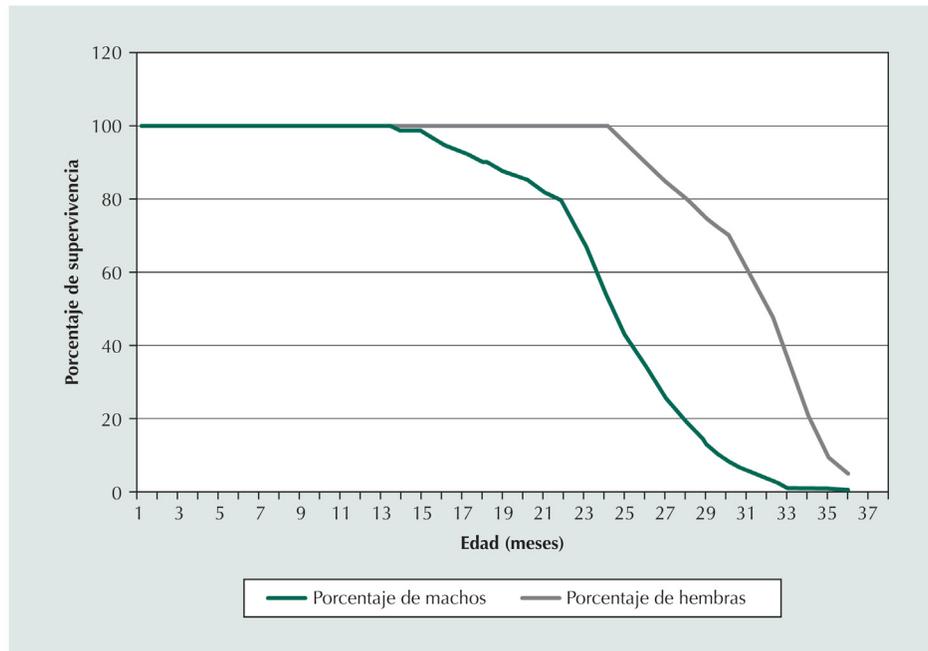
La [tabla 25.1](#) muestra la evolución de la longevidad a lo largo del siglo XX en España tanto para mujeres como para hombres. En ella se ven dos hechos fundamentales. Por un lado, la longevidad media ha cambiado enormemente en el siglo XX: de unos 30-35 años a principios de siglo XX se llegó a unos 80-85 años a finales del mismo. Este cambio es el mayor que ha ocurrido en toda la historia. Téngase en cuenta que la longevidad media casi se ha triplicado. Es altamente improbable que cambios de este tipo puedan volver a producirse en el futuro previsible.

Sin embargo, aún más importante en el contexto que estamos describiendo aquí, en todos los casos la longevidad media de la mujer ha sido superior a la del hombre. Es notable observar que el porcentaje de la diferencia entre la longevidad de la mujer y la del hombre se ha agrandado a medida que la expectativa de vida aumentaba de unos 30 a 80 años. En efecto, cuando las personas morían fundamentalmente por enfermedades que contraían en la juventud (p. ej., infecciones), la longevidad de la mujer era solo un 3-4% mayor que la del hombre. Sin embargo, la longevidad ha aumentado hasta valores en los cuales las personas mueren por enfermedades degenerativas asociadas al envejecimiento, lo que ha hecho que la longevidad de la mujer sea aproximadamente un 10% superior a la del hombre.

Podría pensarse que esto se debe a diferencias sociológicas, tales como que la mujer lleva hábitos de vida más sanos que

**TABLA 25.1 Evolución de la longevidad según el sexo a lo largo del siglo XX en España**

Año	Hombres (años)	Mujeres (años)	Diferencia entre mujeres y hombres (%)
1900	33,8	35,1	3,8
1960	67,4	72,2	7,1
1980	72,5	78,6	8,4
1992	73,7	81	9,9
2020	77,7	83,8	7,9



**Figura 25.3** Curva de supervivencia en ratones Wistar machos y hembras.

el hombre, que el trabajo fuera del hogar es diferente al desarrollado en él (que predominantemente lo llevaba a cabo la mujer en la primera mitad del siglo XX), etc. Sin embargo, en especies animales también se observa esta diferencia y la [figura 25.3](#) muestra que las ratas Wistar hembras, en nuestro laboratorio, también viven más que los machos.

Por tanto, los cambios en longevidad asociados al sexo no pueden ser atribuidos exclusivamente a fenómenos sociológicos, ya que deben tener una base fisiológica.

Hay que señalar que esta diferencia de longevidad a favor de la hembra no ocurre en todas las especies; así, el ratón comúnmente utilizado en el laboratorio C57BL6 no presenta una diferencia de longevidad entre sexos.

Hace casi 20 años nos planteamos estudiar en el laboratorio la causa de la diferencia de longevidad entre sexos. Observamos que la producción de radicales libres por las mitocondrias de la hembra era muy superior a la del macho. Esta diferencia notable en la producción de radicales por las mitocondrias de la hembra de rata Wistar se complementaba con una mayor oxidación del glutatión mitocondrial y, muy importante, con un enorme aumento en la cantidad de guaninas oxidadas del ADN, especialmente hidroxidesoxiguanosina, cuyos valores eran cuatro veces mayores en la hembra que en el macho.

La ovariectomía evitaba el proceso completamente: las mitocondrias de hembras sometidas a esta intervención producían tantos radicales libres como las de los machos y, sin embargo, cuando una hembra ovariectomizada era tratada con terapia hormonal sustitutiva con estradiol, las mitocondrias volvían a estar protegidas, es decir, nuevamente producían muchos menos radicales libres que las de los machos. Parece claro, pues, que los estrógenos están implicados en la protección contra la producción de radicales libres por las

mitocondrias. Esto se debe al efecto de los estrógenos como antioxidantes.

### Cambios hormonales durante el envejecimiento

Como ya hemos comentado, las hormonas tienen un papel fundamental en el proceso de envejecimiento. De hecho, todos los sistemas reguladores del organismo son fundamentales en este proceso. La teoría neuroinmunoendocrina del envejecimiento afirma que la comunicación entre estos tres sistemas es fundamental para un buen funcionamiento del organismo, de modo que si uno de ellos o todos ellos se alteran, como ocurre en el envejecimiento, ello tiene consecuencias sobre la homeostasis.

Existen diversos factores que pueden condicionar la evaluación del sistema endocrino:

- Factores fisiológicos.
- Estado metabólico.
- Composición corporal.
- Régimen dietético.
- Ejercicio físico.
- Exposición al estrés (ambiental y psicosocial).
- Relación con otros sistemas endocrinos y corporales.
- La tasa de secreción de células secretoras.
- Transporte de las hormonas a las células diana.
- Metabolismo de las hormonas secretadas.
- Los metabolitos pueden ser más o menos biológicamente activos que las hormonas secretadas (p. ej., conversión de T a la más activa DHT y conversión de T4 a T3 más activa).
- Número y afinidad de los receptores hormonales.
- Mecanismos intracelulares tras activación del receptor.
- Aparición de la enfermedad y uso de medicamentos.

Así pues, una adecuada evaluación endocrina debe incluir varios niveles de acción endocrina, así como evaluar la relación

entre sistemas endocrinos y otros sistemas corporales (principalmente los sistemas nervioso e inmunitario), interacciones hormonales del receptor en la célula diana, y mecanismos intracelulares.

Los cambios con el envejecimiento pueden ocurrir a todos los niveles del sistema endocrino:

- A nivel de los sistemas de control de liberación hormonal.
- A nivel de la glándula endocrina, pérdida de peso con atrofia, fibrosis y cambios vasculares en la mayoría de las glándulas, con o sin la aparición concomitante de tumores glandulares (adenomas).
- A nivel de los sistemas de retroalimentación positiva o negativa de hormonas circulantes.

Los cambios en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal durante el envejecimiento son muy importantes, puesto que la liberación hormonal depende del funcionamiento de este eje. Además, constituye el sistema más importante para garantizar la adaptación y supervivencia del individuo ante la exposición al estrés. Diferentes tipos de estrés (p. ej., físico, social, emocional) pueden inducir una serie de respuestas que son mediadas a través de la estimulación suprarrenal (tanto corticosuprarrenal como medulosuprarrenal). En condiciones basales, los niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH), corticotropina y cortisol no varían con el envejecimiento. Sin embargo, ante condiciones de estrés, la liberación de cortisol aumenta respecto al individuo joven, y sus niveles normales tardan más en recuperarse. Ello ocurre probablemente porque hay un fallo en la retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo. Los niveles de deshidroepiandrosterona (DHEA) sí que disminuyen con el envejecimiento en condiciones basales, aunque su estimulación en situaciones de estrés permanece conservada. La secreción de aldosterona también disminuye con el envejecimiento, y es importante tenerlo en cuenta en pacientes con hiperaldosteronismo primario que cursan con hipertensión. Los cambios en la hormona antidiurética no parecen estar claros con el envejecimiento.

En términos generales, con la edad algunas hormonas disminuyen, otras permanecen sin cambios y algunas aumentan. Entre las que usualmente disminuyen están la aldosterona, la calcitonina, la hormona del crecimiento y la renina. En las mujeres, los niveles de estrógeno y prolactina generalmente disminuyen de manera considerable. Los niveles de testosterona suelen disminuir gradualmente a medida que los hombres envejecen.

Entre las hormonas que habitualmente permanecen invariables o que solo disminuyen ligeramente están el cortisol, la epinefrina, la insulina y las hormonas tiroideas T3 y T4.

Entre las hormonas que pueden incrementarse están la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), la norepinefrina y la hormona paratiroidea.

Así pues, en lo que respecta al envejecimiento del sistema endocrino, lo más importante es la disminución de la capacidad de adaptación a las demandas internas y externas, en especial en condiciones de estrés, y un deterioro de la función reproductiva en los hombres y el cese de la reproducción en la mujer (acompañado de las consecuencias a otros niveles que la menopausia tiene sobre ellas).

## El envejecimiento como ventaja

El envejecimiento no ha de ser entendido solo como un proceso de deterioro funcional, sino que, dentro de su definición, debería incluirse también el hecho de que la vejez se acompaña de experiencia. Este segmento de la sociedad constituye un grupo de expertos, literatos, a menudo individuos bien informados, cultos, que son el producto de vidas llenas, activas, útiles y optimistas. Ellos han podido con la vida durante muchos años y han sobrevivido a numerosos problemas. Así pues, los individuos envejecidos deben ser considerados como una ventaja o un logro. Podemos aprender mucho de ellos por la experiencia que han acumulado durante tantos años de vida.

## EL ENVEJECIMIENTO ES NORMAL

El proceso de envejecimiento es un fenómeno fisiológico normal y no debe ser confundido nunca con uno patológico. Envejecer es normal —el individuo que no envejece es porque muere antes de hacerlo—, puesto que el proceso de envejecimiento va asociado a una elevada incidencia y gravedad de enfermedades, accidentes y estrés. Los factores de error, no letales en sí mismos, pueden añadirse de forma progresiva desde una edad temprana al declive fisiológico y predisponen al individuo a pérdidas funcionales o a enfermedades específicas en las últimas etapas de la vida. La muerte de pura vejez es rara; más bien suele acontecer prematuramente por un aumento de la comorbilidad, que se sobrepone al desequilibrio homeostático.

Es difícil aislar los efectos del envejecimiento por sí solo de aquellos consecuentes. Es decir, por ejemplo, un cambio fisiológico asociado al envejecimiento sería la disminución de la velocidad de la conducción nerviosa, pero la enfermedad de demencia que se asocia al envejecimiento sería una consecuencia, entre otros cambios, de aquella. De igual modo, la anemia, por ejemplo, no es normal en la vejez, por lo que, cuando se da en esta etapa de la vida, debe ser investigada. Otro ejemplo de ello son los valores obtenidos en un análisis bioquímico de la sangre: algunos parámetros que se presentan alterados en personas envejecidas respecto a la población adulta o joven no deben ser tomados como la causa o el indicio de un proceso patológico, pues ligeras variaciones son normales con el envejecimiento.

Así pues, debemos ser capaces de diferenciar envejecimiento de enfermedad, algo que no resulta fácil si tenemos en cuenta que el primero generalmente se acompaña de patologías múltiples.

## ENVEJECIMIENTO PREMATURO (PROGERIA)

En los seres humanos aparecen casos esporádicos de síndromes que tienen múltiples características de vejez prematura (inicio precoz) o acelerada (progresión rápida), pero ninguno de ellos puede ser considerado claramente como una genuina aceleración del proceso de envejecimiento. Son más bien defectos genéticos pleiotrópicos, cuya característica general es el envejecimiento acelerado, y se denominan «progerias». Cuando este envejecimiento acelerado se asocia, además, a

otros defectos, se conocen como «síndromes segmentarios», como es el caso del síndrome de Down.

Los síndromes de progeria no necesariamente reproducen la fisiología del envejecimiento. Se trata de patologías (y recordemos que el envejecimiento no lo es) que presentan una aceleración de solo alguna de las características asociadas al envejecimiento normal.

Se han descrito dos tipos de progeria: la infantil (síndrome de Hutchinson-Gilford) y la del adulto (síndrome de Werner). De ambas, la asociada a la edad adulta sería la que reproduce con mayor fidelidad los cambios asociados al envejecimiento.

Sin embargo, si bien hemos señalado que estas enfermedades probablemente no reproduzcan fielmente el proceso de envejecimiento, su análisis resulta interesante desde el punto de vista del estudio de la genética y del envejecimiento. Así pues, las alteraciones genéticas que se dan en tales progerias nos pueden orientar sobre el papel de esa modificación en el envejecimiento. Por ejemplo, en el síndrome de Werner, se produce una mutación en una ADN helicasa que está involucrada en los procesos de reparación, replicación y expresión del material genético. Por tanto, podemos deducir que, si esto conduce a un envejecimiento acelerado, esta ADN helicasa estará implicada en procesos relacionados con el mismo.

## ENVEJECIMIENTO SATISFACTORIO (CENTENARIOS)

Envejecer con éxito implica la persistencia de funciones adecuadas de los diversos órganos y tejidos a lo largo de toda la vida. Esto supone comprimir al máximo la etapa de morbilidad (e idealmente suprimirla), de modo que se produzca lo más cerca posible de los últimos días de vida del individuo.

Además del sustrato genético, las condiciones de salud, y el estatus social, cultural, económico y ambiental, son responsables de la historia demográfica y epidemiológica de los ancianos.

La realidad es que la base genética parece ser importante en la longevidad extrema (centenarios), pero no tanto si hablamos del envejecimiento satisfactorio en general, en el que las condiciones extrínsecas, como el entorno, parecen cobrar una mayor importancia. Así pues, los hábitos de vida saludables, como una buena alimentación, la práctica de ejercicio físico de forma habitual, una buena salud mental, etc., parecen ser la clave para este envejecimiento exitoso.

**Saber envejecer es un proceso de toda una vida.** En algunos estudios se demuestra que ya en el vientre materno se producen procesos sobre el feto que, a largo plazo, afectarán a su longevidad. Por ejemplo, el estrés intrauterino se ha asociado a un acortamiento de los telómeros, lo cual podría estar relacionado con una menor longevidad. Como hemos señalado anteriormente, las causas del envejecimiento se producen en etapas tempranas de la vida, cuando cesa el desarrollo del individuo; por tanto, desde edades tempranas debemos comenzar a tener hábitos saludables para poder, finalmente, envejecer de forma satisfactoria.

**Se trata de añadir años a la vida y, sobre todo, vida a los años.** Este es el objetivo de todas las personas que se dedican

al estudio del envejecimiento (gerontólogos) y de aquellas que tratan a las personas envejecidas (geriatras).

## Longevidad

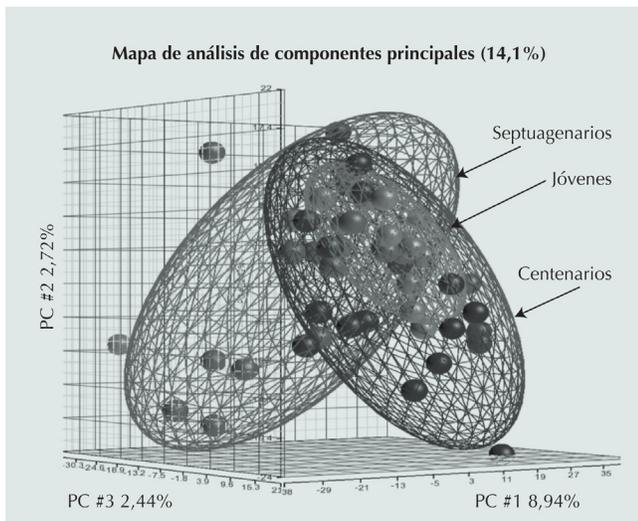
El término «longevidad» considera dos conceptos diferentes: longevidad máxima y longevidad media. Esta última se define como la media de la esperanza de vida al nacer de los individuos de una determinada especie. La longevidad máxima es la edad máxima que un individuo de una determinada especie puede alcanzar. De este modo, sabemos que la longevidad media de la especie humana ha aumentado considerablemente a lo largo de la historia. Esto ha tenido lugar debido al descenso de la mortalidad infantil, del neonato y de la madre, al descubrimiento de los antibióticos y de las vacunas, y, en general, a la mejora del control de las enfermedades infecciosas, así como a una nutrición más elaborada y la mejora de las condiciones higiénicas y del tratamiento de enfermedades como el cáncer, la diabetes, etc.

Sin embargo, no se ha demostrado que exista un aumento en la longevidad máxima. En el pasado, también había personas que alcanzaban edades avanzadas de 80-90 años o más, aunque el porcentaje era mucho más bajo que en la actualidad. El aumento de la longevidad media ha producido un crecimiento del segmento poblacional de entre 60 y 100 años. Por ello, cobran gran importancia enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, los cánceres, la aterosclerosis y, en general, todas aquellas que con más probabilidad pueden afectar a las personas de edad avanzada.

Los avances en investigación acerca de la longevidad han tenido idénticos resultados; es decir, se ha conseguido aumentar la longevidad media en varias líneas de investigación, pero son pocos los progresos en el aumento de la longevidad máxima. La longevidad media ha podido ser modificada mediante el uso de antioxidantes dietéticos, la mejora de la actividad física, etc., pero la única terapia que parece concluyente para aumentar la longevidad máxima es la restricción calórica. Es posible aumentar la longevidad máxima con una restricción calórica que no necesariamente debe darse desde el nacimiento, sino que puede comenzar tardíamente en la vida, siempre y cuando se mantengan unos niveles adecuados de vitaminas, minerales y proteínas. Esto aún no ha podido ser demostrado en el ser humano; en simios los resultados son controvertidos, ya que el estudio ha sido realizado por dos laboratorios independientes, en uno de los cuales han encontrado un aumento de la longevidad, pero en el otro, aunque sí observan ventajas, no identifican modificaciones en la esperanza de vida. Por tanto, se deben llevar a cabo más investigaciones para determinar si realmente la restricción calórica es no solo útil para añadir vida a los años (lo que parece demostrado por ambos laboratorios) sino también años a la vida.

## Los centenarios como ejemplo de envejecimiento satisfactorio

El estudio de las personas centenarias es de gran importancia en gerontología y geriatría no solo porque alcanzan una longevidad extrema, sino porque, además, son un ejemplo de envejecimiento exitoso. De hecho, los centenarios no solo



**Figura 25.4** Perfil de expresión de micro-ARN similar entre centenarios y jóvenes, y diferente en septuagenarios. PC, componente principal.

disfrutan de una longevidad extraordinaria (añaden años a la vida), sino que también muestran una compresión de la morbilidad (añaden vida a los años). Las personas centenarias preservan la capacidad de mantenimiento de la homeostasis, y esa es la razón principal de su extrema longevidad.

Puesto que parece que existe una importante base genética que contribuye a alcanzar la centena de años (ya que se conoce la existencia de familias centenarias y, es más, de poblaciones centenarias, como la de Cerdeña), los investigadores han centrado muchos de sus estudios en el genoma de las personas que sobrepasan los 100 años. Estudios recientes han buscado mutaciones en el ADN (especialmente polimorfismos de un solo nucleótido [SNP]) que pueden ser características de esta longevidad extrema. En nuestro laboratorio, nos hemos centrado en la regulación de la expresión del ADN mediante unas moléculas que modulan la del ARN y que se denominan «micro-ARN».

Los micro-ARN son ARN monocatenarios de pocos nucleótidos que regulan la expresión génica al unirse a secuencias complementarias en el ARN que regulan. Su capacidad para regular varias dianas a la vez hace que sean buenos candidatos para el control de muchos procesos fisiológicos, especialmente multifactoriales, como es el caso del envejecimiento. Nuestra hipótesis de partida fue que los centenarios debían de estar extremadamente bien regulados desde un punto de vista molecular, para poder mantener la homeostasis, y por

ello estudiamos la expresión de estos reguladores casi en los primeros eslabones de tal regulación, los micro-ARN. Así pues, analizamos su expresión en células mononucleares de 30 centenarios, 30 septuagenarios y 30 individuos jóvenes.

Un análisis de componentes principales (PCA) mostró que el perfil de expresión de los centenarios era similar al de los jóvenes y distinto del de los septuagenarios (fig. 25.4). Es más, los primeros incluso sobreexpresaron más micro-ARN (lo cual implica una extrarregulación) que los propios individuos jóvenes.

Por tanto, los centenarios tienen una extraordinaria regulación de la expresión genética, que podría ser uno de los responsables del mantenimiento de la homeostasis que muestran y, en último término, de su extrema longevidad.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, et al. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012;67:395-405.
- Borrás C, Sastre J, García-Sala D, et al. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med* 2003;34:546-52.
- Hadley EC, Kuchel GA, Newman AB. Workshop Speakers and Participants. Report: NIA Workshop on Measures of Physiologic Resiliencies in Human Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:980-90.
- Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2003;5:557-61.
- Leaf A. Long-lived populations: extreme old age. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:485-7.
- Matheu A, Maraver A, Klatt P, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature* 2007;448:375-9.
- Serna E, Gambini J, Borrás C, et al. Centenarians, but not octogenarians, up-regulate the expression of microRNAs. *Sci Rep* 2012;2:961.
- Timiras PS. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. 4th edition New York: Informa Healthcare; 2007.
- Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos PJ, et al. Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell* 2008;135:609-22.
- Viña J, Borrás C, Abdelaziz KM, et al. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:779-87.
- Viña J, Borrás C, Gómez-Cabrera MC, et al. Part of the series: from dietary antioxidants to regulators in cellular signalling and gene expression. Role of reactive oxygen species and (phyto) oestrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free Radic Res* 2006;40:111-9.