

# Los Cuadernos de la FIAPA

*Búsqueda-Acción  
sobre el Envejecimiento*

EL ENVEJECIMIENTO:  
DE LO CELULAR A LO FUNCIONAL.  
ASPECTOS PRÁCTICOS



MINISTERIO  
DE TRABAJO  
Y ASUNTOS SOCIALES

SECRETARÍA DE ESTADO  
DE SERVICIOS SOCIALES,  
FAMILIAS Y DISCAPACIDAD







Federación Internacional de Asociaciones de Personas Mayores  
(FIAPA: Fédération Internationale des Associations de Personnes Agées)

Los Cuadernos de la FIAPA  
Investigación - Acción sobre el Envejecimiento

---

El Envejecimiento:  
DE LO CELULAR A LO FUNCIONAL.  
ASPECTOS PRÁCTICOS

---

Número 4 - Junio de 2005

Federación Internacional de Asociaciones de Personas Mayores  
(FIAPA: Fédération Internationale des Associations de Personnes Agées)

Los Cuadernos de la FIAPA  
Investigación - Acción sobre el Envejecimiento

El Envejecimiento:  
De lo Celular a lo Funcional. Aspectos Prácticos

Número 4 - Junio de 2005

El Instituto de Mayores y Servicios Sociales  
no comparte necesariamente las opiniones y juicios  
expuestos, y en ningún caso asume responsabilidades  
derivadas de la autoría de los trabajos que publica.

Catálogo general de publicaciones oficiales:  
<http://www.060.es>

Primera edición, 2007  
© Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO)

**EDITA:**

Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales  
Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Familias y Discapacidad  
Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO)  
Avda. de la Ilustración, s/n., c/v. a Ginzo de Limia, 58. 28029 Madrid  
Tel. 913 638 935 - Fax: 913 638 880  
e-mail: [publicaciones.imserso@mtas.es](mailto:publicaciones.imserso@mtas.es)  
<http://www.seg-social.es/imserso>

NIPO: 216-07-028-7

D.L.: BI-1.856-07

Impresión: **GRAFO, S.A.**

# Sumario

---

<b>PROLOGO</b>	7
<i>W. J. DEKONINCK</i>	
<b>PREFACIO</b>	11
<i>L. ROBERT</i>	
<b>EL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO</b>	15
<i>O. TOUSSAINT</i>	
<b>LAS NEURONAS Y SUS FUNCIONES</b>	27
<i>W. J. DEKONINCK</i>	
<b>INMUNOLOGÍA Y ENVEJECIMIENTO</b>	47
<i>B. KENNES</i>	
<b>EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA ENDOCRINO</b>	69
<i>J. J. LEGROS, F. SCHLEICH, M. BRUWIER</i>	
<b>EL SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>	85
<i>C. SWINE</i>	
<b>EL ENVEJECIMIENTO DEL RIÑÓN</b>	93
<i>N. VAN DEN NOORTGATE</i>	
<b>EL APARATO RESPIRATORIO</b>	101
<i>J. M. RIBERA CASADO</i>	
<b>EL TEJIDO ÓSEO</b>	111
<i>C. FRONDINI y D. CUCINOTTA</i>	

---

**LA PIEL**

121

*P. FRANCESCHINI*

---

**EL MÚSCULO A TRAVÉS DE LAS EDADES**

135

*P. NOIREZ, T. LAUNAY, G. BUTLER-BROWNE*

---

**LA PRESBIACUSIA**

147

*P. LEFEBVRE*

---

**EL OJO**

157

*J. J. DE LAEY*

---

**CONCLUSIÓN**

173

*W. J. DEKONINCK*

---

**GLOSARIO**

177

---

**LISTA DE AUTORES**

181

---

# Prólogo

---

*El objetivo de los Cuadernos de la FLAPA es hacer conocer, a las personas mayores y a quienes tengan interés, los diferentes aspectos del envejecimiento de una manera accesible.*

*Pensamos que el ámbito relativo a los efectos del paso ineludible del tiempo sobre el conjunto de las células y funciones del organismo podría constituir un tema rico de interés tanto para las personas mayores como para aquellas que van a llegar a serlo.*

*Comprender, de una manera general, algunos mecanismos íntimos del proceso de envejecimiento celular puede ayudar, en nuestra opinión, a entender mejor los fenómenos que le van a sobrevenir a cada uno con el paso de la edad.*

*Estos fenómenos naturales generan riesgos de desarrollo de algunas patologías específicas de la edad, más especialmente cuando existen antecedentes y modos de vida particulares.*

*Este libro, por tanto, no es un nuevo compendio de Geriatria sino más bien una información general sobre los mecanismos complejos que se desarrollan cada día en el organismo, así como en toda especie viva. Por el aspecto práctico de esta obra, esperamos igualmente haber aportado consejos útiles para vivir mejor el propio envejecimiento.*

*En mi calidad de Presidente del Consejo Científico de la FLAPA y de responsable del presente Cuaderno, deseo dar las gracias, en primer lugar, a todos los autores por su preciosa colaboración en esta obra. Mi gratitud va dirigida a continuación a la secretaria y a los traductores por sus ayudas respectivas, aportadas de una manera tan atenta como eficaz. Por último, deseo expresar mi muy sincero reconocimiento al Sr. Magarian, Presidente de la FLAPA, por su confianza y su apoyo.*

*Para facilitar la lectura de este Cuaderno, me permito ofrecerles una visión general de su contenido por medio de una información resumida de cada Capítulo.*



### **El envejecimiento biológico** (O. TOUSSAINT)

*Se trata de un capítulo que describe los antecedentes de las distintas teorías sobre el envejecimiento celular, del concepto genético y determinista al del error catastrófico, pasando por la teoría paradójica del oxígeno libre, generador de los radicales libres tóxicos.*

### **El tejido nervioso** (W. J. DEKONINCK)

*Primero de los tres sistemas de control del organismo, el sistema nervioso es abordado mediante el estudio de los mecanismos que afectan esencialmente al envejecimiento de las neuronas y de sus conexiones: modificaciones estructurales y bioquímicas con sus posibles implicaciones clínicas. Se describen brevemente algunas enfermedades cerebrales relacionadas con la edad y se hace hincapié en algunos consejos prácticos para un envejecimiento cerebral óptimo.*

### **El sistema inmunitario** (B. KENNES)

*Segundo sistema de control, se detalla ampliamente la fisiología compleja para explicar mejor sus disfunciones con el envejecimiento. Un estado inflamatorio crónico que evoluciona de forma apenas discernible y una reacción autoinmunitaria son las principales características. Del lado preventivo, se aconsejan mucho las vacunaciones contra los agentes infecciosos patógenos.*

| 8 |

### **Las glándulas endocrinas** (J. J. LEGROS Y COL.)

*Se trata del último de los tres sistemas de control del organismo. En el envejecimiento, la principal modificación en las secreciones hormonales ocurre en la menopausia femenina. A este respecto, se aborda un nuevo enfoque de tratamiento sustitutivo. Del lado endocrino, no existe ninguna enfermedad particular vinculada a la edad.*

### **El sistema cardiovascular** (C. SWINE)

*Si las patologías cardíacas, vasculares y cerebrovasculares siguen siendo las primeras causas de mortalidad, de morbilidad y de limitación funcional, el autor llama la atención sobre las capacidades residuales de la edad capaces de responder a las necesidades habituales, tanto en reposo como en el esfuerzo. En el ámbito preventivo, es necesario hacer hincapié en la continuación del ejercicio físico de una manera regular.*

### **El riñón** (N. VAN DEN NOORTGATE)

*Las implicaciones clínicas del paso de la edad son poco importantes, ya que se conservan bien las reservas funcionales del riñón. Cuando sobreviene una enfermedad renal, algunos problemas pueden aparecer, más fácilmente, en algunas de sus funciones. En cuanto al aspecto práctico, es necesario avisar a la persona de edad avanzada del peligro de la deshidratación y del de la intoxicación por determinados medicamentos de eliminación renal.*

### **El aparato respiratorio** (J. M. RIBERA CASADO)

*No es necesario olvidar que las vías respiratorias y el tejido pulmonar no son los únicos en sufrir los riesgos del tiempo, ya que los músculos y los cartílagos de la caja torácica también envejecen. Aparte de estas constataciones, el tabaquismo y las infecciones bronquiales desempeñan un papel dañino sobre los procesos evolutivos. Sin embargo, con el paso de los años, la mayoría de las actividades normales se toleran bien, a pesar de una capacidad respiratoria reducida durante los esfuerzos moderados y bruscos. Del lado de la prevención, se recomienda la supresión del tabaco y la vacunación.*

### **El tejido óseo** (C. FRONDINI y D. CUCINOTTA)

*Después de explicaciones sobre los fenómenos de la construcción y la degeneración permanente de este tejido, los autores abordan los procesos de descalcificación posmenopáusica y senil que pueden causar fracturas a diferentes niveles. Esta pérdida ósea de la edad puede ser frenada mediante un régimen rico en calcio y ejercicios físicos diarios acompañados de una vigilancia del peso corporal a fin de evitar la obesidad.*

### **La piel** (P. FRANCESCHINI)

*Lo que hace envejecer prematuramente la piel son los rayos ultravioletas A y B del sol y la deshidratación de la piel debida a una alteración de sustancias secretadas por los fibroblastos de la dermis. Para retardar estos mecanismos, es necesario protegerse del sol y del efecto de los radicales libres que, como en otro lugar, también desempeñan un papel nefasto sobre el tejido cutáneo.*

### **El músculo** (P. NOIREZ y *al.*)

*El principal efecto del proceso de envejecimiento de este tejido es la pérdida de su masa global. La disminución de la secreción de las hormonas sexuales anabólicas no basta para explicar esta atrofia muscular de la edad. La reducción de la actividad neuromuscular también desempeña un papel. Además, los autores nos informan de que la reducción del número de las células satélite situadas al borde de las fibras musculares podría contribuir a la atrofia de los músculos. Sólo el mantenimiento de una actividad muscular permite retrasar los efectos de este envejecimiento.*

### **El oído** (P. LEFEBVRE)

*Este Capítulo se interesa, sobre todo, por la parte que está en relación con la audición, es decir, el oído interno. La pérdida de la audición, o presbiacusia, no afecta a toda la población de más edad. Los riesgos de su desarrollo son, aparte de la edad, los factores familiares, metabólicos, tóxicos y medioambientales. Un audífono, cuanto antes, es la única alternativa para mejorar la audición y la calidad de vida.*

***El ojo*** (J. J. DE LAEY)

*Entre los órganos sensoriales, el ojo es el más complejo. El autor enumera el proceso de envejecimiento de sus distintas partes y analiza sus repercusiones clínicas. Entre estas últimas, la agudeza visual es la más conocida. Sin embargo, la mala adaptación a la oscuridad es un elemento que igualmente debe tenerse en cuenta en la vida corriente de la persona mayor. Sin la presencia de enfermedad, atraen nuestra atención las grandes diferencias que pueden existir en los individuos de edad avanzada en lo referente a las capacidades visuales.*

**W. J. DEKONINCK**

*El estudio del envejecimiento, la Gerontología, ha avanzado de forma espectacular en un siglo. Aunque se conoce desde la antigüedad, el estudio científico serio del envejecimiento ha tenido que esperar a la segunda mitad del siglo XX. Durante décadas, algunos médicos interesados en este tema intentaron retrasar sus nefastos efectos o incluso “rejuvenecer” el organismo. De entre las funciones que declinan con la edad, encontramos a la cabeza las ligadas a la sexualidad. Por ello, en los albores de la endocrinología se intentó “revivir” estas funciones a fuerza de inyectar extractos en los testículos, sobre todo por parte de Brown-Sequard. Esta tendencia persiste en nuestros días y suscita dudas en cuanto a la eficacia e inocuidad de los tratamientos hormonales de la menopausia y la andropausia. Pero, entre tanto, la comunidad científica ha aprendido a aplicar a la Gerontología los métodos experimentales de la bioquímica y la biología molecular moderna, métodos que han hecho posible la aparición de una Gerontología experimental seria y eficaz. De esta forma se han elucidado, al menos parcialmente, las vías genéticas y metabólicas implicadas en la regulación de la longevidad y, en concreto, la obtenida mediante la restricción calórica. Entre los resultados espectaculares de estas investigaciones podemos citar la identificación de las vías de activación secuencial de genes que intervienen en el aumento de la longevidad producida por restricción calórica en varias especies. Estos estudios dejan entrever la activación de estas vías genéticas – metabólicas mediante sustancias sintéticas, como podría hacerlo el resveratrol, un ingrediente de los flavanoles y antocianos que se encuentran en el vino tinto. De esta forma, se podría obtener el efecto positivo de la restricción calórica, difícil a largo plazo, consumiendo unas cápsulas. Aunque todavía no hayamos llegado a eso, el marketing ya está avanzando en ese sentido. Estas tentativas siguen intentando regular la longevidad. Ésta se ve inevitablemente acompañada por el declive de las funciones, así como la aparición y la agravación de enfermedades ligadas a la edad y la muerte. No obstante, el estudio de los mecanismos implicados en este declive ha demostrado que no se trata de un problema genético. No hay genes que codifiquen el declive de las funciones. Los mecanismos implicados en la pérdida de funciones fisiológicas dependen de procesos posgenéti-*

cos. Por lo tanto, hay una diferencia considerable entre la regulación realizada por los genes de resistencia al declive y su inicio y aceleración, que conducen a la muerte.

El estudio detallado de estos mecanismos ha revelado la naturaleza posgenética de varios de los fenómenos que sirven de base al declive del organismo. Uno de ellos, la reacción Maillard (la glicación o glucosidación no enzimática) se ha reconocido como la principal culpable de las agresiones micro y macrovasculares de la diabetes de tipo II. Estas reacciones consisten en la condensación de la glucosa con los radicales amino ( $-NH_2$ ) de las proteínas, reacción espontánea que no precisa catalizador. Otro de esos mecanismos posgenéticos está ligado a la pérdida y la descoordinación de los receptores, lo que dificulta progresivamente la comunicación entre las células. Ocurre lo mismo que si se cortaran los cables de teléfono que unen las ciudades. Una tercera vía, que también interviene después de la acción de los genes, está ligada a la degradación proteolítica descontrolada de macromoléculas biológicas, que produce péptidos con efectos potencialmente dañinos. Citemos, como ejemplo, la fibronectina, pegamento biológico que permite a las células adherirse a la trama fibrosa de la matriz extracelular. Su biosíntesis aumenta con la edad, lo que facilita su degradación proteolítica. Algunos de estos productos de degradación potencian la transformación maligna, otros poseen su propia actividad proteolítica y algunos más activan el proceso inflamatorio y aumentan la biosíntesis de fibronectina.

| 12 | Se reúnen así todos los elementos de un círculo vicioso que tiene la capacidad de autoamplificación y cuyo efecto dañino aumenta con la edad. El descubrimiento de estos mecanismos posgenéticos ha justificado y estimulado su análisis filosófico (Robert, L.; Miquel, P. A., *Biologiques du vieillissement*, Ed. Kimé, París, 2004). Se imponen así varias observaciones conceptuales: el organismo no sólo se comporta como un sistema metabólico perfectamente coordinado por su información genética, sino también como un tubo de ensayo donde ocurren reacciones al margen de las vías metabólicas “programadas”. El organismo se comporta como si la fabricación apresurada (Jacob, F., *Jeu des possibles*, Ed. Fayard, París, 1981, y *Evolution and tinkering*, *Science* 1977, 196:1131-66) hubiera interrumpido el perfeccionamiento de los mecanismos de salvaguardia contra las reacciones “parásitas”. Una segunda observación importante con respecto a estas reacciones: no son ni caóticas ni imprevisibles. Su naturaleza se debe a la química orgánica elemental, como la de la glucosidación no enzimática, y es el resultado directo de la estructura de estas moléculas. La naturaleza se ha “olvidado” de crear una “barrera” entre el azúcar (glucosa) libre en circulación y las macromoléculas susceptibles de ser glucosidadas. Y todavía peor, hay ciertas moléculas que tienen receptores que “reconocen” estos productos de glucosidación y activan otras reacciones dañinas, como la producción de radicales libres potencialmente mutagénicos. Esta “falta de previsión” de la Naturaleza cuando “diseñó” los organismos pluricelulares es el origen de su propio envejecimiento. Esto inspiró al filósofo a decir que el organismo fabrica su propio envejecimiento, “se hace viejo a sí mismo” (libro citado).

*Por lo tanto, estamos lejos de la creación perfecta del ser vivo dotado de células que se pueden defender contra el entorno. El declive de las funciones que aparece con el envejecimiento no necesita invasor alguno. El organismo fabrica su propio declive mediante procesos que no se previeron cuando apareció la vida y que resultan directamente de su estructura y funcionamiento. La pluralidad de estos mecanismos también explica el declive diferencial de las funciones, el envejecimiento “por piezas” (Robert, L., Le vieillissement, faits et théories, Ed. Flammarion, París, 1995). Hay funciones que se pueden conservar en gran medida mientras que otras ya están en pleno declive. El declive de las funciones locomotoras precede en varias decenas de años al declive cognitivo. Pero este declive diferencial de las funciones facilita la asistencia médica y selectiva de algunas de estas pérdidas. Pensemos en los rápidos progresos de la medicina cardiovascular, que ha retrasado varios decenios la muerte cardíaca. Cuanto más aumenta la longevidad, cuanto más avanzan las medicinas teórica y clínica, más nos damos cuenta de que la verdadera sorpresa del nuevo siglo no es tanto la desaparición de las enfermedades asociadas a la edad, sino su retraso en el tiempo y el aprendizaje del organismo para vivir mejor a pesar de una polipatología que está mucho tiempo latente, pero que un día termina por ganarnos la partida. Gracias al progreso de la Geriátrica, esto ocurre de forma menos dolorosa para la persona mayor y más aceptable para su entorno, siempre y cuando los médicos y el personal sanitario sean competentes y entregados. El presente tratado de Gerontología debería contribuir a este fin.*



# El envejecimiento biológico

---

*O. TOUSSAINT*

---

## LA BIOGERONTOLOGÍA EN EL SIGLO XX

### Visión dual del envejecimiento biológico

La evolución de la mayoría de las funciones fisiológicas que aparecen en el curso de una vida se catalogó principalmente en las décadas de 1950 y 1960. La conclusión general de estos estudios fue que existen unos procesos relativamente constantes de deterioro de todas las funciones fisiológicas en función de la edad, asociados a una vulnerabilidad creciente al estrés de todo tipo, a las enfermedades, a las heridas y a los accidentes. La consecuencia lógica de esta conclusión era estudiar las causas más profundas de estos deterioros crónicos. A mitad de la década de 1960, la Gerontología se dividió en dos grupos: la escuela del envejecimiento integrativo y la del envejecimiento celular. Expliquémonos. Para la primera escuela, el envejecimiento del organismo era esencialmente una consecuencia de la modificación sufrida por los órganos y los mecanismos integrativos a lo largo del tiempo (el cerebro, las glándulas endocrinas y los tejidos responsables de la inmunidad), es decir, lo que hoy llamamos el sistema neuroendocrinoimmune. Éstos argumentan que el envejecimiento de las células de los tejidos controlados por el sistema neuroendocrinoimmune es sólo una consecuencia de los cambios ocurridos en este sistema. Los otros se defienden con facilidad, indicando que, aunque sí hay cambios en los sistemas integrativos, estas modificaciones tienen origen en mecanismos celulares, de ahí el interés del estudio del envejecimiento celular. En efecto, se sabe de forma muy general que todos los tipos celulares sufren las consecuencias nocivas del tiempo que pasa, cada uno a su manera, según su posición, función, estructura, grado de utilización, etc., y que los sistemas integrativos no son una excepción a esta regla. La universalidad de este proceso hace pensar que debe haber, si no mecanismos, al



menos factores comunes al envejecimiento de todos los tipos celulares. La búsqueda de estos factores se hizo posible, sobre todo, mediante el desarrollo de modelos de envejecimiento celular en cultivos de células humanas. Entre los pioneros serios en el desarrollo de estos modelos nos quedamos con Leonard Hayflick, que fue el primero que demostró que las células humanas normales en cultivo celular tienen una vida de duración limitada.

### El envejecimiento celular *in vitro*. Breve relato histórico

Pasaron unos cincuenta años entre las primeras tentativas de cultivo celular y la puesta a punto de cultivos en los que se eliminaron los contaminantes biológicos de todo tipo y para los que se estandarizaron medios nutritivos y condiciones experimentales. En 1910 se demostró que las células nerviosas de larvas de anfibios, puestas en cultivo, conservaban su estado característico de diferenciación y seguían teniendo capacidad de movimiento y división. En 1912, Carrel puso en cultivo células de músculo cardíaco de embriones de pollo. Estos cultivos se abandonaron voluntariamente después de 34 años y fueron necesarios muchos años más para que se extinguiera el mito de la inmortalidad de las células fuera del organismo. Se propusieron varias explicaciones, como, por ejemplo, la adición involuntaria de células frescas por medio del extracto de embrión de pollo mezclado con el plasma que se suministraba a las células o, incluso, la sustitución deliberada de las células moribundas por células nuevas. En 1916 se introdujeron, por un lado, los cultivos en monocapa y, por el otro, el uso de tripsina para separar las células de su sustrato cuando se pasaban a un nuevo recipiente. En 1961, Hayflick y Moorhead publicaron "*The serial cultivation of human diploid cell strains*"<sup>1</sup>, artículo que describía el cultivo de fibroblastos humanos (el tipo celular mayoritario del tejido conjuntivo) procedente de pulmones fetales. Los principales resultados de ese artículo fueron: la apariencia normal de las células (morfología general y morfología de los cromosomas), la duración limitada del crecimiento del cultivo y, por último, la división de la evolución de los cultivos en tres fases. La fase I representa el cultivo de la biopsia tras digestión enzimática parcial de las muestras. La fase II se caracteriza por un crecimiento rápido entre cada trasplante del cultivo. Finalmente, la fase III –la fase final– presenta una disminución cada vez más marcada del ritmo de las mitosis. Aparecen progresivamente muchas modificaciones morfológicas y bioquímicas. Las células posmitóticas que aparecen en la fase III terminan por morir al cabo de un cierto tiempo, que Hayflick describe como corto, pero que algunos estu-

| 16 |

<sup>1</sup>El cultivo seriado de cepas de células diploides humanas. [N. del T.]

dios recientes han podido prolongar a cerca de un año. Hayflick observó un gran número de las modificaciones bioquímicas que aparecen durante el envejecimiento *in vitro*. Estas modificaciones afectan a la actividad de muchas enzimas, a las funciones celulares, al contenido celular de varias moléculas, entre ellas el ADN (ácido desoxiribonucleico, portador de los genes) y a las proteínas, o a su velocidad de renovación. Además de los fibroblastos de pulmones fetales humanos, se pudieron hacer cultivos de fibroblastos de otro origen celular y de muchos otros tipos celulares pertenecientes a diversas especies, y en todos los casos la evolución es comparable.

## Teorías explicativas

Tras la acumulación de todos estos datos sobre la duración limitada y constante de la vida de las células normales en cultivo, es decir, lo que se ha llamado el envejecimiento celular *in vitro*, aparecieron numerosas teorías explicativas. De hecho, estos conocimientos de biología celular permitieron abordar los mecanismos celulares del envejecimiento y, por lo tanto, descender a una escala inferior a la del organismo y el órgano, para los que ya existen teorías del envejecimiento, como la teoría inmunológica y la teoría neuroendocrina, ambas retomadas bajo el término genérico de teoría neuroendocrinoinmune.

| 17 |

A nivel celular, a lo largo de estos 30 últimos años han surgido numerosas teorías. Un análisis más fino de estas teorías revela que una gran mayoría de ellas da a las células un papel inevitable, ya sea considerando la evolución de su número y sus relaciones dentro de un órgano o entre órganos diferentes, la de sus funciones o la de la mayoría de sus constituyentes, a escala subcelular y molecular. No obstante, y a pesar de su número, estas teorías se pueden clasificar según diferentes modos, que llevan siempre a la formación de grupos de teorías más o menos homogéneas. Hemos seleccionado los cinco modos de clasificación principales.

## Clasificación de las teorías del envejecimiento celular

- La **clasificación histórica** separa, por un lado, las teorías cuyo interés es puramente histórico —ya sea por remontarse a una época anterior a descubrimientos tan fundamentales como el de la doble hélice del ADN, por ejemplo, ya sea porque se hayan refutado experimentalmente— y, por otro lado, las teorías modernas. Este tipo de clasificación enmascara el hecho de que ciertas teorías modernas son una actualización de teorías más antiguas.

- La **clasificación evolucionista** separa las teorías del envejecimiento celular en función de las diferentes ramas del reino animal, desde los protozoos hasta los mamíferos.
- También se puede realizar una **clasificación jerárquica** según la complejidad biológica, estrechando gradualmente el campo de observación desde la escala del individuo hasta la de la molécula. El peligro de este tipo de clasificación reside en una generalización abusiva de un mecanismo de envejecimiento observado en un caso particular a todas las demás estructuras biológicas del mismo nivel jerárquico de complejidad o, incluso, a otros niveles jerárquicos.
- Los mecanismos precisos del envejecimiento de los diferentes tipos celulares dependerán, en parte, de sus **posibilidades de división**. En el caso de los tejidos que han conservado la capacidad mitótica, es oportuno preguntarse sobre la evolución de la frecuencia y la velocidad de división de las células con la edad. En cuanto a los tejidos que no se renuevan, lo que es adecuado es la cuestión de la disminución del número de células con el tiempo.
- El tipo de clasificación de las teorías del envejecimiento que nos interesa más en este trabajo se basa en **la naturaleza y el origen de los mecanismos** que pueden conducir al envejecimiento. Las teorías genéticas del envejecimiento, que hacen intervenir un aspecto de la expresión o la estructura del genoma, pueden ser o bien deterministas (que se suponen reguladas por leyes en las que no interviene el azar), si se propone la existencia de genes que programan el envejecimiento de forma directa, o bien estocásticas (que se suponen reguladas, en parte, por el fruto del azar y que evolucionan en una dirección probable), si se consideran las posibilidades de alteración del genoma con el tiempo. Las teorías del entorno, que asignan un papel predominante a los efectos nefastos del entorno celular, son todas estocásticas.

| 18 |

En la década de 1990 asistimos a un movimiento de unificación de las diferentes teorías del envejecimiento. Presentamos este movimiento a continuación.

## TEORÍAS GENÉTICAS Y DEL ENTORNO DEL ENVEJECIMIENTO CELULAR

### Teorías genéticas

#### *Teorías genéticas y deterministas*

Al ser tan enorme la complejidad del sistema celular, ¿se pueden concebir teorías del envejecimiento celular verdaderamente deterministas? Es obvio que la maquinaria genética de la célula era un objetivo perfecto para la creación de este

tipo de teorías, ya que contiene la información responsable de la estabilidad y la existencia del sistema celular. Y aquí es donde empieza la mezcla, demasiado frecuente, entre las teorías “deterministas” y las “genéticas”. Aunque todas las teorías deterministas serías son genéticas, eso no significa que las teorías genéticas sean todas deterministas. Para poder explicar el envejecimiento con teorías que sean, a la vez, genéticas y deterministas tiene que existir un número limitado de genes presentes a lo largo de la vida de una célula, o de una línea celular, que regulen el envejecimiento. Estos genes deberán ser o bien responsables de una cascada de expresiones / represiones que se suceda durante toda la vida desde la formación del huevo, o bien capaces de establecer un momento a partir del cual otros genes deberán encenderse o apagarse, provocando el envejecimiento de la célula.

Entre estas teorías deterministas y genéticas encontramos la de la activación de un programa tras el periodo de reproducción, o tras un cambio medioambiental, que hace intervenir hormonas o factores neuronales.

Más recientemente, se ha descubierto que hay ciertos genes que se expresan de forma diferente a lo largo del envejecimiento celular de las células de mamíferos, entre ellas algunas cepas de origen humano. Más concretamente se han descubierto genes implicados en la suspensión de la proliferación celular, que se observa durante el envejecimiento de las células mitóticas. Argumentos recientes sospechan la existencia de una familia de agentes negativos que actúan sobre la proliferación celular durante el envejecimiento de las células mitóticas. Estos agentes negativos podrían regularse de forma diferente a lo largo del envejecimiento de las células. Podrían contrarrestar así la acción de los factores positivos que estimulan la mitosis celular.

Hay que ser prudentes, ya que también podrían existir genes asociados al envejecimiento que provoquen el envejecimiento de forma probabilística. Así pues, cuantos más medios de defensa, reparación o eliminación de daños existan en una especie, mayor será la probabilidad de que sus individuos vivan muchos años. Esto es una paráfrasis del concepto no determinista de la asociación de genes al envejecimiento que proponemos y que desarrollamos a continuación en las teorías del envejecimiento celular, a la vez con genéticas y escolásticas.

## Teorías genéticas y escolásticas

### *Teoría de la regulación génica*

Cada especie posee un conjunto único de genes que determinan su desarrollo y reproducción. Su activación y represión sucesivas, que se inician con la fer-

tilización, determinan la duración de su desarrollo y controlan la aparición del periodo de reproducción. Según esta teoría, la duración de la fase de reproducción depende de la capacidad de defensa que tenga el organismo frente a ciertos factores nefastos. Estos factores, como las modificaciones fisicoquímicas del genoma, se deben a modificaciones del metabolismo que pueden encender ciertos genes indeseables o afectar a la acción de genes esenciales. El envejecimiento será la consecuencia de un desequilibrio entre los diferentes factores que han permitido, sobre todo, el mantenimiento de la fase de reproducción.

### Teorías de la diferenciación terminal

Mientras que la teoría de la regulación génica ponía el énfasis en una variación de las interacciones entre las proteínas y el ADN debida a una modificación del metabolismo general que marca el final de la fase reproductiva, Cutler propuso que estas modificaciones de la regulación génica se deben, en parte, a los efectos negativos del metabolismo y, en especial, del metabolismo del oxígeno, fuente de radicales libres (especies químicas muy reactivas derivadas del oxígeno que respiramos). Los resultados experimentales sugieren que la tasa metabólica específica (expresada en kilocalorías por gramo de tejido y día) es inversamente proporcional a la longevidad de las especies de mamíferos. Estos estudios hacen pensar que existe una relación directa entre la tasa metabólica específica y la producción de radicales libres. Hay que tener en cuenta, por supuesto, los medios de defensa frente a estos radicales libres. Este argumento se hace tomando como base la teoría de la asociación de genes al envejecimiento. Encontramos aquí la idea de que cuanto mayor sea la regulación de los genes que permiten luchar de forma eficaz contra los radicales libres, más importante será la longevidad de una especie, lo que parece comprobarse experimentalmente para toda una serie de antioxidantes. Es obvio que esta idea se puede ampliar a todos los sistemas de defensa, reparación o eliminación de daños. Esta teoría es de naturaleza estocástica, ya que, probablemente, existen muchísimas combinaciones posibles de “desregulaciones” génicas que, al final, conducen a la destrucción del sistema celular. Este concepto sugiere que una “desregulación” génica podría ser la causa no sólo del envejecimiento de las células, sino también del organismo entero, si afecta a las células de los tejidos neuroendocrinoinmunes.

### Teoría de la inestabilidad del genoma

Las inestabilidades pueden ser de diferente naturaleza y afectar a la expresión de los genes. Pueden darse modificaciones en cuanto al propio ADN, como, por ejemplo, mutaciones o reorganizaciones del ADN. Para esta teoría, la inestabili-

dad del genoma es la principal causa del envejecimiento. Por ejemplo, la pérdida al azar de una o varias copias de ciertos genes a lo largo del tiempo sería suficiente para explicar la modificación de la función celular durante el envejecimiento. También se ha demostrado recientemente que la longitud de los telómeros, es decir, la secuencia terminal de los cromosomas, disminuye a lo largo de los pasos en cultivo de los fibroblastos, mientras que en las células germinales o tumorales es constante, principalmente a través de la regulación de la telomerasa, enzima que reconstruye los telómeros.

En conclusión, las teorías estocásticas dan un papel importante al entorno celular: infligir daños al azar. El hecho de que estos daños tengan o no consecuencias sobre el envejecimiento dependerá de la naturaleza general del genoma, en lo que respecta a su estructura y a sus relaciones con las proteínas nucleares, a su organización (la presencia de genes en varias copias, por ejemplo), a sus posibilidades de reparación y expresión y al estado de diferenciación de la célula. Presentemos ahora la visión diametralmente opuesta de las teorías del entorno que acusan al entorno celular de ser el responsable del envejecimiento.

## Teorías del entorno del envejecimiento celular

### *Una teoría de interés histórico: el error catastrófico*

En 1963 se propuso la siguiente hipótesis: cuando un error se infiltra al azar en la maquinaria de síntesis proteica, puede provocar errores en la síntesis de nuevas proteínas. Si no se corrige rápidamente este error, entonces la teoría prevé que se pueda amplificar y al final ser incontrolable, provocando, de esta forma, una verdadera catástrofe en cuanto al funcionamiento celular. Hay muchos años que se ha demostrado que la fidelidad de transmisión de la información codificada en el genoma puede reducirse en una serie de modelos, pero que no se trata de un proceso general. No obstante, estos resultados no prueban la teoría, ya que la frecuencia de los errores aparecidos no parece suficiente para provocar tal error catastrófico. Además, de todos modos existen otros mecanismos de alteración de las proteínas. Por otra parte, los sistemas encargados de eliminar las proteínas alteradas se debilitan con el envejecimiento.

### Teoría generalizada del error catastrófico

En 1973 ya no se hablaba de forma exclusiva sobre el origen de los fenómenos que inician la degradación celular, que tampoco puede estar provocada exclusivamente por la falta de fidelidad de la síntesis proteica, sino también por

alteraciones del ADN o del metabolismo energético, etc. Esta teoría se hace tan general que agrupa la totalidad de las teorías estocásticas del envejecimiento celular, sean genéticas o no.

Entre estas teorías, la más estudiada es la teoría de los radicales libres que ha conocido un éxito enorme, aunque los radicales libres no sean más que un ejemplo de los factores medioambientales que pueden alterar el funcionamiento celular. Las razones de este éxito son varias. En primer lugar, una razón casi filosófica es el descubrimiento de la paradoja del oxígeno: el oxígeno es necesario para la vida aerobia, pero es la fuente de moléculas altamente reactivas y destructivas: los radicales libres derivados del oxígeno molecular. Una razón más histórica es el descubrimiento de enzimas antioxidantes presentes a altas concentraciones en todas las células de los mamíferos. Por último, esta teoría ha permitido el desarrollo de numerosos modelos experimentales según las dianas celulares de los radicales libres estudiados.

| 22 |

Con estos ejemplos, se ve bien que la teoría generalizada del error catastrófico acepta que exista toda una gama de fenómenos negativos asociados a las interacciones entre las células y su entorno. Además, esta teoría permite comprender fácilmente que todas las teorías clásicas del envejecimiento no son mutuamente excluyentes. Por ejemplo, se sabe que los radicales libres alteran muchos componentes celulares, entre ellos el ADN, por lo que desempeñan un papel en la teoría genética de la inestabilidad del genoma o en las teorías del entorno, según que consideremos sus efectos sobre el ADN o sobre los demás componentes celulares. Finalmente, los radicales libres pueden modular la regulación de los genes e intervenir de esta forma en la asociación de los genes con el envejecimiento. Con este ejemplo se ve que era necesario unificar las teorías del envejecimiento en torno a conceptos más generales que tengan en cuenta los efectos de todas las fuentes de modificaciones de las células a lo largo de su envejecimiento, ya estén programados o no. La teoría generalizada del error catastrófico fue un primer paso en ese sentido.

### **Unificación de las teorías**

Esta teoría ya no se basa en un mecanismo preciso de alteración de un elemento estructural o de una función celular y sólo precisa la consecuencia de todas esas alteraciones: un aumento del nivel de errores que termina por autoamplificarse y provocar la muerte celular. Sin embargo, la teoría no dice la forma en que el nivel de errores aumenta de forma explosiva a partir de un cierto



momento mientras que, hasta ese punto, se había mantenido a un nivel controlable para la célula.

El aumento de la longevidad de las especies animales sólo fue posible tras una evolución compensatoria de los sistemas de protección para mantener el estado de las células y los tejidos frente a estas causas de alteraciones. Encontramos aquí ya la idea de la necesidad de mantener un equilibrio entre las alteraciones diversas y los medios que se emplean para oponerse a ellas.

A pesar de las diferencias que existen entre estas teorías, se han reunido en torno al concepto global de alteración del mantenimiento de la estructura y las funciones celulares (*“global concept of failure of maintenance”*). A partir de un cierto momento, los mecanismos de defensa ya no son capaces de asegurar este mantenimiento y las puertas de la antecámara de la muerte se cierran entonces definitivamente para la célula. Este estado irreversible se ha retomado con el nombre de concepto de umbral crítico de la acumulación de errores, coincidiendo en su fase final con la teoría generalizada del error catastrófico. El concepto de umbral crítico de acumulación de errores pone así de relieve el vínculo entre las restricciones genéticas que determinan la constitución de toda célula y la presión del entorno que provoca los errores y los cambios en todos los componentes de las células. Toda célula posee, a diferentes niveles de su organización, sistemas de defensa, de reparación y eliminación de daños que están programados en el genoma en lo referente a su intensidad, sus relaciones entre ellos y su inducción, y esto en función del estado de diferenciación de las células. Estos medios de protección determinan el aumento del nivel de errores y la supervivencia de las células frente a modificaciones de todo tipo en el entorno.

## ¿QUÉ OCURRE ANTES DEL UMBRAL CRÍTICO DE ERRORES?

### Visión global de una célula

En su versión actual, la termodinámica de sistemas abiertos prevé que todo proceso que puede ocurrir en el universo es un proceso que reduce las diferencias de potenciales energéticos. De esta forma, se ha podido proponer que el origen de la vida, el crecimiento, el desarrollo biológico y la evolución se han visto favorecidas termodinámicamente, ya que estos procesos tienden a aumentar la degradación de los gradientes de energía. Al principio de la evolución, las especies biológicas tenían unas capacidades de degradación de energía reducidas. Según la teoría del soma disponible, una parte importante de las capacida-



des metabólicas de estas especies se utilizaba para la reproducción y no para los sistemas de protección contra el estrés. Por lo tanto, la duración de la vida de estas especies debía ser relativamente pequeña. Después, a lo largo de la evolución, asistimos a una mejora de las capacidades metabólicas de estas especies. Aquí es la selección natural la que ha intervenido para favorecer el uso de este exceso de capacidades metabólicas, ya sea para la reproducción (animales actuales de vidas bastantes cortas y con una gran capacidad reproductiva) ya sea para los sistemas de defensa (animales actuales de vidas prolongadas y con una capacidad reducida de reproducción). En el gusano *C. elegans*, los mutantes que presentan una mayor duración de la vida presentan una resistencia reforzada a uno o varios tipos de estrés. De igual forma, se han aislado poblaciones de *Drosophila melanogaster* que presentan una longevidad aumentada. Estas poblaciones también presentan resistencia reforzada a varios estreses. Paralelamente, para varias especies de mamíferos, la resistencia de los fibroblastos a estreses diversos, oxidativos o no, presenta una correlación con la longevidad.

La teoría termodinámica del envejecimiento propone también que los sistemas biológicos pueden desestabilizarse con la acumulación de daños (que, en su mayoría, están generados por los radicales libres), que estos daños se instalan progresivamente (envejecimiento normal) o súbitamente por efecto del estrés (envejecimiento acelerado). Tras esta desestabilización, las células pueden volver a encontrar un estado nuevo de funcionamiento, caracterizado por un nivel más alto de modificaciones irreversibles (errores). Además, esta teoría permite explicar porqué las células senescentes presentan una mayor sensibilidad a varios tipos de estrés.

### Senescencia producida prematuramente por los estreses (SIPS) oxidativos subcitotóxicos

Muchos estudios se han propuesto conocer los efectos de los estreses oxidativos sobre el envejecimiento de las células *in vitro* (o senescencia replicativa). La mayoría de ellos se han realizado tomando como base el modelo de Hayflick, es decir, la senescencia de fibroblastos humanos normales *in vitro*. Un argumento a favor de la teoría de los radicales libres sería que la velocidad del envejecimiento de las células humanas cambia según las condiciones más o menos oxidativas. De hecho, existen varios modelos *in vitro* para estudiar lo que se ha nombrado senescencia producida prematuramente por los estreses (SIPS) oxidativos subcitotóxicos.

## CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

Como hemos descrito, diversos tipos celulares acumulan daños, especialmente en lo que se refiere a su ADN, durante el envejecimiento *in vitro*. El riesgo de transformación creado por las mutaciones está contrarrestado por la entrada de las células en una senescencia prematura. Podemos suponer que la entrada de una cierta proporción de células en una senescencia prematura, tras un estrés cualquiera, puede interferir con la homeostasis (o equilibrio dinámico) tisular y participar en el desarrollo de varias patologías.

Digamos, para terminar, que se ha propuesto utilizar la senescencia producida prematuramente por los estreses como modelo de selección *in vitro* que permita probar los efectos a largo plazo de moléculas que se están desarrollando en las industrias de productos cosméticos, farmacéuticos y agroalimentarios.

*(Agradecimientos: O. Toussaint es investigador cualificado del Fondo Nacional de Investigación Científica [Fonds National de la Recherche Scientifique, FNRS], Bélgica. También agradece a la Comisión Europea, a la Región Valona y a la comunidad francesa de Bélgica el apoyo que han prestado a sus investigaciones.)*

## BIBLIOGRAFÍA

- CARREL, R.: "On the permanent life of tissue outside the organism", J. Exp. Med. 15, 516-26, 1912.
- HAYFLICK, L.; MOORHEAD, P. S.: "The serial cultivation of human diploid cell strains", Exp. Cell Res. 25, 585-621, 1961.
- TOUSSAINT, O.; RAES, M., y col.: "Ageing as a multi-step process characterized by a lowering of entropy production leading the cell to a sequence of de ned stage", Mech. Ageing Dev. 64, 45-64, 1991.
- TOUSSAINT, O.; REMACLE, J., y col.: « Approach of evolutionary theories of ageing, stress, senescence-like phenotypes, calorie restriction and hormesis from the viewpoint of far-from-equilibrium thermodynamics », Mech. Ageing Dev. 123, 937-46, 2002.
- TOUSSAINT, O.; DUMONT, P., y col.: "From the Hay ick mosaic to the mosaics of ageing, Role of stress-induced premature senescence in human ageing". Int. J. Biochem. Cell Biol, 34/11, 1415-29, 2002.



# Las neuronas y sus funciones

---

W. J. DEKONINCK

---

## INTRODUCCIÓN

Los científicos de los siglos XVIII y XIX decían, de forma algo simplista, que “el cerebro secreta el pensamiento como el hígado la bilis y el riñón la orina”. Guy Lazorthes, en su libro, *Le cerveau et l'esprit*<sup>1</sup> (Flammarion, París, 1982), llama la atención sobre la extrema complejidad y maleabilidad de la estructura cerebral. A pesar, o más bien debido, a los progresos de las neurociencias, esta complejidad no deja de aumentar y, con ella, la conciencia de nuestra ignorancia. Gracias a las nuevas técnicas de observación y medida, en la actualidad somos capaces de comprender mejor los mecanismos de comunicación entre las células, así como los del metabolismo endocelular. Vamos a intentar aclarar estos mecanismos biomoleculares de la transmisión de señales eléctricas y químicas, dentro del cerebro, a través de las neuronas y sus prolongaciones. No obstante, antes de hablar de las células nerviosas y de sus principales funciones en el ser humano, pensamos que conviene presentar algunos puntos sobre el desarrollo del cerebro a lo largo de la evolución de las especies.

| 27 |

## EVOLUCIÓN DEL CEREBRO

¿Cómo se ha formado a lo largo del tiempo un órgano tan complicado como el cerebro?

Al principio, hace 500 millones de años, existía el **tronco cerebral**, sede de la transmisión de datos que procedían del mundo exterior y cuyo papel era regular las funciones vitales.

---

<sup>1</sup>El cerebro y el espíritu. [N. del T.]

El **cerebelo** se fue adosando progresivamente a la cara posterior del tronco cerebral para, en un principio, ejecutar funciones como la coordinación de los movimientos. A continuación, a lo largo de su desarrollo (tres veces su volumen inicial), el cerebelo va a ir adquiriendo muchas más funciones, como el control del equilibrio y el de las partes del cuerpo en el espacio.

A continuación aparece el **sistema límbico**, situado entre el tronco cerebral y los hemisferios cerebrales. En todos los mamíferos este sistema controla numerosas funciones, como la estabilidad de ciertos parámetros biológicos, la temperatura corporal, la presión arterial o el ritmo cardíaco, asegurando así lo que se llama homeostasis. El sistema límbico también desempeña un papel fundamental en la vida emotiva y cognitiva. Los dos hipocampos y el hipotálamo, que controla la hipófisis, pertenecen al sistema límbico.

Finalmente, aparece el córtex (corteza), que se va a desarrollar progresivamente. Estará formado por dos hemisferios (el derecho y el izquierdo), cada uno de ellos dividido en cuatro regiones o lóbulos. Cada hemisferio controla la mitad del cuerpo opuesta a él.

| 28 | Un haz formado por millones de fibras nerviosas, llamado **cuerpo caloso**, une los hemisferios entre ellos.

Bajo la forma de una gruesa capa de tres milímetros, las células nerviosas, llamadas **neuronas**, constituyen el córtex. Aunque la estructura del córtex es la misma en todos los vertebrados, no ocurre lo mismo con su superficie. En el ser humano, esta última alcanza los 2.200 cm<sup>2</sup>. A partir de ese momento, la importancia de esta superficie obliga a formar numerosos pliegues o circunvalaciones para adaptarse al volumen de la caja del cráneo. Puede que fuera el agrandamiento de esta superficie la que permitió al cerebro resolver los problemas que encontraron nuestros ancestros, hace más o menos dos millones de años, para poder organizarse, memorizar, comunicarse, comprender, jugar y crear.

En el reino animal, la génesis del cerebro hace aparecer claramente una aceleración creciente de la evolución. En efecto, hicieron falta 400 millones de años para pasar de un pececito, prácticamente carente de cerebro (el *anfioxus*), a los primeros mamíferos, pero a estos sólo le hicieron falta entre cuatro y cinco millones de años para evolucionar hacia el cerebro humano. Al igual que el peso del cerebro fue aumentando progresivamente, también aumentó su volumen, ya que pasa de los 750 cm<sup>3</sup> en el ser humano erguido (en latín, *homo erectus*), hace 1,5 millones de años, a los 1.350 cm<sup>3</sup> del ser humano inteligente (en latín, *homo*

*sapiens*), hace 30.000 años. Desde esta época, el peso, el volumen y el córtex se han estabilizado, al contrario que el entorno externo, que ha cambiado enormemente. Esto ha hecho decir al célebre biólogo Jean Rostand (*La biologie et l'avenir humain*<sup>2</sup>, Albin Michel, París, 1950) que “si, prodigiosamente, lográramos hacer resurgir, hoy en día, a un recién nacido del tiempo de las cavernas para criarlo y educarlo como uno de los nuestros, se convertiría en un adulto que nada, en su aspecto, conducta o pensamiento, diferenciaría de nosotros”.

## LAS CÉLULAS NERVIOSAS O NEURONAS

Las neuronas son las células principales del cerebro. De hecho, se han constituido en sistemas de señalización notables. Ellas son, en efecto, con su capacidad de comunicación, las que sirven de base a todos los aspectos de nuestra vida mental, desde la génesis del pensamiento y la conciencia hasta la expresión de los sentimientos. A principios del siglo XX fue cuando Ramón y Cajal subrayó las similitudes que existen entre las células nerviosas de todos los animales y señaló que la capacidad de aprendizaje dependía, sobre todo, del número de neuronas y de la forma en la que están interconectadas: cuanto más numerosas sean las células nerviosas y más complejos sus sistemas de conexión, mayor es la capacidad de aprendizaje del animal. Parecía que, ya entonces, el funcionamiento del cerebro dependiera, ante todo, de las conexiones de las neuronas entre ellas, para establecer la mejor de las transmisiones, es decir, la vía preferencial para las señales que a menudo vienen del mundo exterior. Así pues, la naturaleza de la información, transmitida por una señal nerviosa, no viene determinada por la naturaleza de la señal, sino por las vías que utiliza dentro del cerebro.

| 29 |

¿Cómo percibe esa señal una neurona y cómo la transmite a otras neuronas?

Para ello, tenemos que describir brevemente las características morfológicas y bioquímicas de la neurona y de su red funcional.

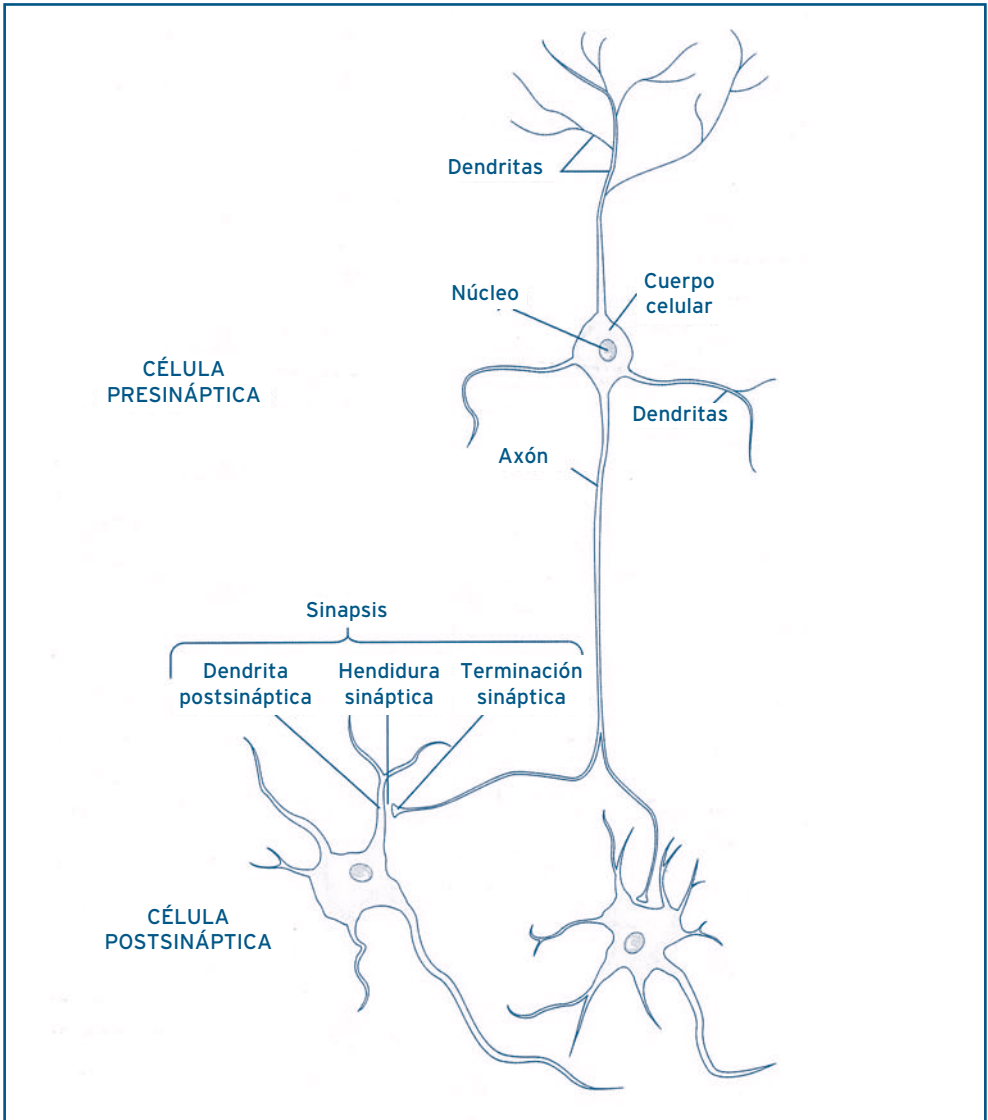
Como todas las células del organismo, la neurona tiene un citoplasma en el que se encuentran el núcleo y múltiples partículas indispensables para la vida molecular de la célula. Pero, a diferencia de las demás células, la neurona posee numerosas excrescencias citoplásmicas (axón y dendritas) rodeadas de la misma membrana que el cuerpo celular.

A través de estas membranas, o envolturas, se realizan las transmisiones electroquímicas con otras neuronas y otros tejidos diana. Cada neurona establece,

---

<sup>2</sup>La Biología y el futuro humano. [N. del T.]

Figura 1



| 30 |

aproximadamente, 10.000 conexiones con otras neuronas mediante uniones especializadas llamadas **sinapsis**. En el ser humano, como se calcula que el número de neuronas es más o menos 100.000 millones, podemos imaginar las inmensas posibilidades de conexión entre las neuronas.

La información se recibe en las dendritas y en el cuerpo celular de la neurona y, a partir de estas zonas receptoras, se transmite al axón y después a las terminaciones presinápticas (Figura 1).

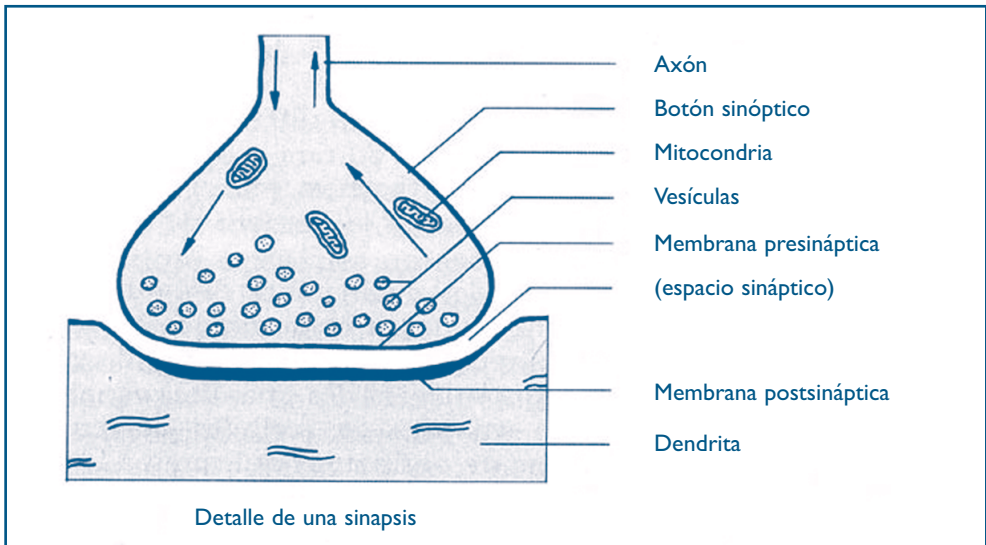
Y es aquí cuando hay que hablar de información o señal que se propaga de forma bioeléctrica y química.

Consideremos primero las formas bioeléctricas o los potenciales eléctricos, que pueden ser de tres tipos: de reposo, de acción y sináptico. El origen de estas corrientes se establece gracias a una distribución desigual de concentraciones de ciertos iones (sodio, potasio, calcio, etc.), iones situados a uno y otro lado de la membrana celular. La diferencia de concentración iónica crea movimientos a través de la membrana, mediante canales que pueden abrirse o cerrarse según las necesidades. El potencial de acción creado así en la zona presináptica permite liberar al espacio sináptico una sustancia química llamada **neurotransmisor**. Este último constituye el segundo tipo de señal y se dirige hacia los receptores membranosos de la neurona postsináptica.

Al contacto con estos receptores, se crea un nuevo impulso eléctrico, llamado potencial sináptico, capaz de generar un nuevo potencial de acción dentro de la célula postsináptica, y de esta forma es posible la transmisión de una célula a otra. Lo que aquí ocurre con el contacto entre dos neuronas, la presináptica y la postsináptica, ocurre al mismo tiempo con el contacto de una multitud de neuronas que transmiten la misma señal.

Se piensa que cada tipo químico de neurotransmisor puede ser reconocido por un cierto número de receptores diferentes que pueden ser excitadores (aparición de un potencial de acción) o inhibidores (desactivación del potencial).

Figura 2





Antiguamente se pensaba que una neurona concreta siempre estaba en contacto con ciertas neuronas y no con otras. Este “precableado” neuronal correspondería exactamente, de hecho, con la expresión de ciertos genes durante el desarrollo. No obstante, se ha constatado que, en ciertas situaciones de la vida, como al aprender y repetir un estímulo, esta organización se puede modificar, modulando las posibilidades de comunicación entre las neuronas. Este fenómeno epigenético, es decir, sin intervención del genoma, explica la plasticidad sináptica que modifica de forma duradera la comunicación sináptica, preestablecida genéticamente, iniciando así fenómenos de almacenamiento de la memoria a corto plazo. Nos parece importante subrayar esta modificación de las sinapsis, ya que, más adelante, veremos los efectos del envejecimiento sobre las neuronas.

Podemos decir, de forma algo simplista, que la neurona se diferencia de las demás células en su particular anatomía que le es indispensable para desempeñar su papel de transmisión de mensajes a otras neuronas a través de las sinapsis. Para poder hacerlo, no dispone de elementos bioquímicos nuevos, sino que desplaza y modifica en su interior ciertos sistemas intracelulares para facilitar y acelerar la transmisión de las señales.

| 32 | Después de los mecanismos funcionales de las neuronas, digamos unas palabras sobre su alimentación, que depende esencialmente de su irrigación sanguínea. Por otra parte, para poder alimentarse, las neuronas necesitan unas células asociadas llamadas células **gliales**. Estas células se infiltran entre las neuronas y sus prolongaciones, ocupando así el espacio libre que queda entre las neuronas. El papel de las células gliales es importante, ya que son indispensables para aportar sustancias químicas como el oxígeno, la glucosa y los aminoácidos... Estas sustancias se encuentran en la sangre de los capilares, cuyas paredes constituyen un filtro o una barrera permeable a ciertos elementos e impermeable a otros. Además, estas mismas células gliales fabrican una vaina aislante alrededor del axón que permite acelerar el influjo nervioso. Por otro lado, al contrario que las neuronas, que no son capaces de dividirse, las células gliales se dividen a lo largo de su vida y desempeñan así un papel no despreciable en la plasticidad y adaptabilidad del sistema nervioso. Más adelante veremos cómo pueden alterarse estas estructuras durante el envejecimiento.

## PRINCIPALES FUNCIONES CEREBRALES

“Mirando la cuestión con el ojo sencillo, que no simplista, del bioquímico —escribe el Premio Nóbel de Medicina Christian de Duve— veo esencialmente

un problema de transducción [transformación de energía] entre dos órdenes de fenómenos. Por un lado, están las neuronas, realizando sus complejas funciones mediante mecanismos explicables en términos de fenómenos físicos y químicos conocidos, y accesibles a la investigación y a descripción objetivas. Por otro, están las manifestaciones subjetivas de la conciencia asociadas a estas actividades, de naturaleza desconocida pero, sin duda, también explicables, que sólo se pueden revelar mediante la introspección y la comunicación entre las personas. Haciendo de puente entre las actividades neuronales y las experiencias conscientes, hay un arreglo particular de seis capas de las neuronas implicadas, característica del córtex cerebral, que parece ser el transductor específico que une las unas a las otras. [...] Pero, que sepamos, sólo las neuronas del córtex cerebral generan experiencias conscientes, probablemente gracias a la materia especial a la que están asociadas en módulos, unidos, a su vez, en una red dinámica de topografía altamente específica” (1).

Ya hemos hablado anteriormente, en la evolución del cerebro, de la localización de ciertas funciones, por lo que sería pesado recogerlas aquí.

No obstante, sepamos que es nuestro cerebro el que rige nuestro comportamiento y el funcionamiento de nuestros órganos. Asignar localizaciones precisas a todas las funciones, o a funciones particulares a cada formación, representa una simplificación excesiva y un concepto equivocado en la actualidad. En efecto, en el sistema nervioso cada una de las regiones está prácticamente conectada con todas las demás, incluso en el caso de funciones bien definidas como la sensibilidad y la motricidad, ya que las zonas corticales que las representan forman parte de circuitos complejos en los que no sólo participa la corteza cerebral, sino también formaciones nerviosas subcorticales. El cerebro no es ni una estructura homogénea, ni un mosaico de centros diferentes, autónomos y aislados, ni una totalidad de centros rigurosamente jerarquizados en el que un superior mande sobre los inferiores (2).

Y sin embargo es el cerebro el que controla nuestros comportamientos más primitivos, como el apetito, el sueño, el calor corporal y la memoria llamada procedimental. También es responsable de nuestras actividades más sofisticadas como el desarrollo de una civilización, de la creación musical, artística y científica, del uso del lenguaje y de la memoria llamada declarativa.

La memoria es un fenómeno complejo, dentro del cual se pueden reconocer múltiples subsistemas entre los que se distinguen las memorias **procedimental** y **declarativa**.

La memoria procedimental se traduce en la competencia o la forma de hacer algo. Este tipo de memoria incluye diferentes capacidades motrices y perceptoras, como las costumbres y los aprendizajes emocionales, así como formas elementales de aprendizaje, como la adquisición de hábitos, la sensibilización y el condicionamiento clásico y operativo: por ejemplo, andar en bicicleta y jugar al tenis son procesos que llegan a ser inconscientes, ya que, una vez aprendidos, se conservan en la memoria y se restituyen fácilmente sin análisis complementarios. El almacenamiento de este tipo de memoria no depende de unas neuronas especializadas, sino de sinapsis que conectan las neuronas que constituyen el circuito neuronal del comportamiento (circuito reflejo simple) (3).

| 34 |

Por el contrario, la memoria declarativa necesita un sistema neuronal entero localizado en una parte del cerebro bien concreta (lóbulo temporal interno) para guardar el recuerdo de los sucesos pasados. Este tipo de memoria, a corto y largo plazo, es la memoria de lo ocurrido, de los hechos, las palabras, las caras, la música, de todas las formas de conocimientos que hemos aprendido durante una vida de experiencia y aprendizaje. Los conocimientos adquiridos pueden ser declarados, es decir, accesibles a la conciencia, y se almacenan de una forma no homogénea en el cerebro, en varias regiones especializadas en aspectos específicos de la percepción y del tratamiento de la información. No obstante, parece que el lóbulo temporal interno (sistema hipocámpico) y el lóbulo frontal desempeñan un papel nada despreciable en la restitución del recuerdo declarativo y, sobre todo, cuando se pasa de la memoria a corto plazo (memoria inmediata) a la memoria a largo plazo (4).

## EL ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Veamos ahora cuál es la acción del paso del tiempo sobre los soportes celulares de ciertas funciones cerebrales, afectadas más especialmente por el envejecimiento.

Para intentar aclarar este tema, en primer lugar vamos a evaluar la acción del envejecimiento en la neurona y, después, a ver las modificaciones de ciertas funciones y, en particular, de la memoria.

### ¿Cómo afecta el envejecimiento a la neurona?

#### 1. *Modificaciones estructurales*

Durante el envejecimiento, se observa una reducción muy moderada del volumen cerebral (más o menos del 10 al 20%), que se manifiesta, sobre todo,

en el córtex, lo que ha hecho decir a muchos investigadores que esta reducción se debe a una pérdida de neuronas. Es verdad que, con la edad, se pierden neuronas, células que, además, se sabe que son incapaces de dividirse después del nacimiento del individuo. No obstante, esta pérdida neuronal parece ser insuficiente para provocar manifestaciones clínicas evidentes, dado el enorme capital de neuronas del que dispone el cerebro. Hay otras modificaciones morfológicas y tisulares, a nivel cerebral, como la aparición de pigmentos en el interior de las neuronas (lipofuscina), la aparición de placas seniles en el exterior de las neuronas, la modificación de los contactos sinápticos (reducción de su número, pero ampliación de las superficies de contacto por unidad de volumen cerebral), la modificación del aspecto del sistema dendrítico y la multiplicación de las células gliales (gliosis).

Nos podemos preguntar si estos cambios son el resultado de modificaciones del metabolismo celular cerebral o si se deben al paso del tiempo sobre el genoma de cada neurona debido a una serie de sucesos externos ocurridos durante la vida. Para aclararnos, veamos lo que pasa durante el envejecimiento, en el interior mismo de la neurona (5) y más allá de ella, en sus conexiones sinápticas.

## 2. *Modificaciones bioquímicas y moleculares del genoma*

| 35 |

Como ocurre en otras células, se dan modificaciones en el sistema fundamental de la oxidación de la glucosa que la neurona, comparada a otras células, necesita imperativamente para funcionar, ya que no tiene otros alimentos energéticos a su disposición. Así pues, cuando se activan los receptores postsinápticos, la energía liberada por la célula “contamina” el entorno celular, formando moléculas llamadas **radicales libres**, dotados de un poder oxidante considerable. Este poder es especialmente tóxico para las grasas, o lípidos, que las neuronas y sus prolongaciones tienen en grandes cantidades. El efecto contaminante se combate, en gran medida, con sustancias “limpiadoras” antioxidantes, como ciertas vitaminas (A, C y, sobre todo, E). A pesar de este sistema de defensa, los daños de tipo oxidativo pueden manifestarse, durante el envejecimiento, en varios puntos de la neurona, como el genoma, el ADN de las mitocondrias (partículas intracelulares) y, sobre todo, en la membrana, donde se observa que el número y la eficacia de ciertos receptores postsinápticos se reducen con el paso del tiempo.

Las modificaciones de las membranas de la neurona han sido objeto de muchos estudios dedicados a su composición lipídica y a las repercusiones sobre su fluidez y propiedades (6).

Estos cambios debidos a la edad también se encuentran en otros sistemas como el sistema arterial (endotelio) y el sistema inmune (linfocito), pero se observan con mayor facilidad en la neurona debido a su riqueza de lípidos.

Las alteraciones de estos últimos, así como de las proteínas membranas, pueden influir en el funcionamiento de la red neuronal a través de anomalías de la química celular y de la fabricación de los neurotransmisores. Por otra parte, ya hemos hablado de la acción negativa de los radicales libres en las membranas, sobre todo en las de las mitocondrias endocelulares. Este el motivo por el que se piensa que el envejecimiento empieza afectando a las membranas antes que al resto, sabiendo que ellas tienen la facultad de renovar sus muchos componentes varias veces al día, y esto a una velocidad dada que, con la edad, se reduce hasta el punto de hacer que sus componentes “envejecidos” sean más vulnerables a los radicales libres y a ciertas enzimas.

También sabemos que existe una barrera hematoencefálica por la que pasa el aporte sanguíneo a las neuronas. ¿Qué impacto tiene el envejecimiento sobre la permeabilidad y las estructuras de esta barrera?

| 36 |

En este punto, la pared del capilar presenta un engrosamiento y se sintetizan en exceso ciertas glicoproteínas que provocan la pérdida progresiva de la regulación de la permeabilidad de la barrera con la edad, lo que provoca una reducción de la homeostasis del cerebro. No olvidemos que este órgano es uno de los más irrigados del organismo, ya que recibe 750 ml de sangre al minuto, lo que significa que el 20% del consumo del cuerpo corresponde a un órgano que sólo representa el 2% del peso corporal. Este importante flujo debe ser paralelo al aumento de la actividad cerebral, en todo momento, y respetar los mecanismos de la autorregulación sanguínea.

En resumen, se piensa que el envejecimiento provoca una serie de sucesos en las células en general y en las neuronas en particular. En estas últimas, las cicatrices de estos sucesos son muy más obvias, ya que las neuronas no pueden dividirse y desde entonces quedan marcadas de forma indeleble por “los ultrajes y las injurias del tiempo”. Entre estos sucesos, los hay que están codificados estrictamente en el genoma que ordena, de forma específica, las secuencias de aminoácidos que forman las proteínas endocelulares. Es el caso de la muerte programada de la neurona (apoptosis). No obstante, los factores externos del entorno pueden jugar un papel nada despreciable en la acción tóxica de los radicales libres y en las modificaciones de la permeabilidad de las membranas y de sus prolongaciones, así como en las de las células endoteliales de los capilares sanguíneos que

forman la barrera hematoencefálica. En estos últimos casos, se pueden entrever medios de tipo preventivo para retrasar ciertos procesos ligados a la edad. Antes de hablar de ellos, todavía tenemos que dar información sobre las manifestaciones clínicas susceptibles de aparecer durante el envejecimiento normal.

## ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas del envejecimiento cerebral?

El estudio serio del envejecimiento cerebral, desde el punto de vista clínico, sólo se inició después del desarrollo de la psicofisiología y, sobre todo, después de la aparición, relativamente reciente, de las neurociencias cognitivas. Una de las razones por la que la psicología se interesa por el envejecimiento reside, en primer lugar, en el alto número de personas mayores que hay en los últimos años y, a continuación, en el poco interés que se ha prestado antes a sus problemas existenciales. En el pasado, las reacciones hacia ellos se basaban en una apreciación negativa de la actitud de los ancianos quejicas: la miseria y la enfermedad eran su pan de cada día, a excepción de algunas personas mayores privilegiadas. Aunque esta tendencia empieza a desaparecer, la sociedad occidental, sobre todo, sigue manteniendo una idea negativa de las personas mayores, y existen pseudoconflictos generacionales.

Las neurociencias cognitivas nos han descubierto la enorme variación que existe entre las personas con el progreso de la edad, cuando el individuo se va volviendo cada vez menos semejante a los demás. Esta diferencia depende tanto de factores culturales, socioeconómicos y sociales como de factores genómicos y de las reacciones personales al fenómeno del envejecimiento general.

En el estudio de la psicología de la edad, hay que empezar por prestar atención a las capacidades que se conservan y a la habilidad de hacer uso de ellas. No obstante, cuando se utilizan pruebas no verbales, esta habilidad y la rapidez de ejecución disminuyen con la edad. En efecto, a partir de la edad de 30 a 40 años aparecen dificultades para escuchar o, incluso, mantener una conversación cuando hay un ruido de fondo. Entre el declive de ciertas funciones cognitivas, la memoria figura en buen lugar: en efecto, se constata un déficit de la memoria en, aproximadamente, el 25% de los sujetos de más de 65 años de edad. Es cierto que la pérdida de memoria depende de las exigencias que cada cual tenga en relación con su propia memoria (muy variables) y de las necesidades concretas del entorno personal. El déficit de memoria asociado al envejecimiento parece modesto comparado con el que se observa en las afecciones como la enferme-

dad de Alzheimer o el síndrome de Korsakoff, pero es cierto que se vive mal, ya que los sujetos son perfectamente conscientes del problema y muchas veces lo sufren como una situación humillante.

Los trastornos de la memoria forman parte de un conjunto de modificaciones de otros procesos cognitivos, como la atención, la vigilancia, el humor, las capacidades y otras habilidades. Paradójicamente, es en la memoria secundaria o a largo plazo (la de los sucesos ocurridos hace pocos minutos y varios años) donde existen diferencias entre los sujetos jóvenes y los mayores.

En la práctica, este debilitamiento se traduce, ante todo, en la dificultad de adquirir información nueva. En otras palabras, uno no se puede acordar claramente y de forma precisa de una información que ha comprendido mal o de forma incompleta.

Con la edad aparece una reducción del tratamiento de la información, una alteración de las capacidades de organización y las estrategias de memorización, una disminución del poder de la imaginación y un descenso de la atención. Las dificultades de memoria de las personas mayores se llaman a menudo “olvidos benignos de la edad”. No obstante, estos olvidos no son completamente benignos y no siempre se inician durante la senescencia. Algunos de nosotros los percibimos a partir de los 35 años, fenómeno que se acentuará más adelante. Sin embargo, estos problemas de memoria no son universales entre las personas mayores, ya que algunas conservan una memoria excelente. Así pues, cerca del 20% de los sujetos de entre 70 y 79 años obtienen mejores resultados que la media de los sujetos de 30 años en pruebas como el recuerdo de palabras. No obstante, estos trastornos de la memoria, que suelen ser poco discapacitantes para el sujeto mayor, pueden afectar al funcionamiento de la memoria en la vida diaria: recordar los nombres propios, perder objetos, no conseguir recordar lo que hay que comprar, los números de teléfono, los códigos postales, etc., aunque no parece que este tipo de olvidos perturben la vida social. Cuando hay una alteración de la memoria asociada a la edad (*age associated memory impairment* o *AAMI para los anglosajones*), parece útil acudir a la consulta de un médico o de un psicólogo para poder excluir los orígenes curables, como la depresión o la intoxicación medicamentosa, por ejemplo.

La pérdida de neuronas, sobre todo las situadas en los centros clásicos de la memoria, fue en el pasado una explicación posible para ciertos trastornos de la memoria, pero hoy en día parece que el origen es otro. En efecto, se estima que las modificaciones —estructurales y/o funcionales, con pérdida de modulación— deberían situarse en diferentes lugares del cerebro, como en las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo, del lóbulo frontal y, también, del sistema hipocámpico.



## ALGUNAS ENFERMEDADES CEREBRALES PROPIAS DE LA EDAD

Aparte de la mutación de los genes de ciertos cromosomas a lo largo de la vida, la edad avanzada constituye un riesgo importante de acabar desarrollando una serie de enfermedades generales y/o degenerativas. En lo que respecta al cerebro, no podemos dejar de señalar la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el accidente cerebrovascular y la depresión, todas ellas enfermedades en la que edad constituye, de forma indiscutible, un factor de riesgo. Nuestro propósito no es abordar todas y cada una de estas patologías con sus detalles clínicos y terapéuticos, sino llamar la atención sobre su posible aparición durante el envejecimiento con el fin de proponer al lector posibles medidas preventivas.

La más frecuente y la más temida de estas enfermedades es LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER o EA.

Se trata de una alteración progresiva de las facultades mentales que a menudo se inicia con dificultades de memoria para alcanzar más tarde las funciones cognitivas y acabar por una dependencia total, mental y física, pudiendo durar el proceso total varios años (aproximadamente, siete años). La EA puede iniciarse en ocasiones antes de los 60 años, caso en el que la herencia podría desempeñar un papel. Pero lo más frecuente es que las manifestaciones aparezcan mucho más tarde. Se calcula que su frecuencia es de entre el 5 y el 7% del conjunto de las personas de 65 años y que supera el 20 % a partir de 85 años.

Su causa sigue siendo desconocida y su diagnóstico es bastante difícil de establecer, sobre todo al principio de la enfermedad, ya que no existen marcadores biológicos de fácil acceso, salvo en las neuronas donde se encuentran cicatrices específicas. Antes de establecer el diagnóstico de EA, hay que eliminar otras enfermedades (más o menos el 5%) que pueden manifestarse con los mismos síntomas, pero que son reversibles, ya que tienen tratamiento.

En efecto, la EA no cuenta con un tratamiento realmente eficaz, salvo al principio, cuando ciertas medicaciones pueden ofrecer una mejora transitoria y retrasar así su evolución. Además, el tratamiento de las enfermedades vasculares y la hipertensión podría tener un efecto positivo, tanto preventivo como curativo.

Se ha demostrado que, para las personas con una actividad mental importante y/o con buenas condiciones de vida educativa y social, la prevalencia de EA es menor que en las demás capas de la población. Por lo tanto, se aconseja conservar o desarrollar una actividad cerebral diversificada y continua, asociada, si es posible, a una ocupación física diaria.



La segunda enfermedad degenerativa del sistema nervioso central es LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, patología crónica al igual que la EA, pero con tratamiento conocido. Las manifestaciones clínicas están caracterizadas por un temblor en reposo, una rigidez muscular y dificultades para andar.

Su incidencia es menos elevada que la del la EA: del 1 al 2% después de los 50 años. Las lesiones de las células nerviosas cerebrales están más localizadas que en la EA, pero, como en esta última, su origen sigue sin conocerse. La evolución se desarrolla de forma progresiva durante un periodo bastante largo, gracias a un tratamiento especial adaptado basado en la dopamina.

La tercera enfermedad para la que edad constituye un factor de riesgo es EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ACV). Se caracteriza por un fallo brutal de la circulación en una arteria del cerebro que provoca una asfixia local con destrucción tisular irreversible en las neuronas. El resultado es una parálisis, temporal o definitiva, de la mitad del cuerpo opuesto a la lesión, llamada hemiplejía. Las causas pueden ser múltiples: una trombosis (lo más frecuente), una hemorragia o una embolia. Además de la edad, hay otros factores de riesgo, como la hipertensión, la diabetes, el ateroma estenosante de las arterias carótidas, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, los trastornos del ritmo cardíaco y las lesiones en ciertas válvulas del corazón. La mortalidad del ACV es alta (31%) y aumenta aún más con la edad, mientras que los supervivientes quedan con secuelas graves y discapacitantes.

Para prevenir, en parte, la aparición de esta catástrofe vascular, hay que actuar sobre los factores de riesgo conocidos, siendo los principales: el endurecimiento de las arterias y la hipertensión. Se ha comprobado, en efecto, que la frecuencia del ACV se reduce desde la instauración de un tratamiento eficaz y constante contra la hipertensión. El consumo diario de aspirina a bajas dosis también constituye una medida preventiva interesante.

En cuanto a LA DEPRESIÓN, representa el problema psiquiátrico más frecuente de las personas mayores (más o menos del 10 al 15%) con un alto riesgo de suicidio, sobre todo en los hombres mayores. Para sufrir una depresión importante, hay que presentar al menos cuatro de los siguientes síntomas: perturbación del sueño, trastorno del apetito, pérdida de peso, deceleración psicomotora, ideas de suicidio, dificultades para concentrarse, sensación de culpa y pérdida de interés por las actividades corrientes. La relación entre salud física y salud mental es especialmente significativa en las personas mayores y el efecto negativo que tienen los problemas mentales en la salud física son evidentes. Como los mayores están enfermos físicamente con más frecuencia y tienen una tendencia clara a

abusar de los medicamentos, tienden a presentar una depresión llamada de reacción o secundaria a estas situaciones. En ocasiones, resulta difícil establecer la distinción entre una EA y una depresión con signos clínicos atípicos. En esos casos, el diagnóstico diferencial se hará mediante una prueba terapéutica con ayuda de medicamentos psicotrópicos antidepressivos: si el tratamiento resulta eficaz al cabo de unas semanas, se trata probablemente de una depresión y no de una EA, ya que esta última no es sensible a este tipo de medicación.

Veamos ahora las estrategias que se han de adoptar para intentar evitar los “problemas” de la edad con objeto de vivir mejor en una sociedad que no siempre recibe a los mayores con los brazos abiertos.

## CONSEJOS PARA UN MEJOR ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Sabemos hasta qué punto el funcionamiento del cerebro es complejo y condiciona nuestra calidad de vida. Al envejecer, el cerebro, más que cualquier otro órgano, sigue siendo capaz de ser eficaz, sobre todo si adoptamos ciertas estrategias relacionadas con nuestra propia personalidad, pero que también tienen en cuenta las modificaciones de la sociedad, sobre todo la occidental. En efecto, la sociedad mira con desconfianza y, a veces, incluso envidia, el creciente grupo de personas mayores que cada vez conservan la salud más tiempo y, aunque no producen, disfrutan, en la mayoría de los casos, una pensión de jubilación garantizada por esta misma sociedad que discrimina por razones de edad.

| 41 |

En un libro reciente sobre la sociedad “contra la vejez” (7), el autor llega a dar argumentos que prueban que las personas mayores se hacen indeseables, ya que son comparables a los discapacitados físicos y mentales.

Nosotros no llegaremos a pretender, como hace J. Pellissier, que nuestra sociedad actual es el origen de todos los daños que causa el envejecimiento. No obstante, no hay duda de que no contribuye bastante a la mejora de la calidad de vida y de la asistencia que se debe a los mayores, que, en definitiva, han participado en la construcción de la sociedad actual.

Cuando se sabe hasta qué punto factores epigenéticos como el entorno, la educación, la cultura y el medio social son importantes en el desarrollo de la última parte de la vida, no hay que asombrarse de las desigualdades que hay entre los individuos al envejecer.

Como el envejecimiento fisiológico del cerebro no es una enfermedad, no cuenta con ninguna terapia medicamentosa. Por lo tanto, sólo podemos propo-

ner algunos consejos para este periodo de la vida. Queda que el cerebro los perciba y reaccione según su buena o su mala disposición.

## 1. Enfrentarse a la realidad asumiendo sus responsabilidades

Ya hemos dicho antes que la sociedad actual no siempre presta oídos a la desesperación y a la ansiedad de muchas personas mayores. De todas formas, tenemos que constatar que tampoco los prestaba más en el pasado. En Francia, patria de los Derechos Humanos, los discursos oficiales hablaban ya, hace más de cincuenta años, del peligro... gris para la sociedad. En efecto, Alfred Sauvy y Robert Debré escribían en 1946: “¿Cómo esperamos que un pueblo que cuenta con tantos hombres mayores pueda defenderse; cómo un pueblo envejecido puede, no sólo mantener su expansión, sino adaptarse al ritmo del mundo? ¿Cómo pretende querer y realizar el progreso? ¿Cómo puede, sencillamente, seguir siendo? Un organismo que envejece es un organismo que se deja invadir por células inútiles. [...] La terrible derrota de 1940, más moral que material, se tiene que asignar en parte a esta terrible esclerosis” (7).

| 42 | Unos años más tarde, en 1962, encontramos las mismas ideas en el informe Laroque: “El envejecimiento de la población tiene consecuencias en todos los ámbitos de la vida nacional. Progresivamente, pero de forma inevitable, va pesando sobre las condiciones de vida de la población francesa. Por último, política y psicológicamente el envejecimiento se traduce por el conservadurismo, el amor a las costumbres, la pérdida de movilidad y la falta de adaptación a la evolución del mundo actual” (7). Más recientemente, en 1994, y siempre en Francia, en el informe Picq se deplora el número, demasiado grande, de “viejos” en los órganos de investigación (7).

Es cierto que la sociedad actual ha provocado la creación de nuevas formas de vida en lo que se refiere a la familia, la vivienda, el trabajo y a sus propias prótesis sociales, como las residencias de ancianos y las instituciones para estancias de larga duración. ¿Pueden estas novedades de la sociedad explicar el aislamiento y la soledad de las personas mayores o existen otras razones?

Sea como sea, la realidad es tal que, a partir de ahora, hay que adaptarse asumiendo las propias responsabilidades. Para hacerlo, aunque no hay que contar demasiado con los demás, tampoco hay que replegarse sobre sí mismo, sino interesarse por las asociaciones que militan en favor de la integración de las personas mayores en la sociedad.

## 2. Vivir en el presente y en el futuro

Hacer planes y esforzarse por llevarlos a cabo, ya que se dispone de más tiempo libre. No vivir en el pasado, repasando los recuerdos.

## 3. Tener intereses variados e interesarse por lo nuevo

Encontrar un violín de Ingres, a ser posible antes de retirarse, continuar con la realización de un trabajo (remunerado o no), poner su experiencia profesional al servicio de otras personas.

Participar activamente en conferencias, si se conoce el tema, y no contentarse con escucharlas pasivamente. Hacer un curso sobre algo nuevo, como, por ejemplo, el aprendizaje de idiomas extranjeros.

No se deben rechazar las nuevas técnicas, como la informática, sino profundizar en ellas.

Aprovechar el tiempo libre para estimular la creatividad propia: escribir, pintar, cantar, hacer teatro, bricolaje, música, etc.

| 43 |

## 4. Cuidar su aspecto y adaptarse al cambio

El aspecto no es un artificio, ya que permite mantener los contactos con el mundo exterior, así como con el entorno familiar y el círculo de amigos. Las modas van cambiando, ¿por qué no intentar adaptarse, al menos en algunos de sus aspectos?

Evitar la frase “en mi época las cosas eran mejor”. No se debe rechazar el cambio ni tenerle miedo: es posible adaptarse a todo, siempre y cuando se quiera y se utilice el juicio, es decir, el cerebro, y no se oponga uno sin motivos válidos.

## 5. Saber relajarse

Limitar las actividades pesadas e indeseables.

No tener miedo de salir de casa con otras personas (jóvenes o mayores).

Participar en actividades recreativas de personas más jóvenes (favoreciendo las relaciones intergeneracionales), incluso si parecen ruidosas o inadecuadas.

Participar en proyectos personales o colectivos de tipo creativo.

Evitar realizar rutinariamente tareas que cansen, física y/o psicológica-

mente, por obligación moral o sencillamente por agradar (cuidar niños o enfermos).

Viajar y descubrir nuevos lugares.

## 6. Vigilar la salud

En última instancia, usted es el principal vigilante de su salud, o más bien lo es su cerebro. Es cierto que, para poder hacerlo, hace falta contar con buenos consejos, normalmente de un médico y no de terceros incompetentes.

A partir de los 60 a 65 años es útil hacerse, una vez al año, un pequeño chequeo que incluya un examen físico, un análisis de sangre y una prueba de la vista, además de, por supuesto, los análisis específicos de control de cualquier enfermedad crónica que se tenga y con la que se puede convivir casi con total normalidad si está bien controlada. Evitemos la política del avestruz diciéndonos que esas cosas sólo les pasan a los demás.

De forma general, se aconseja tener una higiene de vida y alimentación correctas (evitando azúcares y grasas): suprimir el tabaco (en todas sus formas), mantener una actividad física y mental periódica (a diario) y evitar, si es posible, cualquier aumento de peso (pesarse una vez al mes).

| 44 |

En cuanto a esto, hay ciertos déficit alimentarios que se pueden manifestar durante el envejecimiento y posiblemente acentuar la alteración del funcionamiento del cerebro, sobre todo a nivel cognitivo. De hecho, y hace muy poco tiempo, ciertos científicos han llamado la atención sobre la posibilidad de una carencia alimentaria particular: la carencia de ácidos grasos insaturados de tipo linoléico, llamados omega-3.

Se ha demostrado que estos ácidos grasos influyen en la composición y la fluidez de las membranas celulares, especialmente las de las neuronas y las de las células que recubren la pared de los vasos sanguíneos.

Estos elementos, nuevos y bien documentados, podrían influir en nuestra dieta, y se aconseja, probablemente desde la más tierna edad, que se consuma el aceite de colza antes que cualquier otro tipo de aceite, ya que es muy rica en ácido alfa-linoléico, líder de los omega-3 (8).

En cuanto a los trastornos de la memoria ligados a la edad, a los que todavía se llama benignos, hay que añadir que su situación empeora cuanto menor sea el grado de instrucción, ya que la condición primordial para conseguir un

envejecimiento cognitivo óptimo es haber estado muy activo cognitivamente (9). Y para seguir en esa misma onda, también hay que intentar conservar una buena audición y una buena visión, a fin de mantener un contacto válido con el exterior.

Ya hemos abordado la complejidad del fenómeno de la memoria, así como sus diferentes tipos. Pero parece que sea, sobre todo, la memoria declarativa a corto plazo, de tipo inmediato, la que con mayor frecuencia se hace deficiente con la edad.

No hay medicamentos para reforzar la memoria, pero sí existen ejercicios de entrenamiento de la memoria que, una vez bien establecido el diagnóstico neuropsicológico, pueden dar resultados capaces de mejorar la calidad de la vida diaria. Pero, a falta de estos ejercicios especializados, es la riqueza del entorno cotidiano y los consejos generales, como los indicados, los que contribuyen a que se olviden... los olvidos que surgen con el paso de los años.

## CONCLUSIONES

La notable unificación de las ciencias biológicas ha permitido comprender mejor el funcionamiento de los genes, las células y los organismos. Ahora sabemos cómo determina la herencia la estructura del gen y cómo la regulación de los genes determina el desarrollo y la función. Estos descubrimientos han agrupado varias áreas de la biología, anteriormente inexistentes, en una única disciplina coherente. Las ciencias previamente independientes de la bioquímica, la genética, la **biología celular**, el desarrollo y la cancerología se encuentran hoy reunidas en un mismo campo: la biología molecular. La unidad de ésta ha permitido entender la continuidad de la estructura y la función que caracteriza a las células de un organismo, una continuidad que existe en todo el reino animal. Esta perspectiva también revela la universalidad fundamental de la naturaleza.

En el estudio de los procesos mentales, gracias a la convergencia de las neurociencias integradas y de la psicología cognitiva, también ha habido una unificación profunda, creándose lo que hoy en día llamamos las **neurociencias cognitivas**. Estas ciencias ofrecen una nueva luz sobre nuestra forma de percibir, actuar, aprender y recordar (10).

Durante el último tercio del siglo XX, la plasticidad del tejido cerebral ha suscitado, tanto en el ser humano como en el conjunto de los mamíferos, numerosas investigaciones sobre sus orígenes. Desde hace 15 años, el descubrimiento

de las células madre neuronales ha cambiado completamente la idea de la muerte de las neuronas irremplazables. En efecto, las células madre, estén donde estén, poseen dos características: la primera es la de seguir dividiéndose, y la segunda la de tener la posibilidad de dar lugar a una variedad de células maduras. Así pues, las células madre neuronales adultas (no embrionarias) se dividen para dar otras células idénticas, pero también para dar células que se convierten en neuronas y células gliales, es decir, células propias del cerebro, apareciendo así la noción de “neurogénesis”. Para optimizar esta capacidad de división, hace falta la presencia de factores estimulantes en el entorno inmediato de las células madre. Las neurociencias hablan hoy de las posibilidades del uso de células madre, sobre todo las de tipo embrionario, para la regeneración de los tejidos cerebrales en enfermedades neurodegenerativas o en necrosis tisulares de origen vascular o traumático.

El futuro nos dirá si esta nueva perspectiva tendrá aplicación terapéutica en el ser humano.

## NOTAS

- (1) Ch. de DUVE, C.: *À l'écoute du vivant*, Ed. O. Jacob, París, 2002, p. 264.
- (2) LAZORTHES, G.: *Le cerveau et l'esprit*, París, Ed. Flammarion Médecine Sciences, París, p. 103, 1982.
- (3) SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R.: *La mémoire: de l'esprit aux molécules*, Ed. De Boeck Université, Bruselas, p. 54, 2002.
- (4) SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R.: *op. cit.*, p. 113.
- (5) ROBERT, L.: *Vieillessement du cerveau et démences*, Ed. Flammarion, París, pp. 249-33, 1988.
- (6) ROBERT, L.: *op. cit.*, pp. 224 y 281
- (7) PELLISSIER: *La nuit, tous les vieux sont gris*, Ed. Bibliophane-Daniel Radford , París, pp. 13 y 14, 2003.
- (8) BOURRE, J. M.: *Structural and functional roles of unsaturated fatty acids in the brain. Effects of ageing, Age and Nutrition*, 3:164-176, 2003, y BOURRE, J. M.: *La vérité sur les omégas -3*, Ed. Odile Jacob, París, 2004.
- (9) MORAIS, J., y otros: *Le vieillissement*, Bruselas, Ed. Universidad de Bruselas, col. Laus Medicinæ, pp. 94-97, 1997.
- (10) SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R.: *op.cit.*, pp. 261-263v.

# Inmunología y envejecimiento

---

*B. KENNES*

---

## INTRODUCCIÓN

La función del sistema inmune es mantener en todo momento la integridad del “Yo”.

Puede iniciar una respuesta adaptada a las agresiones externas contra los microorganismos que reconoce como extraños (“no Yo”), o establecer mecanismos de rechazo ante células o moléculas del organismo reconocidas como extrañas (por ejemplo, las células cancerígenas).

| 47 |

Desde hace mucho tiempo, los investigadores se han preguntado acerca del papel que desempeña el sistema inmune en el proceso del envejecimiento, tanto reduciendo la capacidad de los mecanismos de defensa frente a las agresiones externas como, posiblemente, rechazando células del organismo que, a lo largo del envejecimiento, sufrirían modificaciones en la expresión de los marcadores del “Yo”.

Una de las grandes dificultades para analizar las modificaciones del sistema inmune a lo largo de los años ha sido distinguir correctamente las que pertenecen a procesos fisiológicos del envejecimiento en sí y las que resultan de las enfermedades clásicas asociadas al envejecimiento. Sólo después de haber establecido los criterios de selección de la población sana que envejece se han podido comprender mejor las transformaciones fisiológicas de la inmunidad y su efecto sobre el envejecimiento.

La evolución de los conocimientos sobre la propia inmunidad ha puesto de relieve su complejidad. El funcionamiento de la inmunidad pasa por la intervención de células con funciones específicas, la producción de mensajeros regula-



dores y de anticuerpos que tienen efectos potenciadores o inhibidores de la respuesta inmunitaria.

Además, se ha hecho evidente que muchos mediadores inmunitarios actúan sobre otros órganos, como, en concreto, el cerebro, los huesos o el metabolismo, así como que hay factores, como la nutrición, el ejercicio físico o la morbilidad, que influyen en la calidad de la respuesta inmune.

La unión de todos estos descubrimientos permite entender mejor el papel de la inmunidad en el proceso de envejecimiento, la morbilidad y la esperanza de vida de las personas mayores.

## RECUERDO FISIOLÓGICO

### Las grandes etapas de la defensa inmune

El ser humano dispone de un arsenal de complejos mecanismos de defensa contra los microorganismos. Esta defensa se inicia con la protección aportada por la piel y las mucosas, que es mecánica, mediante barreras físicas eficaces, cilios vibrátiles y revestimientos pulmonares en las mucosas nasales, y que participan en la eliminación de agentes mediante fenómenos mecánicos. Esta defensa también es química, gracias a enzimas como la lisozima o las lectinas, que fijan las bacterias en los alveolos pulmonares.

Una vez atravesada esta barrera, ya sea en caso de lesiones tisulares o debido a una invasión importante, la segunda barrera de defensa utiliza mecanismos celulares y moleculares no específicos: la fagocitosis (proceso mediante el cual las células absorben los microorganismos englobándolos con pseudópodos, y después los digieren) ejercida por los macrófagos y los neutrófilos polinucleares; las reacciones inflamatorias; la intervención de células asesinas naturales (células NK); la fabricación de interferón (moléculas que provocan resistencia a una infección viral en células aún sin infectar), y la de la cascada de moléculas del sistema de complemento (activación en cadena, como una fila de fichas de dominó, de una serie de proteínas que sensibilizan los microorganismos a la fagocitosis). Esta etapa de defensa constituye la inmunidad innata o inmunidad natural, que no presenta una especificidad particular frente a los microorganismos.

La tercera etapa implica mecanismos específicos que conllevan el reconocimiento de los antígenos que llevan los agentes agresores. Es más lenta y precisa un periodo de aprendizaje en el primer contacto con el antígeno (reacción

inmunitaria primaria), aunque se hará más rápida al segundo contacto con ese mismo antígeno al que el organismo está sensibilizado (reacción inmunitaria secundaria). Estos mecanismos específicos corren a cargo de linfocitos, tipo celular al que pertenecen las células asesinas naturales, pero que constituyen otra categoría especial de células, los linfocitos B (procedentes de la médula: *bone marrow*<sup>1</sup>) responsables de la síntesis de los anticuerpos, y los linfocitos T (que han sufrido una maduración en el timo) que expresan en su superficie moléculas de reconocimiento, los receptores T.

## Los órganos del sistema inmune

El sistema inmune está formado por los órganos linfoides primarios (la médula ósea y el timo) y los órganos linfoides secundarios representados por órganos estructurados y encapsulados, como los ganglios linfáticos, el bazo y las acumulaciones de tejido linfoide no encapsulado que están distribuidos por el cuerpo, como el MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*<sup>2</sup>), formaciones linfoides asociadas a las mucosas (entre ellas las placas de Peyer en el intestino y las amígdalas palatinas).

Las células que forman el sistema inmune se derivan todas de células madre comunes producidas permanentemente en la médula ósea. Luego sufren, mediante mecanismos de interacción y bajo el efecto de sustancias secretadas por las células (las citoquinas), una maduración y una diferenciación celular que les darán las particularidades específicas que les son propias. Algunas células se convertirán en linfocitos T y madurarán en el timo, donde se diferenciarán en células caracterizadas por las moléculas de superficie CD4 o CD8 y por las funciones que éstas tienen asociadas. Así, los linfocitos T CD4 positivos (portadores de moléculas CD4) se denominarán linfocitos T auxiliares, ya que tienen la función de asegurar la regulación de la respuesta inmune, mientras que las células portadoras de moléculas CD8 se identificarán como células citotóxicas, ya que son capaces de ejercer una citotoxicidad sobre las células diana portadoras de un antígeno reconocido como extraño.

Una de las particularidades del sistema inmune es que regula de forma constante el reconocimiento del “Yo” y del “no Yo”. Para explicarlo de forma muy sencilla, el sistema inmune aprende muy pronto a reconocer el “Yo” estableciendo un estado de tolerancia frente a los antígenos que lleva el individuo, repre-

<sup>1</sup>Médula ósea. [N. del T.]

<sup>2</sup>Tejido linfoide asociado a mucosas. [N. del T.]

sentados, sobre todo, por los antígenos de histocompatibilidad. Esta tolerancia es un estado inestable y en ocasiones se puede romper, fenómeno que origina reacciones autoinmunes (contra sus propios componentes).

Cuando un individuo entra en contacto con antígenos que no ha aprendido a tolerar, se desencadena una reacción inmunitaria específica contra los antígenos que se consideran extraños. Estas reacciones explican tanto los mecanismos de rechazo de injertos como los mecanismos de defensa contra los microorganismos. Las células cancerosas de la persona expresan con mucha frecuencia en su superficie antígenos específicos nuevos para el sistema inmune que se reconocen como extraños y activan un mecanismo de rechazo. En ocasiones, las células cancerígenas pueden adquirir propiedades de enmascaramiento de estos antígenos, reconocidos como extraños, y frenan así el mecanismo de autodefensa.

Los órganos linfoides primarios desempeñan un papel crucial en el aprendizaje de esta tolerancia al “Yo” y en la producción de células maduras listas para presentar una respuesta inmune. Una de las particularidades de la inmunidad se basa en la necesidad que tiene el sistema inmune de disponer de un número considerable de inmunoglobulinas (anticuerpos) y de receptores T en la superficie de los linfocitos T para enfrentarse a la enorme diversidad de antígenos extraños. Las células linfocitarias, tras su maduración en el timo y en la médula, alcanzan la periferia a través de la circulación sanguínea y linfática y colonizan los órganos linfoides secundarios. A menudo es en este sitio donde proliferan tras entrar en contacto con un antígeno y almacenan células de memoria que garantizan la calidad de la inmunidad secundaria.

Una de las particularidades del reconocimiento del “Yo” se centra en el papel de las células, los monocitos y los macrófagos, que, aparte de sus propiedades de fagocitosis, desempeñan un papel esencial en la presentación de los antígenos pertenecientes a los microorganismos fagocitados. Esta presentación, asociada a la de los antígenos de histocompatibilidad que llevan estas células, es indispensable para que las células T auxiliares reconozcan a los marcadores del “no Yo”. Esta interacción entre los dos tipos de células es la base del desencadenamiento de la respuesta inmune contra los microorganismos agresores. Estos mecanismos también intervienen cuando se rechaza un injerto. Otra población que presenta antígenos son unas células muy eficaces, las células dendríticas, presentes en la dermis y que están en la vanguardia inmediata de la defensa.

## La regulación de la respuesta inmune

Además de los mecanismos de interacción celular como los descritos antes, y que también incluyen interacciones entre las células T auxiliares y las células T citotóxicas, unos mediadores químicos —las citoquinas—, secretados por las células del sistema inmune y también por otras células, intervienen en la potenciación o el freno de los mecanismos. Cuando el organismo autoriza al sistema inmune a desencadenar una respuesta, la apoptosis (un mecanismo de autodestrucción programado genéticamente) desempeña un papel esencial en la limitación de la duración del combate. Su objetivo es evitar la expansión anormal, impidiendo el buen funcionamiento de la inmunidad, que llegara a invadir el sistema linfoide y a mantener una reacción inmune inadecuada una vez desaparecido el agente agresor. Este proceso es especialmente importante cuando se sabe que cada uno de los linfocitos T estimulados se divide dos veces al día, dando nacimiento a 10.000 células hijas al cabo de una semana, provocando una rápida expansión del sistema inmune que se traduce notablemente en la hipertrofia clásica de los ganglios cuando hay infecciones. Si no existiera este proceso autodestructivo eficaz y efectivo en un plazo de 15 días, esta proliferación terminaría por provocar la invasión de todos los tejidos. Sólo se protegerán algunas células que sobrevivirán a largo plazo para conservar la memoria de la sensibilización.

| 51 |

En conclusión, a lo largo del desarrollo de las especies vivas, constatamos una evolución hacia la diversificación de los mecanismos de defensa que, partiendo de la simple propiedad de fagocitosis de los organismos unicelulares, se completa con mecanismos más complejos que constituyen la inmunidad innata y, en los mamíferos, con el complemento de un mecanismo de reconocimiento específico de antígenos, sumamente poderoso: la inmunidad adaptativa. Hasta hace poco tiempo, esta inmunidad adaptativa, la más eficiente, se ha considerado como el elemento esencial de la defensa. En la actualidad, parece muy claro que la inmunidad innata no se puede considerar como un residuo de mecanismos inmunitarios primitivos, resultado de la evolución de las especies vivas, sino que sigue jugando un papel esencial en la defensa. La interacción sutil en los mecanismos de estos dos tipos de inmunidad y su importancia relativa a lo largo de la respuesta a la agresión condicionan la calidad de la inmunidad en general.

## LA SENESCENCIA DEL SISTEMA INMUNE

Después de los 65 años, la incidencia y gravedad de las infecciones aumentan muy claramente, como se observa a través del aumento de la incidencia de

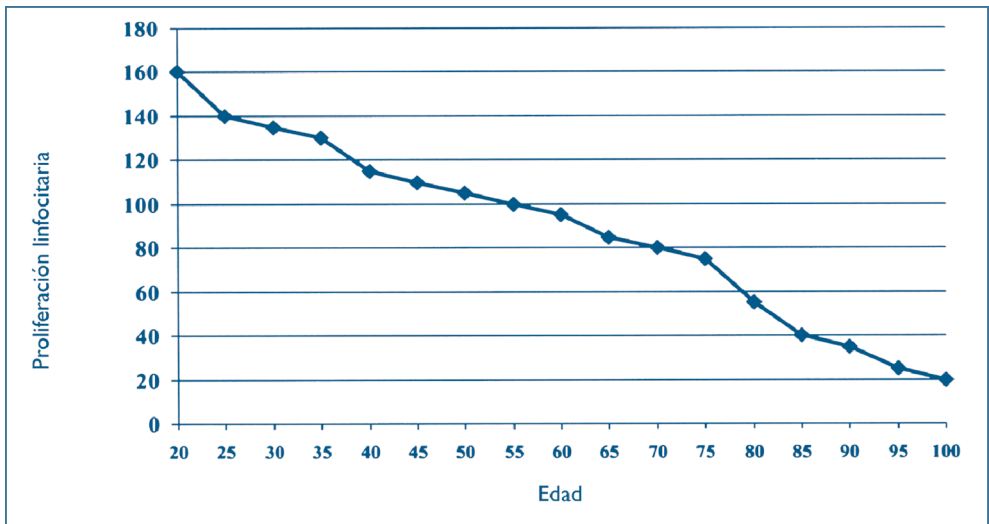
hospitalizaciones por infección, el aumento de la incidencia de reinfecciones y de la mortalidad por infección.

A título indicativo, el 90% de los pacientes que fallecen por una infección de influenza tienen más de 65 años. De forma más global, la mortalidad debida a una infección es, por término medio, cinco veces más frecuente entre las personas mayores. Además, se constata un aumento de las reacciones autoinmunes y es bien sabido que un gran número de cánceres tienen una incidencia mucho más alta entre las personas mayores. Esta situación ha llamado la atención sobre el papel del envejecimiento del sistema inmune.

Hace ya unos treinta años, los primeros estudios sobre trastornos inmunitarios ligados a la edad demostraban que hay una reducción muy clara de la capacidad de respuesta del sistema inmune que afecta principalmente a la inmunidad adaptativa. Uno de los indicadores más utilizados en aquella época era la respuesta proliferativa de los linfocitos T a los estímulos. Los estudios realizados con sujetos aparentemente exentos de enfermedades agudas revelaban una reducción importante de la capacidad de respuesta de estas células (Gráfico 1).

Gráfico 1:

**EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE LA RESPUESTA PROLIFERATIVA**



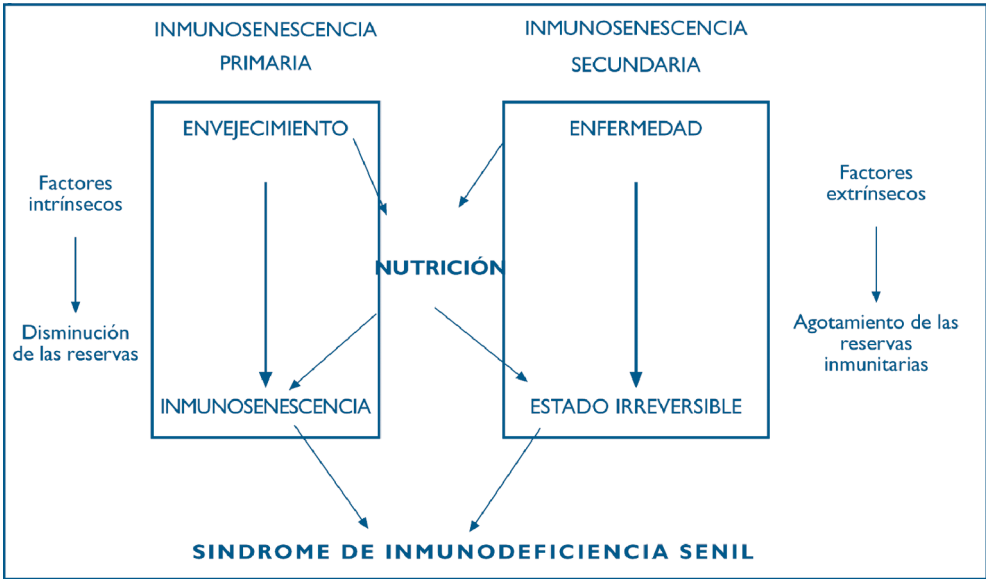
*Disminución de la capacidad de los linfocitos T para multiplicarse tras la estimulación policlonal.*

Como la morbilidad aumenta con la edad, era difícil distinguir en esta reducción de la capacidad inmune la parte debida al envejecimiento fisiológico y la debida a las enfermedades crónicas que se encuentran con frecuencia en las personas mayores. Hubo entonces que definir unos criterios de discriminación que

permitieran estudiar el proceso fisiológico en relación con las consecuencias de los factores de morbilidad. En efecto, parecía muy claro que los mecanismos de la inmunosenescencia de las personas mayores implicaban, por un lado, un proceso ligado al envejecimiento de las células implicadas y de los órganos linfoides y otro ligado a la farmacoterapia, a las enfermedades y a los problemas socio-culturales (Gráfico 2).

Gráfico 2:

**LOS DOS COMPONENTES DE LA INMUNOSENESCENCIA**



*La disminución de la competencia inmunitaria combina las propiedades intrínsecas de la especie y del individuo con la morbilidad acumulativa asociada a la edad. Es probable que la calidad de la nutrición afecte a estos dos procesos.*

La publicación (1) que definió los criterios de tipo sano y de persona mayor jugó un papel fundamental en el desarrollo de la búsqueda del mecanismo responsable de la inmunosenescencia. En un primer momento se pudo definir el proceso de envejecimiento fisiológico y en la actualidad se estudian los efectos adicionales de las diferentes patologías, de la politerapia, de los trastornos nutricionales y de los demás factores que intervienen de forma decisiva en el déficit inmune asociado a la edad.

**La inmunosenescencia fisiológica**

*Las barreras naturales*

Con la edad, la piel y el tejido conjuntivo se atrofian, la circulación sanguínea empeora y las roturas cutáneas asociadas a la pérdida de la autonomía son más frecuentes. Las funciones de defensa del sistema respiratorio, del tracto digesti-

vo y del sistema urogenital también son menos eficaces debido al envejecimiento fisiológico de estos órganos y a las patologías crónicas que les afectan. Desde ese momento, las invasiones microbianas serán cada vez más frecuentes y exigirán la intervención de los demás mecanismos inmunitarios.

### *La inmunidad innata*

Las células de este tipo de inmunidad, sobre todo los fagocitos, los macrófagos y las células asesinas naturales, presentan anomalías que suelen ser leves. No afectan mucho a los mecanismos de defensa. Al contrario, hay ciertos indicadores que muestran una tendencia al aumento de células asesinas para compensar parcialmente la pérdida relativa de su funcionalidad y los macrófagos segregan en mayor medida. Los factores de supresión de la respuesta inmune. Las propiedades de migración de los fagocitos se mantienen. En su conjunto, como la inmunidad innata funciona de forma menos compleja que la inmunidad adaptativa, parece que, como mecanismo de adaptación, ocupa un lugar más importante en las personas mayores que en los adultos. En efecto, la inmunidad adaptativa implica numerosas interacciones celulares, la intervención de múltiples mediadores y mecanismos de maduración celular. En este último caso, los fallos funcionales se acumulan para reducir su eficacia.

| 54 |

### *La inmunidad adaptativa*

- **La atrofia del timo:** El timo (situado en la parte anterosuperior del tórax) es un órgano linfático primario. Su desarrollo alcanza un pico máximo al final de la adolescencia y después sufre una atrofia progresiva con la edad. La concentración en sangre de las hormonas secretadas por este órgano disminuye progresivamente. Al principio se atribuyó a esta atrofia del timo un papel esencial en la deficiencia inmune ligada a la edad. Esto se debe a que los injertos de timos de ratones jóvenes a ratones de edad avanzada permitían restaurar parcialmente el déficit ligado a la edad. Como estas técnicas no se pueden aplicar a los seres humanos, se hicieron intentos de restaurar las funciones tímicas mediante la inyección de hormonas tímicas sin obtener los efectos esperados. También se pudo constatar que, incluso atrofiado, el timo de las personas mayores conservaba la capacidad de asegurar la maduración de las células T naives (células que nunca han tenido contacto con antígenos) capaces de desencadenar una respuesta inmune primaria, demostrando que la atrofia del timo desempeñaba un papel menos crucial en la inmunosenescencia que el previsto. Por otra parte, los

órganos linfoides primarios, y en particular los ganglios, también sufren una involución progresiva a edades muy avanzadas. La médula ósea presenta una riqueza celular netamente reducida.

El impacto de las enfermedades asociadas al envejecimiento acelera el proceso. No obstante, ningún estudio ha podido demostrar que esta involución de los órganos linfoides primarios y secundarios tenga un impacto importante en la deficiencia inmune de las personas mayores.

- **El envejecimiento celular:** Dos estudios fundamentales permitieron comprender mejor el efecto del envejecimiento en sí. Se trata de los estudios Swedish Octo y Nona (2) y los estudios sobre personas centenarias realizados por el *Italian National Research Center on Aging*<sup>3</sup> (3).

Estos estudios demostraron que las células envejecidas invaden el sistema inmune al final de su esperanza de vida celular. Efectivamente, el número de ciclos repetitivos posteriores a la activación durante la respuesta primaria de una célula clon es limitado. Se trata de un mecanismo general de senescencia celular encontrado por Hayflick. Al cabo de un número variable de ciclos, las células acumulan errores que las hacen poco funcionales y finalmente inviables. Este número de ciclos viables depende de la edad. Así, los clones de células T aisladas a partir de recién nacidos, de adultos y de personas mayores (de 70 a 90 años) pueden alcanzar respectivamente 52, 40 y 32 ciclos celulares, mostrando así la existencia de una senescencia celular original y de un envejecimiento más rápido de las células T naives activadas en los procesos de inmunización primaria de las personas mayores. La apoptosis garantiza el suicidio celular de estas células que han perdido su eficacia. Desgraciadamente, ciertas células de memoria se vuelven resistentes a la apoptosis y, por lo tanto, al suicidio, y terminan por acumularse en el sistema inmune. Saturan los órganos linfoides secundarios e interfieren en la maduración de las células naives (jóvenes) al impedirles acceder a los sitios de maduración de los órganos linfoides secundarios. Estas células de memoria, portadoras principalmente de marcadores CD8, presentan los marcadores del envejecimiento. Son poco eficientes tras la estimulación inmunogénica y, además, presentan un acortamiento del extremo final de los cromosomas, llamado telómero, que se considera un marcador fiable del envejecimiento celular. Los resultados de los estudios de eficiencia celular linfocitaria, realizados anteriormente y que indicaban una disminución de la capacidad de respuesta a los estimulantes, reflejaban,

<sup>3</sup>Centro Nacional Italiano de Investigación sobre el Envejecimiento. [N. del T.]



pues, esta invasión de las células envejecidas y, por consiguiente, poco eficientes. Hoy en día se piensa que la importancia de la presentación de estas células portadoras del marcador CD8 positivo – CD8 negativo es un buen indicador del envejecimiento del sistema inmune. Por otra parte, las células capaces de sensibilizarse ante nuevos antígenos, llamadas células T naïves, están mal representadas. Las células T auxiliares ven disminuir su número enormemente, lo que conlleva a una relación muy baja entre las células T4 y las T8. Se ha podido demostrar así que la reducción de la relación T4/T8 es un marcador de sensibilidad a las infecciones y que en octogenarios y nonagenarios las relaciones inferiores a 1 van acompañadas del inicio de infecciones virales crónicas y de un aumento de la mortalidad.

### *La inmunidad humoral*

El repertorio de linfocitos B productores de anticuerpos se modifica, a favor de los linfocitos B1 (que no dependen de los linfocitos T auxiliares CD4) y en detrimento de las células B2 (que dependen de las células T auxiliares). Se constata el aumento y proliferación de las células clonales CD5, sobre todo formadas por linfocitos B1 envejecidos que constituyen el origen del aumento de producción de autoanticuerpos y de anticuerpos monoclonales (4). Estos últimos, cuya frecuencia aumenta con la edad (10% de los casos después de los 70 años, 15% después de los 80 y 20% después de los 90), representan estados precancerosos (gamopatías monoclonales) de los cuales un porcentaje significativo puede evolucionar hacia un cáncer: el mieloma. Progresivamente, estos anticuerpos monoclonales ocupan un lugar cada vez más invasor en la sangre y se acompañan de un déficit de los demás anticuerpos que intervienen en la defensa inmune.

| 56 |

En lo que respecta a la eficiencia, la amplitud de la respuesta de los anticuerpos ante el agresor se reduce junto con su diversidad (indicador de la calidad de la respuesta) y su afinidad frente a los antígenos.

Por lo tanto, se constata que los dos componentes de la respuesta inmune adaptativa –por un lado, la inmunidad celular y, por el otro, la inmunidad humoral– están alterados y, en consecuencia, se ve afectada la capacidad de producir una respuesta rápida de una amplitud suficiente y eficaz contra el agente agresor.

### **El estado inflamatorio crónico**

Se ha podido demostrar que la pérdida de amplitud de la respuesta inmune se acompaña de la persistencia anormal de un estado inflamatorio de bajo per-

fil. Normalmente, éste debería desaparecer cuando se ha eliminado el agente agresor. El proceso de regulación de la inflamación no se hace correctamente y es el origen de la persistencia del estado inflamatorio crónico. Está asociado a la persistencia de factores proinflamatorios, entre ellos las citoquinas secretadas por las células inmunes, que se relacionan con las proteínas inflamatorias clásicas de la respuesta a la infección. Esta inflamación no sólo es serológica, y hay estudios que han podido demostrar la persistencia del estado inflamatorio en los alveolos pulmonares de personas mayores sanas, lo que podría contribuir a la susceptibilidad a las infecciones, a los estados de hiperreactividad de los bronquios y a una mayor susceptibilidad a las infecciones respiratorias. Esta observación deja suponer que también están afectados otros órganos y que los discretos signos de inflamación sólo reflejan la punta del iceberg de sucesos más patogénicos que ocurren en los tejidos.

Este es el motivo por el que las hipótesis actuales tienden a culpar a esta producción anormal de citoquinas inflamatorias, asociada a la edad y a factores del entorno, como el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión, la menopausia y la andropausia, de las patologías clásicas observadas durante el envejecimiento. Así pues, estas citoquinas favorecerían el desarrollo de la esclerosis de las arterias, la diabetes de tipo 2, las enfermedades degenerativas del cerebro, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, o trastornos de la coagulación, etc.

| 57 |

### ***Envejecimiento y autoinmunidad (reacción inmune contra el “Yo”)***

Un grupo de enfermedades, llamadas enfermedades autoinmunes, se caracteriza por el desarrollo de reacciones inmunes contra los antígenos pertenecientes al “Yo”. Un gran número de ellas se manifiesta en la edad adulta o a edades avanzadas. Una de las hipótesis, formulada hace unos treinta años, se basaba en el principio de que el envejecimiento iba acompañado de un rechazo del “Yo”. En realidad, un gran número de estas enfermedades aparecen en jóvenes adultos o adultos de edad media, pero sólo se expresa más tarde en el aspecto clínico, ya que la producción de anticuerpos y la actividad de las células citotóxicas provocan la destrucción progresiva de los tejidos.

Esta teoría del rechazo del “Yo” como elemento importante del envejecimiento no resiste un enfoque analítico de los fenómenos observados. Se comprueba que los factores genéticos y los del entorno favorecen la aparición de estas enfermedades, que a veces se manifiestan tardíamente. Por el contrario, se

sabe que los linfocitos autorreactivos B o T, seleccionados en la médula ósea y en el timo, respectivamente, circulan en la sangre, donde no están activados. Toleran el “Yo”, pero, durante el envejecimiento, las alteraciones celulares pueden favorecer los grupos de clones autorreactivos que segregan autoanticuerpos a bajas concentraciones. Esto explica la razón por la que en las personas mayores y muy mayores se observa una frecuencia creciente de autoanticuerpos circulantes. La mayor parte del tiempo estos autoanticuerpos no provocan una patología clínicamente individualizable, sino que representan el estado de envejecimiento del sistema inmune. Esto explica por qué se ha observado una mortalidad ligeramente superior en las personas mayores portadoras de autoanticuerpos, pero libres de enfermedades autoinmunes evolutivas. Por lo tanto, la teoría del rechazo autoinmune de las personas mayores ya no es válida.

### *Teoría de la reorganización del sistema inmune con la edad*

Como hemos visto, la inmunidad adaptativa, de funcionamiento complejo, se altera significativamente con la edad. Los estudios realizados sobre las alteraciones asociadas con la edad de la inmunidad innata revelan una tendencia a una mayor actividad en las personas mayores, que afecta tanto a las células citotóxicas naturales como a los monocitos o a los macrófagos. A pesar de ciertas anomalías, las propiedades de las células fagocitarias y de complemento se modifican poco con la edad. Se observa un asincronismo claro entre la importancia de la alteración de la inmunidad adaptativa y la persistencia de las funciones no adaptativas que siguen siendo muy eficientes. Los estudios, todavía preliminares, parecen indicar que las personas muy mayores sanas compensan su déficit en inmunidad adaptativa utilizando mucho más esta inmunidad más antigua dentro del desarrollo de las especies vivas y que se remonta, en parte, a los organismos unicelulares. Esta estrategia natural de adaptación podría estar favorecida por las células de la inmunidad innata que liberan factores inhibidores de la inmunidad celular, reduciendo aún más su actividad.

### *En resumen*

En conjunto de las observaciones recogidas permite comprender la evolución del sistema inmune durante el envejecimiento.

Con la edad, las células que conservan la memoria de las sensibilizaciones precedentes alcanzan los límites máximos de la división celular. Al final de su vida son poco eficientes y pierden su capacidad de autodestrucción, probable-

mente debido a las anomalías celulares propias de los accidentes estocásticos (accidentes debidos al azar). La atrofia de los órganos linfoides y, en particular, del timo, reduce la disponibilidad de células T naives capaces de desencadenar una respuesta primaria eficaz a nuevos antígenos. Su menor número y la invasión de las células T de memoria senescentes provocan un estado de deficiencia inmune que puede conducir a un síndrome de tipo síndrome de inmunodeficiencia senil, similar en muchos aspectos al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La pérdida de la capacidad de responder de forma amplia a una agresión y los trastornos de la regulación de la respuesta favorecen el mantenimiento de una respuesta inflamatoria de bajo perfil y deletérea, que favorece, a su vez, el desarrollo de las enfermedades clásicamente asociadas al envejecimiento. El organismo de edad avanzada establece mecanismos sutiles de compensación recurriendo, para paliar los daños de la inmunidad adaptativa, a mecanismos inmunitarios primitivos, la inmunidad innata. Todo parece indicar que tanto los que presentan una “hiperrespuesta” en el aspecto inflamatorio como los que presentan una “hiporrespuesta” en el aspecto de la amplitud de la respuesta inmune son los que tendrán una mortalidad más elevada. Los ancianos capaces de encontrar el equilibrio justo tendrán la mejor esperanza de vida.

## LA INMUNOSENESCENCIA SECUNDARIA

El sistema inmune no funciona de forma aislada.

1. El sistema neuroendocrino y los receptores hormonales de las células inmunitarias establecen una relación bidireccional entre estos dos sistemas. Algunas hormonas, como la hormona del crecimiento, las tiroideas, las suprarrenales o las sexuales, influyen en las propiedades celulares del sistema inmune. Los corticoides inhiben el proceso de estimulación linfocitaria y se utilizan en la terapéutica humana para bloquear las respuestas inflamatorias patológicas.

La insuficiencia tiroidea o la diabetes, muy frecuentes entre las personas mayores, aumentan la susceptibilidad a las infecciones, alterando la homeostasis inmunitaria.

2. Algunas enfermedades cardiovasculares, como, en concreto, la aterosclerosis, reducen la accesibilidad de las células de defensa inmune a los focos de infección.

3. Las infecciones deprimen enormemente la inmunidad del anciano y favorecen las reinfecciones.

4. La pérdida funcional: Los estudios sobre el efecto que el estado de salud de las personas mayores tiene sobre su estado inmunitario muestran que los linfocitos T4 se alteran mucho en caso de pérdida funcional y que, en ciertas personas, se establece un estado de reversibilidad cuando se logran tratar las infecciones responsables. Se puede establecer una correlación entre el grado de invalidez de las personas mayores y el grado en que está afectado su sistema inmune, medido por la tasa de CD4. Cuanto más claro es el daño funcional, peor es la competencia inmunitaria (5).

5. La nutrición y el ejercicio físico ocupan un lugar principal en la calidad de la inmunidad. En los adultos sanos, la malnutrición proteocalórica está asociada a un déficit inmunitario, así como numerosas carencias específicas de macro y microelementos y gran número de vitaminas. El ayuno agudo reduce la respuesta linfocitaria T (inmunidad adaptativa) y la producción de interleuquina 2, mediador amplificador de la respuesta inmune.

En las personas mayores, los indicadores de desnutrición, como el nivel de albúmina o la caquexia, están asociados con una depresión importante de la inmunidad. Ciertos estudios han podido demostrar que, compensando los déficit proteínocalóricos y manteniendo una alimentación equilibrada en oligoelementos, macroelementos y vitaminas, se pueden mejorar los parámetros inmunitarios de las personas mayores, lo que prueba que parte del déficit era reversible.

Además, la relación entre el alcance de la depresión inmune y la pérdida de funcionalidad que se muestra arriba podría ser bidireccional, ya que parece que el ejercicio físico bien realizado y adaptado a la persona mayor puede mejorar el estado inmune. Estas observaciones permiten sugerir actitudes correctoras.

6. La comorbilidad: Algunas enfermedades crónicas, como el cáncer, la descompensación cardiaca, la insuficiencia respiratoria y la enfermedad de Alzheimer, están asociadas a una caquexia progresiva, mediada probablemente por la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que acelera el proceso de envejecimiento inmunitario.

7. También debe señalarse como culpable la polimedicación de las personas mayores.

8. El aislamiento psicosocial, la depresión y el estrés, también influyen en la inmunidad, probablemente a través de la nutrición o del eje neuroendocrino.

9. Cáncer e inmunosenescencia: Ciertos cánceres aparecen con mayor frecuencia en personas que presentan un sistema inmune deprimido. Éste es el caso de los pacientes afectados por el SIDA. Además, los sujetos que han recibido trasplantes y que están sometidos a una quimioterapia inmunosupresora para evitar el rechazo tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres hematológicos. Por el contrario, los cánceres que se encuentran con frecuencia en las personas mayores, como el cáncer de colon, de próstata o de mama, no parecen tener una agresividad diferente a la encontrada en adultos seleccionados por esos mismos tipos histológicos de tumores.

La mayoría de los fallecimientos debidos al cáncer suelen aparecer entre los tramos de edad de los 55 a los 74 años, más que después de los 75 años. Aunque hay muchos argumentos a favor de la inmunovigilancia en la aparición del cáncer, la senescencia del sistema inmune de las personas muy mayores no parece, por tanto, desempeñar un papel fundamental en la agresividad ni la incidencia del cáncer. Como mucho, podemos decir que los sujetos de edad muy avanzada presentarán una susceptibilidad mucho mayor a las complicaciones infecciosas y una mayor sensibilidad a los agentes antimetabólicos (quimioterapia anticancerígena).

## ENFOQUE PREVENTIVO Y TERAPÉUTICO DE LA SENESCENCIA INMUNITARIA

Un enfoque lógico que pretenda corregir los trastornos inmunes asociados a la edad debería incluir, ante todo, el tratamiento óptimo de la comorbilidad y su prevención. El enfoque corrector de la senescencia inmunitaria es más complejo. La invasión del sistema inmune por las células envejecidas justificaría una terapia cuyo objetivo fuera restaurar la sensibilidad a la apoptosis o desarrollar medicamentos capaces de eliminarlas de forma específica, liberando así los órganos linfocitarios para la maduración de las células jóvenes llamadas naives. Hoy en día, la única posibilidad de actuar en este punto es reducir al máximo la acumulación y repetición de los estímulos de la inmunidad causados por las constantes agresiones. Se debería reforzar la vacunación precoz (antes de los 50 años) contra los microorganismos clásicos. Un enfoque interesante se basa en el proceso de la senescencia celular. Como el estrés oxidativo celular desempeña aquí un papel significativo, el uso de agentes protectores contra este mecanismo, como la vitamina E, el zinc o el selenio, parece presentar efectos favorables en la inmunidad de nuestros mayores (véase más abajo).

Se están explorando la estimulación del sistema inmune por parte de diferentes agentes, ya sean medicamentos, interleuquinas amplificadoras de la respuesta a la agresión en situaciones agudas, o vacunas. Finalmente, y teniendo en cuenta sus consecuencias patológicas, parece que deberíamos centrar la atención en un mejor control de la inflamación tórpida.

## Los intentos de reconstitución inmunitaria

Los experimentos de trasplante de órganos linfoides primarios entre animales singénicos (animales genéticamente idénticos) han demostrado las posibilidades de restauración parcial de la inmunidad en animales de edad avanzada, mediante el trasplante de timo, bazo o médula ósea procedentes de animales jóvenes (evidentemente, estos experimentos de restitución del sistema inmune no se pueden aplicar al ser humano debido a las diferencias genéticas que provocarían el rechazo).

## La vacunación

| 62 |

Es el enfoque que más se suele defender. La posibilidad de permitir que el individuo adquiera una inmunidad contra los gérmenes patógenos clásicos desde su infancia o, al menos, en la edad adulta, en un momento en que las condiciones son ideales, es el enfoque más lógico y práctico. Permitiría reducir las situaciones en las que una persona mayor se ve obligada a tener que construir una respuesta inmune primaria. La vacunación primaria tardía (primera administración a una edad avanzada) es, efectivamente, mucho menos eficaz que la vacunación en los adultos y refleja la disminución de la respuesta primaria cuando se da la infección con un microorganismo que se conoce por primera vez. Desgraciadamente, las posibilidades de vacunación se limitan a algunos microorganismos.

Hoy en día, se suele reconocer que la vacunación contra la gripe, el tétanos y la difteria, la hepatitis B, el neumococo y el virus de la polio está indicada en personas que viajan.

- **Vacunación antigripal:** La vacunación antigripal en jóvenes adultos produce una protección del 65 al 80 %, mientras que en personas sanas de más de 65 años ya sólo protege entre el 30 y el 50 %. La respuesta es todavía menor en los sujetos afectados por comorbilidad y desnutridos. La frecuencia de mutación de los virus de la gripe (influenza) y los recuerdos anuales hacen que se provoque a la vez una reacción de recuerdo ( inmu-

nización secundaria) y una reacción de inmunización primaria. Como la duración de la protección provocada y la amplitud de la respuesta son menores, se podrían adaptar las modalidades de vacunación, aumentando su frecuencia (dos vacunas al año) y acompañando la vacuna a factores estimulantes (adyuvantes de la vacuna o inmunoestimulantes concomitantes). A pesar de todo esto, la vacuna convencional ofrece una protección eficaz, reduciendo en un 50% la morbilidad y la mortalidad de los mayores vacunados.

- **Vacuna antineumocócica:** La mortalidad y la morbilidad de la infección de neumococos son enormemente superiores entre las personas mayores. Por lo tanto, se ha recomendado la vacunación antineumocócica para este grupo de sujetos. Por desgracia, los estudios han demostrado que el nivel de protección obtenido se iba reduciendo al vacunar a grupos de sujetos de edades cada vez más avanzadas.

Cuadro 1:

**EFICACIA DE LA PROTECCIÓN DE LA VACUNA CONTRA EL NEUMOCOCO EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN.**

Edad	Número de casos emparejados	< 3 años en %	De 3 a 5 años en %	> 5 años en %
< 55 años	125	93	89	85
de 55 a 64 años	149	88	82	75
de 65 a 74 años	213	80	71	58
de 75 a 84 años	188	67	53	32
= > 85 años	133	46	22	13

En el caso de la vacunación antineumocócica en la que las cepas bacterianas no son constantes, a la vista de los datos del Cuadro, se recomienda iniciar las vacunaciones antineumocócicas mucho antes de los 60 años para favorecer una respuesta inmune primaria eficiente y, más adelante, recurrir a una respuesta inmune secundaria. La modificación del ritmo de vacunaciones a periodos más cortos que los cinco años (más bien de tres años), también podría reforzar la respuesta inmune, como se aconseja para las personas con insuficiencia renal o los sujetos afectados por inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

- **Vacuna antitetánica:** Aunque es poco frecuente, el tétanos se ha convertido en una afección de las personas mayores. Esto se debe a la reducción de los niveles de anticuerpos protectores y al olvido de practicar los



recuerdos de la vacuna antitetánica a tiempo. Además, los estudios realizados en poblaciones de personas mayores sanas muestran títulos de anticuerpos suficientes en no más del 40 % de la población. La causa probable es la alteración de la inmunidad asociada con la edad.

- **Vacunación antidiftérica:** Aquí también el nivel de protección contra la difteria es bajo entre las personas mayores. Esto ha llevado a las autoridades a recomendar, con gran razón, que se hagan recuerdos de vacunación para la difteria. Actualmente, se combinan vacunas antitetánicas y antidiftéricas para las personas mayores.
- **Vacuna contra la poliomieltis:** Nuestros mayores cada vez tienen más costumbre de viajar cuando llega la edad del retiro. Como no han tenido recuerdos de la vacuna desde la infancia, un gran número de ellos ya no tienen el nivel de anticuerpos protector. Por lo tanto, se recomienda que vuelvan a vacunarse contra la polio con una vacuna de virus muerto (Salk). El uso de vacunas basadas en virus vivos, como la vacuna Sabin, que se aplican a los niños, está totalmente contraindicado, ya que es peligroso habida cuenta de la deficiencia inmune.
- **Vacuna contra la hepatitis B:** Se recomienda para los sujetos mayores seronegativos, antes de su ingreso en una institución. En efecto, el seguimiento de estos pacientes demuestra que un porcentaje significativo de ellos se infectará durante su estancia.

Por último, la comparación entre la eficacia de las vacunas realizadas a sujetos sanos y carentes de patologías agudas y las realizadas a sujetos enfermos muestra la importancia de vacunar en un momento clínico óptimo.

También se tendrá en cuenta la influencia del estrés psicológico que puede alterar la respuesta inmune tras la vacunación. Esto se ha demostrado después de la vacunación antigripal, donde se observa una reducción de la producción de anticuerpos en los cónyuges de los sujetos afectados por la enfermedad de Alzheimer o sometidos a estrés crónico.

La polimedicación también es un elemento que hay que tener en cuenta. Los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides y los neurolépticos pueden interferir con la calidad de la respuesta inmune.

El párrafo consagrado a la farmaconutrición pone de relieve el interés de los suplementos nutricionales proteínocalóricos y específicos para potenciar la respuesta inmune tras la vacunación.

## Nutrición y farmaconutrición

Como hemos dicho antes, la desnutrición agrava enormemente el déficit inmune asociado con la edad.

Las estrategias de nutrición que recurren a los suplementos proteínocalóricos (500 calorías además del aporte alimentario habitual) van acompañadas de una mejora del estado inmunitario. También se ha podido demostrar que los suplementos vitamínicos basados en vitamina A, B1, B2, niacina, B6, ácido fólico, B12, D, hierro, zinc, cobre, selenio, calcio y magnesio, a las dosis diarias recomendadas, y los suplementos de vitamina E y betacaroteno cuatro veces mayores a las necesidades estimadas podrían reducir la duración de las infecciones y el uso de terapias antibióticas.

Paralelamente, los suplementos diarios de zinc (20 mg de base zinc) y de selenio (100 microgramos de base Se), a dosis comparables a las necesidades fisiológicas, podrían reducir, al cabo de dos años, la frecuencia de infecciones y, sobre todo, mejorar la respuesta a la vacuna antigripal. Los suplementos de zinc sólo a dosis de 20 mg de base zinc mejoran la respuesta inmune.

No obstante, hay que decir que los suplementos de vitamina A a dosis fisiológicas, pero que vienen a sumarse a la ingesta diaria alimentaria de las personas mayores, podrían tener efectos negativos sobre la respuesta inmune.

Los suplementos aislados de vitamina E han hecho correr mucha tinta con respecto a su efecto potenciador de la inmunidad y se observan resultados controvertidos. No obstante, hay que retener que se admite que los suplementos de 200 mg de vitamina E al día pueden potenciar la inmunidad y mejorar la respuesta de los anticuerpos después de la vacunación contra el tétanos y la hepatitis B.

El interés de estos suplementos es cuestionable cuando se aplican a poblaciones de personas mayores bien alimentadas.

Tanto la vitamina E como el zinc y el selenio tienen propiedades antioxidantes y es posible que una parte de su eficacia proceda de una acción inhibidora de la senescencia de las células inmunitarias.

**Lípidos:** Es probable que el seguimiento de un régimen hipolipídico, pobre en ácidos grasos polisaturados, potencie la inmunidad y pueda también afectar positivamente a la respuesta inmune del individuo. No obstante, los resultados se limitan a demostrar una mejora de los parámetros inmunitarios estudiados *in*

*vitro*. Este régimen, recomendado para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, encuentra, pues, una justificación más.

Digamos, para terminar, que los suplementos de ácidos omega-3 (extractos de aceites de pescado) en la alimentación parecen reducir la reacción inflamatoria tórpida gracias a un efecto inhibitor de la liberación de ciertas sustancias.

## CONCLUSIÓN

La inmunosenescencia es el resultado de un proceso inevitable ligado al envejecimiento y a la dificultad que tiene nuestro sistema inmune para responder con la inmunidad adaptativa a los millones de agresiones de microorganismos que sufrimos a lo largo de la vida. La acumulación de células de memoria de los sucesos anteriores, una vez alcanzados los límites de su capacidad replicativa, hace que el sistema inmune sea cada vez menos capaz de desarrollar una respuesta inmune eficiente. El estado inflamatorio tórpido tiene efectos negativos sobre el organismo y favorece la aparición de afecciones múltiples asociadas al envejecimiento. Los octogenarios y nonagenarios desarrollan una estrategia sutil de adaptación al déficit de la inmunidad adaptativa favoreciendo la inmunidad innata. Las enfermedades amplifican esta depresión inmune. Su tratamiento eficaz y detección precoz son esenciales y permiten restaurar, completamente o en parte, la pérdida aguda de la eficiencia inmune.

La vacunación, las intervenciones nutricionales y el recurso iterativo, en función de las necesidades, a agentes inmunoestimulantes constituyen las mejores alternativas que se pueden proponer hoy en día.

## NOTAS

- (1) LIGHTHART, G.; CORBERAND, J.; FOURNIER, C.; GALANAUD, P.; HIJMAN, W.; KENNES, B.; MULLER-HERMELINK, H.; STEINMAN, G.: "Participation criteria for immunogerontological studies in man", The senieur protocol, *Mech. Ageing Develop.* 28, 47-55, 1984.
- (2) WILKBY, A.; JOHANSSON, B.; OLSSON, J.; LOFGREN, S.; NILSSON, B.; FERGUSON, F.: "Expansions of PBL CD8 T lymphocyte subpopulations and association with CMV seropositivity in the elderly", The Swedish NONA immune study: *Experimental Gerontology*, 37, 445-453, 2002.
- (3) FRANCESCHI, C.; BONAFE, M.; VALENSIN, S.: "Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space", *Vaccine*, 18, 1717-1720, 2000.

- (4) WEKSLER, M.: "Change in the B-cell repertoire with age", *Vaccine*, 18, 1624-1628, 2000.
- (5) KENNES, B.; RICHARD, T.; PIRO, P.; VOTQUENNE, J. P.; BROHEE, D.: "Sous-populations lymphocytaires CD4 + et fragilisation du patient gériatrique hospitalisé en service aigu", *Revue Médicale de Bruxelles*, 23, S1, A70, 2002.



# El envejecimiento del sistema endocrino

---

*J. J. LEGROS, F. SCHLEICH, M. BRUWIER*

El “envejecimiento” se considera a menudo como un envejecimiento de las capacidades sexuales y, por extensión, un envejecimiento endocrino, es decir, que afecta a las “glándulas de secreción interna” (las hormonas) (Korenman y Morley, 1988). Y sin embargo, aunque la pérdida de la regla (la amenorrea) constituya la señal más evidente de la menopausia en las mujeres, no hay más fenómenos que permitan decir que el funcionamiento de los sistemas hormonales disminuya con la edad. En este Capítulo trataremos los principales sistemas hormonales y recordaremos brevemente las principales características del funcionamiento de cada uno de ellos antes de pasar a ver las modificaciones que se observan durante el envejecimiento.

| 69 |

## EL ENVEJECIMIENTO DE LOS DIFERENTES SISTEMAS HORMONALES

### La hipófisis

La hipófisis, situada ligeramente por debajo del cerebro, pero en contacto directo con éste, se considera el “director de orquesta” del sistema endocrino. Es, en efecto, el que controla el funcionamiento de la gran parte de los sistemas endocrinos, llamados periféricos (gónadas, tiroides, glándulas suprarrenales), pero también, por acción directa, los sistemas de crecimiento, de control del agua y ciertos componentes de la reproducción. En la especie humana, la hipófisis está formada por dos grandes partes: la parte anterior (adenohipófisis) procede de una hoja endodérmica del embrión (que por otra parte da lugar a la faringe y al sistema digestivo) y la parte posterior (lóbulo posterior o neurohipófisis) que procede de una hoja ectodérmica (que da lugar al sistema nervioso central) y que queda, además, unida anatómicamente al cerebro. Al final de la formación del embrión, las dos partes de la hipófisis se pegan una a la otra y se colocan en una depresión ósea en forma de silla (silla turca): la hipófisis conser-

va una unión anatómica estrecha con el cerebro a través del hipotálamo (parte basal del cerebro), gracias tanto a una red sanguínea de capilares (relación con la adenohipófisis) como a una red nerviosa directa (sistema hipotálamo neuro-hipofisiario).

El recuerdo de estos hechos anatómicos permiten comprender mejor dos elementos importantes del envejecimiento hipofisiario y endocrino:

El envejecimiento del *cerebro*, que es uno de los órganos de control de la hipófisis, podría tener repercusiones sobre el envejecimiento hormonal.

El envejecimiento de las diferentes partes de la *hipófisis* podría ser diferente, ya que sabemos que el envejecimiento podría variar en función del origen embrionario del órgano.

Veremos únicamente las modificaciones que sufren las dos hormonas de la adenohipófisis que no controlan otras glándulas endocrinas, a saber, la hormona del crecimiento (STH) y la prolactina (PRL), así como las modificaciones neurohipofisiarias (Legros y Bruwier, 1982).

## | 70 | La adenohipófisis

La *hormona del crecimiento* es una hormona anabolizante. Esta importante hormona no sólo interviene en la constitución de las proteínas, sino que su acción lipolítica permite aumentar el nivel plasmático de los ácidos grasos libres, es decir, una sustancia que favorece las síntesis biológicas.

Se libera en grandes cantidades en la infancia, tanto durante el ejercicio muscular como al principio de la fase profunda del sueño, y participa de forma preponderante en el crecimiento de los niños. No obstante, la hormona de crecimiento sigue estando presente en la edad adulta, cuando se libera, aunque en menores cantidades, bajo la influencia de numerosos estímulos. Su papel en los adultos está menos definido que en los niños, ya que un déficit en la edad adulta provoca pocas señales clínicas, al haber otras hormonas que pasan a encargarse de las acciones anabolizantes y lipolíticas. No obstante, es posible que tenga actividades positivas para el esqueleto y quizás en el funcionamiento del cerebro, actividades que son objeto de estudio en la actualidad.

La evolución de la hormona de crecimiento durante el envejecimiento ha sido objeto de numerosas controversias: los niveles de base son, por término medio, más bajos en las mujeres posmenopáusicas que en las mujeres adultas

con reglas normales. Esto podría explicarse por la carencia en estrógenos de la menopausia, ya que se sabe que estas hormonas gonádicas (véase más adelante) tienen una actividad estimulante sobre la síntesis de la hormona de crecimiento.

De hecho, la secreción excesiva de las hormonas de crecimiento durante la senescencia podría no ser positiva, ya que también se ha demostrado que las pacientes que presentan artrosis, entre otros lugares en la columna (lo que se traduce en una neoformación ósea paraarticular), poseen valores en plasma de la hormona de crecimiento estadísticamente mayores que un grupo de control de la misma edad que no sufre artrosis.

Así pues, podemos decir que durante el envejecimiento normal hay una ligera tendencia a la disminución de la síntesis y la liberación de las hormonas de crecimiento de la adenohipófisis. En su conjunto, esta modificación parece ser favorable, puesto que el déficit excesivo probablemente tendría repercusiones metabólicas o, incluso psicológicas, nefastas, mientras que la hipersecreción estaría asociada a una aceleración del proceso de artrosis.

La *prolactina* es una hormona químicamente cercana a la hormona de crecimiento.

| 71 |

Como su nombre indica, es la responsable, en los mamíferos, de la síntesis de la leche en sinergia con otras hormonas (estrógenos, insulina). Se desconoce qué papel tiene en el sexo masculino, aunque se sabe que un exceso de secreción de prolactina se acompaña con gran frecuencia de impotencia sexual. La prolactina también está presente en los pájaros, los peces y los reptiles, donde su papel parece tener siempre algo que ver con la reproducción: interviene en la regulación hidroléctrica del salmón y la anguila, permitiendo la puesta en un entorno de salinidad diferente, e incita a la fabricación del nido en los pájaros. Además, tiene otra característica interesante, a saber, que, en estado normal, el cerebro la inhibe mediante la secreción de una sustancia simple, un neuromediador, la dopamina.

Por tanto, todo daño inflingido al hipotálamo, ya sea de origen orgánico (destrucción, tumor o degeneración) o de origen funcional (toma de psicotropos, sobre todo los neurolépticos, medicamentos recetados para atenuar las náuseas) va acompañado de un aumento de la liberación de prolactina. En las mujeres muchas veces esto va asociado con amenorrea (pérdida de la regla y gran tensión en los pechos) y, a veces, con síntesis de leche (galactorrea y quizás una descalcificación precoz del esqueleto). En los hombres, como ya hemos visto anteriormente, la hipersecreción de prolactina se acompaña de impotencia sexual.



La evolución de la prolactina en sangre durante el envejecimiento ha sido objeto de numerosas controversias: algunos autores han descrito la existencia de valores altos que se podrían atribuir a una degeneración de las estructuras cerebrales del control inhibitor. De hecho se ha descubierto que, salvo ciertas excepciones, estos altos niveles se debían al consumo de diferentes medicamentos que las personas mayores utilizan con frecuencia, a veces sin justificación. Parece, en efecto, que en ausencia de todo tratamiento y toda patología el nivel de prolactina tenga más bien tendencia a disminuir con la edad, sobre todo en las mujeres.

Esta disminución ocurre de forma paralela a la disminución de los estrógenos circulantes, pudiendo una de ellas explicar parcialmente la otra. Esta disminución modesta de la función prolactínica durante el envejecimiento carece probablemente de efectos negativos y, al contrario, podría ser favorable incluso cuando se conocen algunos de los efectos de la prolactina, en concreto sobre el esqueleto.

## La neurohipófisis

| 72 | La hormona principal de la neurohipófisis es la hormona antidiurética (llamada todavía vasopresina, ADH). Su papel principal es actuar sobre el riñón y provocar de esta forma la entrada de agua en el organismo. En consecuencia, el déficit de ADH va acompañado de una importante diuresis que puede llegar a los 20 litros en 24 horas (diabetes insípida). Estos casos son muy poco frecuentes y son consecuencia de la destrucción de grandes zonas del hipotálamo o de la hipófisis. La hormona antidiurética es, por tanto, una hormona extremadamente importante para el mantenimiento del capital hídrico del organismo, que constituye, recordémoslo, cerca del 80 % del peso corporal.

Durante el envejecimiento aparece una ligera deficiencia en la función neurohipofisiaria y, por lo tanto, en la secreción de la hormona antidiurética. Además, también aparece una disminución de la capacidad del riñón para retener el agua en respuesta a la ADH. En consecuencia, ciertos pacientes mayores pueden ir perdiendo progresivamente su capital hídrico y corren el peligro de deshidratarse.

No obstante, en ciertos casos el “envejecimiento” renal se ve compensado sobradamente por una hipersecreción de la hormona antidiurética y no existe esta tendencia a la deshidratación. En otros casos, al contrario, el envejecimiento neurohipofisiario va acompañado de un envejecimiento de los órganos cen-

trales del control de la sed (centro de la sed en el hipotálamo) y la tendencia a la deshidratación se ve acentuada por un déficit en la toma de agua. Como todos estos diferentes elementos (envejecimiento renal, envejecimiento neurohipofisario y envejecimiento de los centros de la sed) combinan sus efectos, podemos ver cómo amenazan a los ancianos la deshidratación y su cortejo de manifestaciones cardiovasculares (hipotensión, taquicardia) y del comportamiento (confusión). En general, con carácter profiláctico, se recomienda una hidratación constante, realizada de forma sistemática, y que consista en tomar entre un litro y un litro y medio de agua al día, aproximadamente, según la tolerancia cardiocirculatoria del paciente.

## El tiroides

La glándula tiroides, situada delante de la tráquea, por encima de la horquilla esternal, secreta hormonas ricas en yodo ( $T_4 = 4$  átomos de yodo,  $T_3 = 3$  átomos de yodo) con numerosas actividades fisiológicas. Es necesaria, entre otras cosas, para el desarrollo del cerebro y el esqueleto en los niños. El tiroides está controlado por la adenohipófisis a través de una hormona (hormona estimulante del tiroides, TSH). Una vez alcanzada la edad adulta, las hormonas tiroideas mantienen el metabolismo basal a su nivel óptimo y, en consecuencia, el buen funcionamiento de la mayoría de los tejidos del organismo. Por tanto, una insuficiencia de la hormona tiroidea se traduce por una deceleración psicomotora, un cansancio anormal, una tendencia a perder el pelo, a que se rompan las uñas... A la inversa, un exceso de secreción se traduce por un nerviosismo anormal, la tendencia a adelgazar, la taquicardia...

Al margen de las circunstancias patológicas evidentes (hipotiroidismo por destrucción progresiva debida al efecto de anticuerpos circulantes, por ejemplo), la función hipofisotiroidea tiene una tendencia natural a ralentizarse en cierta medida durante el envejecimiento. Es difícil definir si esta tendencia se debe a daños sufridos por el tiroides (por ejemplo, por la acción de autoanticuerpos) y, por lo tanto, si es reflejo de una patología “a mínima” o si se trata de un fenómeno estrictamente fisiológico y normal. El diagnóstico del hipertiroidismo en las personas mayores se suele hacer con un cierto retraso, ya que las señales aparecen de forma muy progresiva y la familia y el médico de cabecera las interpretan a menudo como el envejecimiento “normal”. Este diagnóstico se puede precisar basándose en pruebas precisas consistentes en análisis de sangre y diagnóstico por imágenes: su resultado es el tratamiento con hormonas “naturales” o análogas, que se deberán administrar con prudencia y en incrementos sucesivos

con objeto de regular los parámetros clínicos y biológicos. En estas condiciones, un tratamiento bien administrado puede transformar la vida de una persona mayor.

El caso contrario, la hipersecreción tiroidea, normalmente no existe durante el envejecimiento, aunque no es excepcional descubrir en las personas mayores estados de hipertiroidismo que habían pasado inadvertidos, ya que los síntomas son netamente menos marcados que en las personas más jóvenes. En ocasiones sólo llaman la atención del médico la taquicardia (aceleración del ritmo cardíaco) y el insomnio, que se corrigen totalmente bajo la influencia de un tratamiento eficaz. Por lo tanto podemos decir, de forma general, que la función tiroidea disminuye ligeramente con la edad: esto provoca una ligera disminución del metabolismo general del organismo y, desde luego, no parece negativo. No obstante, es necesario que el médico de familia esté atento para no pasar por alto un hipotiroidismo completo o un hipertiroidismo poco sintomático, ya que su tratamiento puede a veces transformar los últimos años de vida de un paciente.

### Las glándulas suprarrenales

| 74 |

Las glándulas suprarrenales, que son dos, se sitúan, como su nombre indica, por encima de los riñones. Están formadas por una parte superficial (cortical) que secreta hormonas derivadas del colesterol (los esteroides) y de una parte medular que secreta neuromediadores. Nos limitaremos aquí al estudio de las hormonas esteroideas, de las cuales la más importante es la cortisona: la síntesis y la liberación de esta hormona bajo el control de la hipófisis por intermediario de un péptido llamado ACTH<sup>1</sup>.

La cortisona se utiliza muchísimo terapéuticamente por su efecto antiinflamatorio, pero el papel fisiológico de la cortisona es, sobre todo, metabólico: aumenta el nivel de azúcar en la sangre y participa en el mantenimiento de la presión arterial. Se libera mediante un mecanismo bien conocido de “retrocontrol” y cualquier déficit de cortisona provoca una hipersecreción compensatoria de ACTH hipofisiaria, de forma a que sus valores plasmáticos se mantengan constantes. Además de este mecanismo, hay fluctuaciones de los niveles de cortisona en función del momento del día: son máximos por la mañana, mínimos al principio de la noche y se libera en grandes cantidades en caso de “estrés” físico (esfuerzo muscular importante o traumatismo) o psíquico (miedo o preparación de un acto importante).

---

<sup>1</sup>Acrónimo de *adenocorticotropic hormone* (hormona adenocorticotrópica). [N. del T.].

Por lo tanto, en general se considera que la cortisona es una hormona que permite luchar eficazmente contra todo tipo de agresiones.

El envejecimiento no se acompaña de la disminución del funcionamiento corticosuprarrenal; la respuesta a los diferentes estreses, en concreto, es normal o, incluso, ligeramente mayor. Por el contrario, la regulación fina del control cerebral parece estar afectada, como demuestran las anomalías en la fluctuación circadiana (noche y día) de la secreción de cortisona. Esto podría estar asociado con los trastornos del ritmo vigilia – sueño del envejecimiento y no parece conllevar efecto negativo alguno.

## Las gónadas

Como hemos recordado en la introducción, el envejecimiento gonádico constituye ciertamente el signo de la involución hormonal de la senescencia que se conoce hace más tiempo: pérdida de la menstruación en las mujeres y disminución de la capacidad eréctil en los hombres.

Recordemos, en primer lugar, que las gónadas (testículos en los hombres y ovarios en las mujeres) secretan hormonas que están todas derivadas del colesterol, los esteroides sexuales: una se secreta principalmente en los hombres (testosterona) y las dos otras en las mujeres (los estrógenos y la progesterona). En los dos sexos, la función de las gónadas está controlada por las dos mismas hormonas de origen hipofisiario: la LH<sup>2</sup> (responsable, esencialmente, de los esteroides sexuales) y la FSH<sup>3</sup> (implicada más específicamente en el control de la gametogénesis, es decir de la formación y maduración de los espermatozoides y los óvulos).

Como la expresión clínica del envejecimiento es diferente en uno y otro sexo, veremos por separado la menopausia y el envejecimiento masculino, llamado a veces “andropausia”.

## LA MENOPAUSIA

En las mujeres normales, la pérdida completa de los ciclos menstruales aparece a una edad que varía entre los 45 y los 55 años. A menudo está precedida por un periodo de varios años de irregularidades menstruales que constituyen la premenopausia. Esta pérdida progresiva del ciclo menstrual refleja esencialmen-

<sup>2</sup>Siglas de *luteinizing hormone* (hormona luteinizante). [N. del T.]

<sup>3</sup>Siglas de *follicle-stimulating hormone* (hormona foliculo estimulante). [N. del T.]

te el déficit de progesterona, el esteroide que normalmente se secreta en la segunda parte del ciclo menstrual y cuya caída súbita en sangre, observada cuando no hay fecundación, precipita la aparición de la regla. En fase de premenopausia, el déficit de progesterona durante las dos semanas anteriores a la aparición normal de la regla puede ir acompañado de síntomas físicos (tensión en los pechos, aumento fluctuante de peso) y psicológicos (irritabilidad, agresividad, etc.).

El déficit de estrógenos no es sistemático, ya que estos esteroides sexuales también se pueden sintetizar en ciertas células del ovario que siguen siendo funcionales o a partir de hormonas de origen suprarrenal. También el déficit de estrógenos puede traducirse en síntomas físicos (hipotrofia del sistema genital, osteoporosis) y psíquicos (tendencias depresivas, fragilidad). Los trastornos vasomotores específicos de la menopausia (“sofocos”) también parecen tener relación, al menos en parte, con este déficit.

El origen de la menopausia es el envejecimiento del ovario y no una senescencia hipofisiaria, como demuestran los altos valores plasmáticos de FSH y LH, que, de hecho, constituyen uno de los signos positivos del inicio de la menopausia en una mujer. Una de las cuestiones que se plantean los médicos es saber si es oportuno establecer un tratamiento hormonal sustitutivo o THS durante la menopausia. Una actitud consiste en “dejar actuar a la naturaleza” y no intervenir. Otra consiste en prever una terapia llamada cicломimética, que asocia estrógenos y progesterona según un programa que permite reproducir un ciclo menstrual prácticamente normal.

| 76 |

Para poder decidir, hay que ser consciente de que, en cierta medida, la aparición de la menopausia es un hecho cuya reciente amplitud se debe a la importante prolongación de la duración de la vida conseguida en estos dos últimos siglos gracias a la mejora de la higiene y la medicina. Es interesante saber que pocas especies animales, a excepción de los cérvidos, conocen una menopausia “fisiológica”.

Por lo tanto, parece lógico que el médico asuma las consecuencias de lo que ha creado y que, para permitir una óptima comodidad de esta importante prolongación de la vida, pueda suplir las carencias hormonales que han resultado de ella. No obstante, esta suplencia tiene que ser cicломimética y quedar bajo vigilancia ginecológica al menos una vez al año. Puede durar unos diez años y permite retrasar la aparición de la osteoporosis posmenopáusica responsable del aplastamiento de las vértebras. Además, gracias a su acción sobre el sistema

genital, permite evitar problemas ginecológicos que a veces obligan a modificar enormemente la sexualidad femenina.

### **Efecto del tratamiento estroprogestativo sobre la incidencia del cáncer de pecho**

La incidencia de ciertos cánceres carcinomas mamarios (cánceres llamados lobulares) en las mujeres posmenopáusicas ha ido en aumento desde 1977, mientras que la incidencia de los demás cánceres mamarios (llamados canalares) ha permanecido constante. El uso de terapias hormonales sustitutivas combinadas (estrógenos más progesterona) es cada vez más frecuente desde 1980 y tres informes indican que el uso de estos tratamiento podría estar ligado al aumento de la incidencia del carcinoma lobular mamario.

En julio de 2002 un estudio aleatorio controlado confirmó la eficacia y la utilidad del tratamiento sustitutivo de la menopausia en cuanto a la reducción significativa de fracturas por osteoporosis, así como una reducción significativa del riesgo de cáncer de colon. Por otra parte, este estudio puso en evidencia un aumento del riesgo de cáncer de pecho tras cinco años de uso, un aumento del riesgo de infarto de miocardio, de accidentes cerebrovasculares y de demencia. El uso de estrógenos solos no está asociado a un aumento del riesgo de cáncer mamario, con independencia de su tipo histológico.

| 77 |

El tratamiento hormonal sustitutivo combinado, utilizado durante un periodo inferior a seis meses no aumenta el riesgo de cáncer. No obstante, las mujeres tratadas con estroprogestativos ven cómo su riesgo de desarrollar un carcinoma lobular aumenta 1,6 veces si el tratamiento pasa de seis meses a cinco años, y dos veces si el tratamiento fue instaurado hace más de cinco años. La interrupción del tratamiento durante un periodo de cinco años permite reducir el riesgo 1,6 veces.

La inquietud de muchos médicos ha llevado a la supresión de los tratamientos sustitutivos. En estos momentos nos enfrentamos al problema de las pacientes que, una vez interrumpido el THS, observan la reaparición de una sintomatología invalidante vasomotora, trastornos del estado de ánimo, del sueño, de la función sexual y urinaria, o anomalías tróficas genitourinarias. El médico se encuentra entonces ante un dilema: retomar un tratamiento que ofrece una o varias ventajas, pero que potencialmente podría generar efectos negativos cardiovasculares y mamarios, incluso si este aumento del riesgo es muy limitado en relación con las mujeres no tratadas.

El tratamiento de la menopausia ólo puede ser eficaz tras una investigación minuciosa de los factores de riesgo senológicos, óseos, cardiovasculares (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes y anomalías procoagulantes) y tromboembólicos. La terapia final deberá ser elegida en función de las metas deseadas y de los factores de riesgo existentes. Se recomienda realizar un balance riesgos – beneficios para cada paciente. Antes de instaurar una hormonoterapia sustitutiva, se deberá considerar, evidentemente, la posibilidad de terapias alternativas, y la elección de la dosis mínima eficaz permite reducir el riesgo de desarrollar efectos secundarios.

## EL ENVEJECIMIENTO GONÁDICO MASCULINO: ¿LA ANDROPAUSIA?

Por analogía con la menopausia, ciertos médicos han descrito un fenómeno de envejecimiento gonádico en los hombres llamado a veces andropausia. No obstante, el envejecimiento gonádico masculino no se acompaña de ningún fenómeno tan evidente como la interrupción de la regla en las mujeres y es difícil establecer un paralelo entre las dos evoluciones.

| 78 |

Los valores medios de hormonas masculinas (testosterona) van disminuyendo progresivamente a partir de los 50 años, pero se trata de un fenómeno muy heterogéneo: ciertos ancianos conservan durante más de 80 años los valores de un adulto joven mientras que ciertos hombres de 40 años ya ven disminuir sus valores plasmáticos. Aquí de nuevo se trata de un fenómeno periférico (es decir, testicular) y no hipofisario, ya que los valores plasmáticos de las hormonas hipofisarias aumentan cuando hay un déficit en testosterona. De hecho, es posible que este envejecimiento gonádico, al menos al principio, esté más relacionado con problemas patológicos menores que con un proceso estrictamente natural: así pues, los daños vasculares mínimos favorecidos por el sedentarismo, el tabaquismo y los excesos alimentarios podrían explicar ciertos envejecimientos gonádicos “prematurados”.

La deficiencia en testosterona puede traducirse en una disminución de la libido y de la función eréctil, de los caracteres sexuales secundarios y de la energía física, con un efecto negativo en el humor: irritabilidad, falta de motivación, disminución del bienestar y de la memoria a corto plazo. A nivel somático, se observa un aumento de la masa grasa, una disminución de la masa y la fuerza musculares, así como una disminución de la densidad ósea (riesgo de osteoporosis). También se observa una pérdida del vello de distribución típicamente masculina, una reducción del volumen y la consistencia testiculares y



una ginecomastia. Finalmente, en ocasiones los síntomas vasomotores y nerviosos dominan el cuadro clínico: calorías, sudores no habituales, insomnio y nerviosismo.

En lo que respecta a la sexualidad, las modificaciones descritas también son muy variables de una persona a otra: no obstante, los estudios estadísticos demuestran una disminución significativa y prácticamente lineal de la frecuencia de las relaciones sexuales a partir de los 30 años. Sin embargo, parece más importante insistir sobre la calidad de estas relaciones: en efecto, aunque las capacidades de erotización y erección se oxiden progresivamente, la latencia de la eyaculación aumenta, lo que permite mantener relaciones más duraderas y a veces más satisfactorias. Por lo tanto, si después de los 50 años aparece una impotencia sexual (caída del deseo sexual, caída de la erección), no hay que considerarlo como un fenómeno normal, sino, al contrario, hay que pedir una exploración médica completa que comprobara la ausencia de causas orgánicas (trastornos vasculares arteriales o venosos, daños neurológicos o daños endocrinos), ya sea testicular, diabética o tiroidea y/o psicológica (depresión causada por el inicio de la jubilación, por ejemplo).

En efecto, el arsenal terapéutico, tanto quirúrgico como médico, ha mejorado considerablemente en estos últimos años y, ciertamente, puede cambiar, a veces de forma espectacular, la calidad de vida mucho más allá de lo que se ha convenido denominar la Tercera Edad (Maure, 1983).

Aunque, por lo tanto, podamos ser decididamente optimistas y voluntaristas en cuanto a la posibilidad de conservar una sexualidad satisfactoria hasta una edad avanzada, hay que seguir siendo prudentes en cuanto a las posibilidades de procreación. Se sabe desde hace muchos años que la edad de la futura mamá puede ser un factor responsable de anomalías cromosómicas del niño (especialmente la trisomía 21, síndrome de Down): es importante ser prudentes a partir de los 35 años y pensar en un análisis de los cromosomas mediante amniocentesis. La edad del progenitor (el padre), por el contrario, se ha considerado durante mucho tiempo como carente de efecto sobre eventuales malformaciones: sin embargo, unos estudios recientes tienden a demostrar que la edad del padre desempeña un papel casi tan importante sobre la incidencia de las malformaciones del niño como la edad de la madre. También en el hombre hay un envejecimiento de los gametos a partir de los 45 años y el consejo genético está tan indicado para un padre de más de 45 años como para una madre de más de 35 años.



El envejecimiento gonádico existe, se observa y es, sobre todo, importante en la gametogénesis (maduración y formación de los óvulos y los espermatozoides), pero también puede ir acompañado de una disminución de la síntesis de testosterona. En ocasiones es útil, o incluso necesario, suplir estas carencias hormonales, sobre todo al principio de la menopausia en las mujeres. No obstante, sigue siendo posible mantener una sexualidad plena mucho más allá de la Tercera Edad, siempre y cuando se hayan tomado las medidas higiénicas y dietéticas necesarias, cosa que, no obstante, no debe hacer olvidar el peligro de la procreación a partir de la cuarentena para ambos padres potenciales.

## LAS HORMONAS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

La regulación del metabolismo fosfofocálcico está regida por un doble sistema hormonal constituido, por un lado, por la vitamina D sintetizada en la piel y transformada en sustancia activa en el hígado y el riñón y, por el otro, por la parathormona sintetizada en las glándulas paratiroides (que son cuatro y se sitúan a uno y otro lado de los lóbulos tiroideos). Estos dos sistemas hormonales mantienen constante el nivel de calcio en sangre mejorando su reabsorción en el tubo digestivo y la orina, pero también movilizándolo, a la demanda, desde el sistema óseo. De forma general, se puede decir que durante el envejecimiento no hay déficit importante en estos dos sistemas hormonales.

Las concentraciones parathormona (hormonas paratiroides), por el contrario, tienden a aumentar ligeramente con la edad, mientras que lo opuesto ocurre con el metabolismo de la vitamina D, que tiende a disminuir.

Sin embargo, con el paso de la edad se observa constantemente una disminución de la masa esquelética global (osteoporosis) (FRANCHIMONT y col., 1990). Hay que diferenciar la osteoporosis de tipo 1, que aparece esencialmente en las mujeres en los primeros años después de la menopausia y se traduce, sobre todo, en una pérdida del hueso esponjoso (presente en la parte central del hueso) y provoca fracturas de las vértebras. El desarrollo de este tipo de osteoporosis parece estar asociado esencialmente con un déficit de esteroides gonádicos (en particular, los estrógenos) y, por lo tanto, se puede prevenir parcialmente mediante una prescripción precoz de hormonas esteroideas sexuales de la forma ciclomimética ya descrita.

Al lado de esta descalcificación relativamente precoz y casi específica del sexo femenino distinguimos la osteoporosis de tipo II, u osteoporosis senil, que afecta en igual proporción a los hombres y a las mujeres más tardíamente. Este tras-

torno, que se manifiesta sobre todo por una pérdida de la parte externa del hueso (cortical) y que provoca fracturas en los huesos largos, en particular la fractura del cuello del fémur, parece tener su origen en una reducción del aporte de calcio asociada con un déficit en vitamina D y quizás un déficit alimentario. Para retrasar este fenómeno es necesario tener un aporte alimentario de calcio suficiente, si fuera necesario en forma de comprimidos, asociado en ocasiones con la prescripción de vitamina D o análogos, así como mantener una actividad física periódica.

El consumo moderado de alcohol no aumenta el riesgo de osteoporosis e incluso puede reducirlo. No obstante, los hombres que consumen alcohol en exceso tienen una mayor incidencia de fracturas, sobre todo en lo que se refiere a las vértebras y el cuello del fémur. El tabaquismo, así como el bajo consumo de proteínas, productos lácteos, verduras y fruta, puede provocar un descenso de la densidad de la masa ósea.

La tendencia a la disminución de la cantidad y la calidad del sistema óseo durante el envejecimiento es, por tanto, certera e ineluctable: no obstante, esta evolución se puede retrasar en gran manera con diferentes medidas higienodietéticas (ejercicios musculares, régimen rico en calcio), o incluso hormonales o medicamentosas, reduciendo así el riesgo de fractura.

### EL PÁNCREAS ENDOCRINO

La principal hormona del páncreas endocrino es ciertamente la insulina, secretada por las células beta de los islotes de Langerhans. Esta hormona permite, entre otras cosas, la entrada de la glucosa en las células musculares, para su uso como sustrato energético, y en las células adiposas, para su transformación en grasa de reserva.

El déficit de la acción de la insulina se traduce en un aumento del nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia) y por la aparición de azúcar en la orina y, en consecuencia, un aumento del volumen orinado (diabetes *mellitus*). Este déficit puede afectar a la propia secreción de insulina (diabetes de tipo 1, tendencia a adelgazar, patología sobre todo frecuente en jóvenes), o a la actividad de la insulina en las células musculares, a veces secundaria a excesos alimentarios (diabetes de tipo II, a menudo en personas maduras, tendencia a coger peso).

El nivel de glucosa en sangre aumenta de forma significativa con la edad, pero se trata de un fenómeno muy poco marcado y sin verdadero significado patológi-

co. Cuando se hacen pruebas de tolerancia a la glucosa se constata que esta tolerancia disminuye ligeramente en los individuos mayores normales, no a causa de una disminución de la secreción de insulina, sino más bien debido a una menor sensibilidad de los receptores de esta hormona en los tejidos periféricos (Forette, 1982). No obstante, la diabetes tiende a aumentar con la edad ya que, en los Estados Unidos, el 16 % de las personas de 60 años son diabéticas, aumentando este porcentaje al 26 % a la edad de 85 años. La eclosión de esta diabetes se ve favorecida tanto por la genética como por las circunstancias higienodietéticas, sobre todo por el exceso de glúcidos en la alimentación y el sedentarismo (diabetes de tipo II). Este trastorno hormonal se deberá tratar al principio con la prescripción de un régimen y después con medicamentos, o incluso con inyecciones de insulina. Las personas mayores son menos sensibles que las personas jóvenes a la falta de azúcar (hipoglucemia) y si se les dan todos los días una dosis demasiado grande de insulina se pueden provocar hipoglucemias profundas que podrían dañar de forma permanente las células nerviosas. Por lo tanto, al buscar el equilibrio de un paciente diabético se deberá tener en cuenta este aspecto y ser especialmente prudente, dejándose guiar por el adagio “lo mejor es enemigo de lo bueno”.

| 82 |

No obstante, la prudencia a la hora de prescribir la dosis de insulina no deberá retrasar en absoluto el uso de esta hormona: el déficit de insulina está acompañado por adelgazamiento, tendencia a las infecciones, gran fragilidad y depresión, y estos síntomas retroceden desde los primeros días siguientes al inicio de una terapia con insulina. Además, el déficit de insulina también puede provocar una deshidratación progresiva que, como hemos visto antes, el paciente mayor no podrá detectar bien (disminución de la sensación de sed) y que le podría llevar a un estado de deshidratación grave (coma hiperosmolar) acompañado de trastornos metabólicos importantes y, a veces, irreversibles.

Por lo tanto, se observa que las modificaciones glucídicas son mínimas entre las personas mayores normales. No obstante, es mayor la prevalencia de la diabetes entre las personas de edad avanzada que entre los jóvenes y su tratamiento se deberá iniciar sin dilación, ya que, aunque las complicaciones a largo plazo de la diabetes son menos preocupantes, dada la esperanza de vida media de los pacientes, las complicaciones inmediatas pueden ser graves y provocar una muerte prematura.

## CONCLUSIÓN

Durante el envejecimiento del individuo las funciones endocrinas sufren modificaciones claras. Algunas de ellas son ineluctables, como la menopausia en

las mujeres, y en ocasiones deberán ser objeto de una sustitución hormonal limitada y bien controlada.

Sin embargo, en la gran mayoría de los sistemas hormonales estas modificaciones son moderadas si el individuo ha conservado hábitos alimentarios y físicos equilibrados.

No obstante, a veces se pueden observar déficit hormonales importantes en las personas mayores, pero se trata entonces de una “enfermedad” verdadera, similar a la presentada en individuos más jóvenes.

Desde luego, la edad no constituye una excusa para no tratar este tipo de enfermedad, ya que un tratamiento eficaz, basado esencialmente en las dosis adecuadas de hormonas naturales (o similares a las hormonas naturales) permite, muchas veces, mejorar muy considerablemente la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- FORETTE, B.: “Diabète et faux diabètes séniles”, *Gérontologie Biologique et Clinique*, Ed. F. Bourlière, Flammarion Médecine, París, pp. 213-219, 1982
- FRANCHIMONT, P.; FONTAINE, M. A.; REGINSTER, J. Y.: “Investigations hormonales des ostéoporoses primitives”, *Annales d’Endocrinologie*, París, 1990.
- KORENMAN, S. G. y MORLEY, J. E.: “Aging”, *Year Book of Endocrinology, Meducation Foundation*, pp. 93-121, 1988.
- LEGROS, J. J.: “Vieillesse et potentialités endocriniennes”, *Pour une Vieillesse Autonome*, Eds. Mardaga, 1992.
- “Vers un consensus pour la prise en charge de l’Andropause”, *Gynécologie Obstétrique*, en prensa, 2003.
- MAURE, H.: “La cinquantaine au masculin”, *Calman-Levy*, París, 248 p., 1983.



## INTRODUCCIÓN

Las modificaciones que aparecen con la edad se deben a la combinación de los efectos de la senescencia (envejecimiento biológico), de las lesiones provocadas por las enfermedades (envejecimiento patológico) y del efecto del estilo de vida y, concretamente, de la actividad física y la nutrición. Así ocurre para el sistema cardiovascular, cuyas modificaciones a largo de la vida se describen aquí.

La magnitud de la reducción funcional atribuida al envejecimiento cardiovascular se ha exagerado durante mucho tiempo. Expuesto a las enfermedades y responsable de numerosas muertes prematuras, tenía que soportar la reputación de envejecer mal, y se pensaba que la función cardíaca obligatoriamente se alteraba de forma inexorable con la edad y terminaba por provocar la muerte. Este punto de vista pesimista estaba más influido por los efectos de las enfermedades que por los de la edad. Hoy en día las observaciones realizadas en estudios transversales y longitudinales son más optimistas. Las posibilidades funcionales del sistema cardiovascular permiten, en efecto, responder a las necesidades habituales del reposo y el esfuerzo, incluso en personas de edad avanzada. Con la regresión de las enfermedades cardiovasculares observada en las dos últimas décadas el perfil del envejecimiento cardiovascular está cambiando y cada vez más personas consiguen vivir su senescencia al margen de estas enfermedades, o al menos de sus consecuencias clínicas. Por lo demás, las modificaciones fisiológicas cardíacas que se observan con el paso de la edad en sujetos sanos dan como balance, por lo general, la conservación de las aptitudes normales, sobre todo en las personas que mantienen un nivel de actividad física suficiente. No obstante, no hay que olvidar que, aunque la mortalidad y la morbilidad asocia-

das a las enfermedades cardiovasculares retroceden en su conjunto, siguen siendo altas y asociadas a la edad. Las patologías cardíacas, vasculares y cerebrovasculares, siguen siendo las primeras causas de mortalidad prematura y de limitaciones funcionales. Las enfermedades cardíacas son, en efecto, muy frecuentes a edad avanzada, principalmente la enfermedad coronaria y la cardiopatía hipertensiva, a las que hay que sumar las enfermedades valvulares y los daños de origen circulatorio pulmonar sufridos por el corazón derecho.

El corazón es una cavidad muscular con varias cámaras que funciona como una bomba que hace circular la sangre por nuestro cuerpo. Funciona propulsando con cada pulsación (llamada sístole para el corazón) la sangre por la aorta (la arteria principal para el ventrículo izquierdo) y sus ramas que se distribuyen hacia el propio corazón (arterias coronarias), hacia el cerebro (arterias carótidas y vertebrales), hacia los brazos (arterias subclavias), hacia las vísceras (tronco celíaco, arterias mesentéricas), hacia los riñones (arterias renales) y hacia los miembros inferiores (arterias ilíacas).

Estos vasos están formados por una pared elástica y colágeno (fibras sólidas que constituyen el esqueleto de la arteria) y están dotadas de músculo que permite adaptar su diámetro (capa de células musculares lisas). El conjunto de la red arterial se caracteriza por una resistencia más o menos importante al paso de la sangre (resistencia periférica) que, unida a la fuerza de contracción del corazón, permite mantener la presión dentro del sistema (tensión arterial sistólica durante la contracción y diastólica entre las contracciones). Para la aorta, que es el principal de los grandes vasos, se habla de impedancia (resistencia a la distensión durante la eyección de la sangre).

Con la edad, los vasos se hacen más rígidos y las pulsaciones se transmiten con menor suavidad, de forma que la presión sistólica, la “máxima” de la tensión arterial, aumenta y la presión diastólica, la “mínima”, disminuye.

La contracción del ventrículo derecho propulsa la sangre venosa en las arterias pulmonares y en los pulmones, donde será oxigenada.

Entre dos pulsaciones, el corazón se llena gracias a la sangre acumulada en las aurículas y al tránsito de la sangre procedente de las venas principales (venas pulmonares a la derecha y vena cava a la izquierda). Esta fase de llenado se llama diástole y tiene lugar en dos tiempos (fase inicial y fase auricular).

La regulación de la resistencia arterial, las pulsaciones y la fuerza de contracción corren a cargo del sistema nervioso llamado autónomo. El nervio ortosim-

pático es el acelerador (mediante unas sustancias llamadas catecolaminas) y el nervio parasimpático el freno (mediante una sustancia llamada acetilcolina).

El gasto cardiaco (litros por minuto) es el producto del volumen eyectado en cada sístole multiplicado por el número de contracciones por minuto (pulso). Aumenta durante el esfuerzo gracias a un aumento de los dos lados de la ecuación, ya que el pulso se acelera y las contracciones son más poderosas.

El funcionamiento del sistema cardiovascular se mide por la capacidad máxima (durante el máximo esfuerzo) de consumo de oxígeno del organismo (cuyos músculos son los principales consumidores), lo que se llama la capacidad aeróbica (dependiente de oxígeno) máxima.

En sujetos normales, durante la senescencia y en reposo, la dilatación y la pérdida de elasticidad de la aorta y los grandes vasos provocan una mayor resistencia del músculo cardiaco en el momento de la eyección de la sangre, lo que hace que la contracción del ventrículo izquierdo sea más larga y obliga al músculo cardiaco a hipertrofiarse, siendo esta hipertrofia una adaptación de importancia modesta, pero suficiente para conservar el rendimiento de eyección del corazón y sin excesivas restricciones. Esta hipertrofia, que ocurre a pesar de una pérdida de células musculares cardíacas, está asociada a una fibrosis de colágeno que se infiltra entre las células y a modificaciones de la geometría de las cavidades cardíacas. La suma de estas modificaciones estructurales, a las que se suma un retraso de la relajación, provoca trastornos en el llenado al principio de la diástole, modificaciones que se ha establecido claramente, se deben predominantemente al efecto de la edad. No obstante, al final del llenado (diástole), el volumen que cabe en los ventrículos se mantiene constante gracias a un aumento compensatorio de la contracción de las aurículas, que terminan así el llenado, lo que prepara para la siguiente sístole un volumen de eyección adecuado para conservar el gasto cardiaco en reposo.

Durante un esfuerzo dinámico (andar, pedalear) el gasto cardiaco de los sujetos mayores también puede adaptarse correctamente gracias a un aumento de la dilatación ventricular en diástole, lo que genera un mayor volumen eyectado que compensa la menor aceleración cardíaca, asociada con la reducción de la sensibilidad de los receptores cardíacos a los efectos betaadrenológicos a través de los nervios ortosimpáticos. Esta desensibilización adrenérgica está asociada de forma específica a la senescencia y, de hecho, no parece reversible, incluso con entrenamiento físico. La cantidad de sangre que se eyecta con cada contracción



en situaciones de esfuerzo físico aumenta menos en las personas mayores debido a la resistencia de la red arterial y también se debe a que disminuye el efecto de las catecolaminas. Por esa misma razón, el esfuerzo isométrico (levantar un peso, apretar algo) provoca una modificación del funcionamiento de la bomba cardíaca que es proporcional al aumento de la resistencia de las arterias (hipertensión arterial relativa) en los sujetos mayores. Durante el esfuerzo dinámico, y a nivel de esfuerzo equivalente, el rendimiento en cuanto al gasto es el mismo en los sujetos mayores y en los jóvenes. Sólo el gasto máximo disminuye con la edad y, de hecho, lo hace de modo proporcional a la reducción de la capacidad máxima de esfuerzo (medida por el consumo de oxígeno durante el máximo esfuerzo), que se debe principalmente a la reducción de la masa muscular esquelética asociada con la edad.

## LAS ARTERIAS Y LA PRESIÓN ARTERIAL

Con la edad, la aorta y los grandes vasos se vuelven más rígidos a causa de una acumulación de tejido colágeno asociada a una disminución de la densidad de las fibras elásticas en la capa media de la pared del vaso. Estos cambios estructurales afectan a la función de la bomba cardíaca dificultando la eyección ventricular izquierda. El ventrículo izquierdo garantiza él sólo una gran parte de la propagación del flujo durante la sístole, mientras que una aorta bien joven y elástica garantiza, mediante restitución de la energía acumulada, una parte de ese flujo. Finalmente, el aumento con la edad del volumen de la aorta aumenta el volumen de sangre que hay que propulsar al principio de la sístole, lo que contribuye a aumentar la dificultad de la eyección. Por todas estas diversas razones, la presión arterial (sistólica) aumenta con la edad. Los valores de presión sistólica de las personas mayores normales, aunque sí son más altos que los de los jóvenes, siguen entrando dentro de los límites de la normalidad.

## EL CORAZÓN SE ADAPTA A ESTOS CAMBIOS

El modo de adaptación del músculo ventricular izquierdo senescente al aumento de la impedancia a la eyección que ocurre con la edad es una hipertrofia ventricular moderada. Se trata de una de las modificaciones asociadas al envejecimiento más estudiada de los últimos años. Se observó en los estudios anatómicos *post mortem*, que muestran un aumento, con la edad, del peso del corazón y del porcentaje de ese peso en relación con la masa corporal total. El mecanismo que codifica esta hipertrofia es el aumento de la tensión parietal que se de-

sarrolla en sístole contra la mayor impedancia de la aorta. La matriz de colágeno se vuelve relativamente más abundante y menos flexible debido a la aparición de puentes entre las fibras de colágeno. Por lo tanto, con la edad aumenta el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, medido en diástole. La capacidad del músculo para desarrollar tensión (propiedad contráctil) se conserva bien, aunque sí hay una ligera reducción de la velocidad de acortamiento de las fibras musculares cardiacas. Estas modificaciones en las propiedades contráctiles intrínsecas de las fibras miocárdicas durante la senescencia no tienen repercusiones funcionales significativas. Las dimensiones internas del corazón en contracción y llenado no se modifican con la edad, como tampoco lo hacen el volumen eyectado y la fracción eyectada. Es decir, que el gasto se conserva constante. Volvamos a la deceleración de la tasa de llenado inicial: el volumen de llenado final no cambia gracias a un aumento de la contribución auricular al llenado ventricular al final de la diástole. Este aumento de la contribución auricular observado con la edad se acompaña con un aumento de las dimensiones de la aurícula y su grosor. La dependencia del corazón mayor de esta participación activa de la aurícula al llenado se manifiesta clínicamente cuando se da una fibrilación auricular (arritmia total de las aurículas), que equivale a la pérdida de la función de bombeo de la aurícula y que, por tanto, se tolera muy mal cuando ocurre.

## EDAD Y REGULACIÓN CARDIOVASCULAR

Aunque las modificaciones de la regulación del sistema simpático durante el envejecimiento desempeñan un papel importante en la adaptación de la función ventricular a las diferentes situaciones, con la edad también hay una reducción de la actividad, a juzgar por la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca “de ciclo a ciclo” durante un periodo de 24 horas, así como una disminución de la aceleración tras bloqueo de la atropina. No obstante, es la reducción de la reactividad ortosimpática, que se desarrolla de forma selectiva con la edad, lo que explica la reducción de la aceleración del ritmo cardíaco en respuesta al esfuerzo y a los diferentes tipos de estrés en los sujetos de más edad. La hipertermia, la anemia y, por supuesto, el esfuerzo aumentan mucho menos la frecuencia cardiaca en un sujeto de 80 años. Esta reducción en la respuesta de la frecuencia de latidos cardíacos es testigo de la reducción, con la edad, de la respuesta de los receptores beta a las catecolaminas circulantes. La ilustración clásica de este fenómeno es la reducción con la edad de la frecuencia cardiaca máxima ( $FC_{max} = 220 - \text{edad}$ ).

## EDAD Y CAPACIDAD AERÓBICA MÁXIMA

La capacidad aeróbica durante un esfuerzo máximo (llamada VO<sub>2</sub> max) puede alcanzar nueve veces el valor del consumo de oxígeno en reposo. Viene determinada por factores centrales (rendimiento cardíaco) y periféricos (circulación periférica y extracción de oxígeno). Aunque está bien documentada (se sabe desde hace mucho tiempo que la VO<sub>2</sub> max disminuye con la edad), la explicación fisiológica de esta reducción sigue siendo controvertida. Hasta el día de hoy ningún estudio ha podido demostrar que en las personas mayores haya un límite del gasto cardíaco a los dos niveles superiores del esfuerzo. Por lo tanto, sigue siendo difícil decir que la interrupción del esfuerzo en estos sujetos está provocada por la inadecuación de los factores centrales (gasto cardíaco). Con la edad, después del periodo de madurez, la capacidad aeróbica disminuye en un 1%, aproximadamente, al año, disminución que se explica con la reducción con la edad de la masa muscular esquelética. Lo cual no es obstáculo para que el entrenamiento físico pueda, incluso en una persona mayor, mejorar la capacidad aeróbica aumentando, sobre todo, la capacidad oxidativa y la extracción de oxígeno en la periferia.

## EDAD Y ADAPTACIÓN CARDIACA AL ESFUERZO

| 90 |

Asociada a la reducción de la capacidad aeróbica máxima que aparece con la edad, se observa una disminución del gasto cardíaco máximo en esfuerzo. Sin embargo, para un nivel de esfuerzo dado, el gasto cardíaco de las personas mayores alcanza un nivel muy similar al de los sujetos jóvenes. Y esto aunque la frecuencia cardíaca máxima disminuye durante el esfuerzo, como ya se ha explicado antes. Esta disminución de la respuesta de la frecuencia cardíaca en muchas personas mayores se compensa, al menos en parte, con el aumento del volumen eyectado en comparación con lo que se observa en los sujetos jóvenes. Este aumento del volumen eyectado es la consecuencia, en las personas de edad más avanzada, del aumento del volumen de llenado, que precisa una contracción más vigorosa. A pesar del aumento del volumen eyectado del ventrículo izquierdo, la fracción eyectada en esfuerzo aumenta menos en las personas mayores que en los jóvenes. No obstante, en la mayoría de las personas mayores, la fracción eyectada durante el esfuerzo sigue superando el nivel de lo que es en reposo.

## EL EJERCICIO FÍSICO

Uno de los aspectos importantes del estilo de vida es el nivel de actividad física, que disminuye globalmente con la edad, pero que presenta una gran dis-

paridad de un individuo a otro y pone en evidencia, al menos en parte, las diferencias que pueden existir en el aspecto cardiovascular entre los sujetos mayores activos y sedentarios. La reducción progresiva del rendimiento aeróbico máximo con la edad responde a las leyes universales del envejecimiento y resulta principalmente de la disminución de la masa muscular esquelética, de la reducción del rendimiento respiratorio y de las posibilidades oxidativas periféricas, mientras que el rendimiento cardiovascular parece estar bien conservado. Por lo tanto, durante el envejecimiento cardiovascular normal, y a pesar de la reducción de la capacidad aeróbica máxima, se siguen reuniendo todas las condiciones fisiológicas necesarias para permitir que el sujeto senescente realice esfuerzos físicos normales o, incluso, que tenga actividades físicas más intensas. Los estudios clínicos realizadas en sujetos mayores normales indican que el entrenamiento físico a largo plazo es capaz de modular favorablemente la dinámica de los fenómenos normales de la senescencia cardiovascular y esto a varios niveles. Por lo tanto, el sistema cardiovascular senescente presenta una plasticidad que da pie a la esperanza de poder retrasar lo más posible los efectos negativos del envejecimiento.

## EJERCICIO Y PREVENCIÓN DEL ENVEJECIMIENTO PATOLÓGICO

| 91 |

A partir de los 70 años más de la mitad de los fallecimientos están relacionados con enfermedades cardiovasculares y la morbilidad que está asociada es una gran carga, tanto humana como financiera. A este respecto, los efectos preventivos de la actividad física son bien conocidos y no son el privilegio de los jóvenes. En los grupos de edad avanzada se deberá fomentar el mantenimiento de una actividad física periódica, ya que va acompañada de un efecto global sobre los factores de riesgo modificables (hipertensión, dislipidemias, diabetes, sobrepeso). Las ventajas parecen ser máximas cuando la costumbre de practicar ejercicio físico se adquiere durante la juventud, como demuestra un estudio de supervivencia realizado entre antiguos estudiantes de Harvard. Los efectos multifactoriales de la actividad física periódica repercuten positivamente en el sistema cardiovascular. Sin tener que llegar al entrenamiento intensivo, los individuos mayores pueden retrasar, mediante el ejercicio, los efectos negativos de la senescencia y reducir el riesgo de enfermedad coronaria, de hipertensión arterial y de trastornos cerebrovasculares. Los individuos no son iguales ante el envejecimiento y la enfermedad y no hay que caer en una ideología del “fitness”<sup>1</sup>, sino practicar una política de prevención que incluya el ejercicio físico y que pueda

<sup>1</sup>Estado físico. [N. del T.]

reducir estas desigualdades. Aunque es deseable promover un “estilo de vida” adecuado bastante pronto en la vida, la prevención sigue siendo eficaz incluso a edades avanzadas, ya que precisamente a estas edades es cuando son más altos los riesgos de morbilidad y mortalidad. No debería haber límite de edad para la prevención y la actividad física forma parte de ella.

# El envejecimiento del riñón

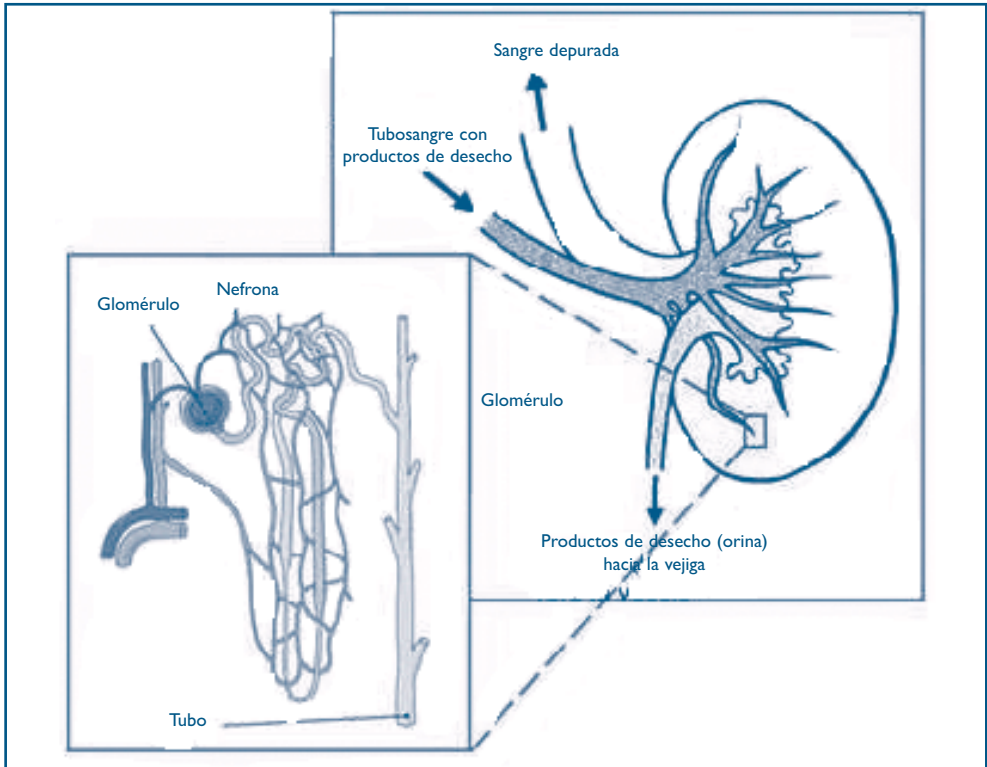
---

*N. VAN Den NOORTGATE*

## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Los riñones son dos órganos en forma de haba, cada uno de 10 a 12 cm de longitud, situados a ambos lados de la columna vertebral, justo detrás de la cavidad abdominal.

**Figura 1:**  
**PARTE CONTORNEADA PROXIMAL DEL RIÑÓN**



Los riñones reciben sangre de la aorta a través de una arteria colateral llamada arteria renal. Esta arteria se ramifica a través del tejido renal en finas arteriolas, para terminar en glomérulos o agrupaciones de capilares microscópicos (más o menos 50) en forma de ovillo. La sangre encuentra la salida del glomérulo a través de una arteriola que se conecta al sistema venoso general mediante una pequeña vena que tiene cada glomérulo (Figura 1).

Las nefronas son unidades microscópicas que filtran la sangre y producen la orina.

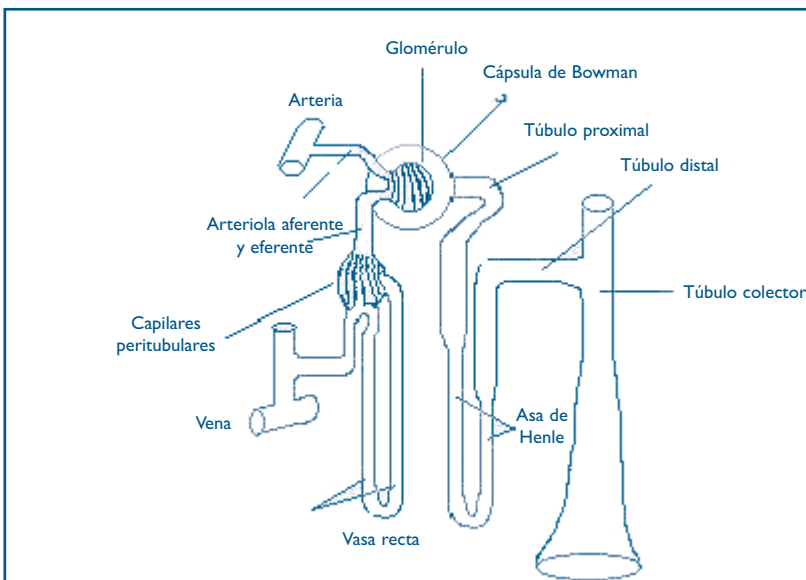
Cada riñón contiene aproximadamente un millón de nefronas. Cada nefrona consta de un glomérulo, un tubo microscópico (túbulo) y un conducto colector.

El glomérulo es una estructura con forma de cúpula rodeada de una cápsula. Entre la pared interna de esta última y los capilares del glomérulo hay un espacio que contiene un líquido que se comunica con el túbulo y el conducto colector que recoge el líquido ya convertido en orina. Cada túbulo tiene tres partes interconectadas: la parte contorneada proximal, la llamada asa de Henlé y la parte contorneada distal (Figuras 1 y 2).

| 94 |

Todos los glomérulos se encuentran en la parte periférica del riñón (córTEX), mientras que los túbulos se encuentran tanto en el centro como en la periferia.

**Figura 2:**  
**PARTE CONTORNEADA DISTAL DEL RIÑÓN**



La orina se recoge en los conductos de varios millones de nefronas hacia una estructura en forma de copa llamada cáliz. Cada riñón posee varios cálices que drenan la orina en una cámara central situada en el extremo de salida del riñón, que se convierte en el uréter o canal que lleva la orina hacia la vejiga a través de la pelvis (Figura 2).

Los productos disueltos en la sangre se filtran a través de las paredes de los capilares del glomérulo, cosa facilitada por el hecho de que las presiones de la cápsula son diferentes y que los capilares pueden modificar su propia presión contrayéndose o dilatándose. Una vez filtrada, la sangre aferente pasa en los vasa recta para salir del riñón por el sistema venoso renal. Los sustratos filtrados en la cápsula del glomérulo van a formar la orina a través de las estructuras tubulares a las que llegan los capilares cargados de sangre filtrada (vasa recta) para alimentarlas. Las diferentes partes de los túbulos son la sede de transportes, unas veces activos, otras veces pasivos para ciertos iones o aún otras puramente osmóticos (agua); transportes a través de las membranas de los túbulos y de los capilares peritubulares. La cantidad de sustancias reabsorbidas por los túbulos dependerá de sus respectivas concentraciones en los túbulos y en los capilares del entorno. No obstante, estos transportes membranosos también están asociados directamente a la permeabilidad de cada sustancia, y hay que saber que las llamadas sustancias de desecho tienen mayor dificultad para atravesar las membranas que las llamadas nutritivas, que son las que tienen la mayor permeabilidad.

Hablemos también de la importancia de una hormona secretada por la glándula hipófisis, llamada hormona antidiurética, cuya acción se ejerce sobre la parte distal del túbulo colector con el fin de diluir o concentrar el filtrado que constituirá la orina definitiva. Así, la ausencia de esta hormona hace que las membranas de los túbulos distales sean impermeables al agua, lo que tiene por consecuencia la emisión de una orina abundante y diluida.

## ASPECTO FUNCIONAL

### Filtración y excreción de los productos de desecho

La función primordial del riñón es filtrar la sangre eliminando tanto los productos de desecho metabólicos como el exceso de agua y los electrolitos. La velocidad con la que los riñones filtran la sangre se llama velocidad de filtración glomerular. Hay que tener en cuenta que también muchos medicamentos se eliminan, como tales o como metabolitos, por vía renal.



## Regulación de la presión sanguínea

La excreción renal del exceso de sodio permite al riñón desempeñar un papel en el control de la tensión arterial. Por este motivo, cuando se reduce la excreción de sodio, la tensión arterial tiene tendencia a subir. Por otra parte, la producción renal de una enzima llamada renina también permite controlar la presión activando un sistema. especial en el caso eventual de una bajada de tensión.

## Secreción de hormonas

El riñón, a través de una secreción hormonal, desempeña un papel nada despreciable en la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, así como en el crecimiento y la salud del sistema óseo. En efecto, en este último caso, el riñón actúa sobre el metabolismo del hueso mediante la regulación del nivel de calcio y fósforo en sangre, convirtiendo la forma inactiva de la vitamina D en calcitriol, que estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo.

## CAMBIOS OBSERVADOS DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

### | 96 | Anatómicos y fisiológicos

Con el paso de la edad, se constata la pérdida progresiva de la masa renal. De esta forma, el peso del riñón se reduce entre un 20 y un 30% entre los 30 y los 90 años. El gasto sanguíneo renal disminuye en un 10% cada diez años, para alcanzar, aproximadamente a la edad de 80 años, los 300 ml/min., es decir la mitad que un adulto joven.

El número total de glomérulos identificables se reduce paralelamente a la pérdida del peso renal. Así pues, la proporción de glomérulos que se han vuelto escleróticos, en los sujetos con buena salud aparente, pasa del 1 o el 2% entre los 30 y los 50 años, al 12% a partir de la edad de 70 años y al 30% en sujetos de 80 años. Las razones de esta glomerulosclerosis progresiva no están claras.

El envejecimiento habitual está asociado con cambios de tipo esclerótico de las paredes de las grandes arterias renales, sobre todo cuando hay hipertensión arterial.

En general, los vasos más estrechos parecen quedar más a salvo en los sujetos sin hipertensión.

Las células tubulares presentan una degeneración grasa con el engrosamiento irregular de sus membranas basales. El volumen medio de los tubos

proximales se reduce con la edad de forma paralela a la reducción del volumen glomerular medio, de modo que se mantiene el equilibrio anatómico glomerulotubular. La parte distal del tubo no parece afectada por la progresión de la edad, salvo por la aparición de pequeños divertículos cuya significación queda por conocer. Se admite que la filtración glomerular declina progresivamente con la edad. Así, un estudio (*Baltimore longitudinal study*<sup>1</sup>), realizado con 548 voluntarios sanos, ha demostrado que la filtración renal, o aclaramiento de la creatinina, sufre una regresión lineal progresiva del orden de 1 ml/min. al año.

No obstante, este estudio también reveló que el 36% de los sujetos no presentaba regresión significativa de la filtración durante el envejecimiento, lo que prueba que la reducción encontrada en los dos tercios de los sujetos no es un fenómeno universal. En efecto, ciertos factores (dietéticos, metabólicos, hormonales, hemodinámicos) consiguen modular esta tendencia neta a la regresión de la filtración glomerular. Por otra parte, se constata que este tipo de reducción no va acompañada de una subida del nivel en sangre de la creatinina que, sin embargo, es, junto con el nivel de urea, el indicador habitual de la función renal. En efecto, la creatinina de la sangre procede, en gran parte, de la masa muscular global, que se reduce notablemente con el avance de la edad al mismo ritmo que la filtración renal, de forma que la creatinina en sangre ya no refleja la realidad del funcionamiento del riñón, ya que en las personas mayores está subestimada. A partir y ahí, y para corregir este tipo de error, se utilizan ciertas ecuaciones en las que se introducen nuevos parámetros como la edad, el sexo, la raza, la altura, la urea, la albúmina y la creatinina del suero.

| 97 |

Al margen de este declive de la función glomerular, también hay un cierto grado de reducción de las funciones tubulares, como la capacidad de concentración o dilución, así como la facilidad para excretar las soluciones ácidas. Esto explica la dificultad que experimenta la nefrona para mantener los niveles de sodio en el suero.

Aunque no hay ningún estudio sobre la autorregulación de la filtración glomerular ni sobre el gasto sanguíneo del riñón en los adultos sanos, parece evidente que el riñón de las personas mayores es más sensible a la caída de la perfusión sanguínea que el de las personas jóvenes.

---

<sup>1</sup>Estudio longitudinal Baltimore. [N. del T.]

## Implicaciones clínicas

Por suerte, los riñones tienen recursos enormes, ya que, en condiciones normales, la función renal se mantiene normal en las personas mayores. No obstante, cuando se sobrecargan los riñones, debido a una enfermedad o a la administración de medicamentos, pueden darse ciertos problemas de tipo funcional.

### *Filtración y excreción de los productos de desecho*

La simple reducción de la filtración glomerular puede provocar un déficit en la eliminación renal de ciertos medicamentos y provocar un cierto grado de toxicidad y efectos secundarios. Por este motivo, muchas veces se recomienda reducir las dosis de los medicamentos para las personas mayores, así como administrar con precaución las sustancias tóxicas para el riñón. Además, existe una estrecha relación entre el envejecimiento y el declive de la capacidad para concentrar la orina. Esta situación hace que con la edad cada vez sea necesario tener un volumen mayor de orina para excretar la cantidad diaria de materia en disolución. Por lo tanto, se hace necesario aumentar la entrada de líquidos en el organismo, lo que resulta bastante difícil dada la neta reducción de la percepción de la sensación de sed en las personas mayores.

| 98 | El declive de la capacidad de conservar el sodio hace que los ancianos sean sensibles a la deshidratación, sobre todo cuando se da la circunstancia de que el sodio y el agua se evacúan de forma anormal. Este es el caso de la administración de sustancias diuréticas, que, por lo tanto, se deberán dar con precaución. Por consiguiente, hay que recomendar que las personas mayores ingieran litro y medio de líquido al día, sobre todo cuando guardan cama.

### *Regulación de la tensión arterial*

Con la edad, el riñón se vuelve más sensible a la reducción de la circulación renal, ya se deba a una caída de la tensión, del volumen circulatorio o del gasto cardíaco. Muchas alteraciones circulatorias y neuroendocrinas alteran las defensas autorreguladoras renales, aumentando el riesgo de disfunción aguda en el riñón de edad avanzada. La hipertensión y la diabetes, por ejemplo, son enfermedades que alteran la autorregulación renal. Cuando se administran medicamentos conocidos por su acción nefasta en la regulación y la vasodilatación renales es necesario llevar un control periódico de la función renal: es el caso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas del receptor de la angiotensina, los diuréticos de asa y los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina, como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos.

### *Secreción de hormonas*

El metabolismo y la regulación del calcio y la vitamina D se realiza, en parte, en el riñón, donde la vitamina se transforma en una sustancia hormonal (calcitriol) que participa tanto en la absorción intestinal del calcio alimentario como en la absorción del calcio urinario en el túbulo distal de la nefrona. Con la edad, este mecanismo se perturba, reduciéndose la transformación de la vitamina D en sustancia activa, lo que provoca un balance cálcico negativo que puede agravar la descalcificación ósea observada durante el envejecimiento. La toma de suplementos de calcio y vitamina D, acompañada de una exposición al sol, puede reducir estos efectos, sobre todo cuando hay una disfunción renal crónica.

### CONCLUSIÓN

En dos tercios de los sujetos de entre 30 y 40 años hay una reducción lenta, pero progresiva, del peso renal acompañada del declive de la filtración glomerular.

No obstante, un tercio de las personas mayores no presentan cambios manifiestos en la función renal, lo que sugiere que otros factores, aparte de la edad, pueden intervenir en los otros dos tercios de los sujetos.

| 99 |

Muchos de los glomérulos se pierden a causa del engrosamiento de las paredes arteriales y/o del bloqueo de las arteriolas finas del glomérulo. Esta situación va acompañada de una reducción de la capacidad de las nefronas para concentrar o diluir la orina, regular el balance sódico y excretar las sustancias ácidas.

La atenuación de la respuesta a la hormona antidiurética y la reducción de la capacidad para concentrar la orina conservando el sodio son factores que favorecen el riesgo de deshidratación en el anciano. La reducción de la eliminación renal de ciertos medicamentos puede provocar efectos secundarios e incluso tóxicos con mayor facilidad.

No obstante, como sucede con otras funciones, la función renal residual que se conserva con el paso de la edad es suficiente para colmar las exigencias del organismo. Por lo tanto, la senescencia no provoca enfermedades renales pero sí hace que el riñón sea más frágil cuando aparecen enfermedades agudas que pueden así provocar un fallo de la función renal, sobre todo si ya existía una insuficiencia renal crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

<http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pub/yourkidneys>

<http://www.shodor.org/master/biomed/physio/dialysis/kidney.htm>

[http://www.merck.com/mrkshared/mm\\_geriatrics/sec12/ch97.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mm_geriatrics/sec12/ch97.jsp)

<http://health.allrefer.com/health/aging-changes-in-kidney-with-age.html>

ROWE, J. W.; ANDRES, R.; TOBIN, J.; NORRIS, A. H.; SHOCK, N. W.: "The effect of age on creatinine clearance in men", a cross-sectional and longitudinal study, *J. Geronto I*, 31:155-163, 1976.

CHOUHDURY, D. M; LEVI, M.: "Renal function and disease in the aging kidney", en *Diseases of the kidney and urinary tract*, Ed. Schrier RW. Séptima edición. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, pp. 2.387-2.420, 2001.

VAN DEN NOORTGATE, N.: "The ageing kidney", en *The Kidney and the Elderly: Assessment of renal function and prognosis following acute renal failure*, Ed. Nele Van Den Noortgate. Tesis doctoral. Academia Press - Gante. ISBN 90 382 0503 1.

# El aparato respiratorio

---

*J. M. RIBERA CASADO*

---

## EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA, RESUMEN GENERAL

El pulmón es el órgano principal del sistema respiratorio. Sin embargo, para estudiar su envejecimiento también hay que tener en cuenta los cambios que ocurren en sus diferentes componentes, es decir, en las vías aéreas extratorácicas (nariz, faringe y laringe), las vías aéreas intratorácicas (tráquea, bronquios y alveolos), las circulaciones pulmonar y bronquial, los músculos respiratorios y el sistema nervioso central, desde donde se controlan los movimientos respiratorios en lo que respecta a su amplitud y frecuencia. Todos estos parámetros desempeñan un papel en las funciones del pulmón. Estas funciones incluyen numerosos mecanismos que pueden ser independientes o estar ligados entre ellos, como los movimientos de aire intra y extrapulmonares, el intercambio de oxígeno y de anhídrido carbónico entre el aire y la sangre dentro de los pulmones y la defensa de los pulmones contra las infecciones. Los cambios se operan durante el envejecimiento en cada uno de estos complejos mecanismos.

|101|

El envejecimiento de la función pulmonar y de la función respiratoria ocurre, como en el conjunto de los demás sistemas, según procesos continuos e irreversibles. En el pulmón estos procesos están caracterizados por una reducción funcional de la capacidad de reserva con el paso de los años. La velocidad de esta reducción varía de un individuo a otro y está influida por tres parámetros diferentes, cada uno de ellos con un peso variable en cada persona. El primero de estos parámetros parece ser el más importante, ya que concierne a la fisiología del sistema, es decir, la acción del simple paso del tiempo en el transcurso de la vida que provoca, de forma universal, cambios en todos los sistemas y todas las funciones de nuestro organismo. No obstante, estos cambios se dan a ritmos diferentes de un sujeto a otro y de un órgano a otro en un mismo sujeto.

En esta presentación, vamos a interesarnos en la descripción de las principales transformaciones, sobre todo de naturaleza fisiológica.

El segundo parámetro que interviene con la edad y que influye en las modificaciones de la función pulmonar consiste en la patología. Aquí hay que tener en cuenta las secuelas adaptativas de procesos mórbidos anteriores (infecciones, traumatismos, cirugía) que hayan podido darse durante la vida de cada cual.

El tercer y último parámetro consiste en el estilo de vida y el entorno del individuo: agentes que contaminan el aire inspirado, tipo de profesión de riesgo, tabaquismo, malnutrición, obesidad, etc. En occidente, los efectos de las agresiones debidas a la enfermedad y al entorno son, con mucho, más importantes que los efectos del simple envejecimiento.

No obstante, hay que tener en cuenta las dos consecuencias prácticas del simple paso del tiempo sobre el sistema respiratorio. La primera consiste en los cambios progresivos, a la vez morfológicos y funcionales de este sistema, incluido el pulmón, cuyo resultado es que las enfermedades respiratorias se presentan de forma diferente en las personas mayores.

|102|

La segunda consecuencia de estos cambios fisiológicos que ocurren con la edad reside en un aumento del número de trastornos respiratorios asociados a una evolución trastornada por presentaciones atípicas tanto en los síntomas como en los signos físicos, los análisis de laboratorio, las pruebas funcionales y las radiografías. Esta situación agrava el pronóstico vital cuando aparecen procesos mórbidos debido a las complicaciones y a la descompensación multiorgánica (corazón, riñones, cerebro).

## **CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA CÉLULA**

Antes de describir los principales cambios estructurales o morfológicos nos gustaría subrayar la extrema dificultad que existe para separar el aspecto fisiológico del patológico, debido a enfermedades o a factores de riesgo o, incluso, a factores del entorno. Desde ese mismo punto de vista parece igualmente difícil llegar a distinguir entre los cambios morfológicos y los funcionales. Sabemos que existe una interdependencia entre un gran número de estos cambios y que en el origen de muchos cambios funcionales podemos encontrar alteraciones estructurales y viceversa.

En primer lugar, los constituyentes externos que forman la pared torácica se vuelven, con la edad, menos eficaces para los pulmones. En efecto, observamos

una importante transformación en la composición de sus tejidos: calcificaciones del cartílago de las articulaciones de la columna, las costillas y el esternón, acompañadas de una pérdida de densidad ósea (osteoporosis y osteopenia) que se observan en la radiografía del tórax.

Las consecuencias de esta situación se traducen en un aumento del diámetro del tórax anteroposterior y una reducción de los diámetros transversal y longitudinal. La caja torácica se vuelve más rígida, reduciéndose su movilidad a medida que la curvatura progresiva limita su flexibilidad. Esto hace que, con la edad, aumente la importancia de la respiración abdominal y diafrágica en relación con los sujetos jóvenes. Los músculos respiratorios tienden a atrofiarse con el paso de la edad y pierden volumen y fuerza. Esta situación aumenta aún más la restricción de los movimientos respiratorios, contribuyendo así al declive gradual de la eficacia con la que el aire se transporta dentro y fuera de los pulmones. Este estado de cosas es el primer responsable de la limitación de la función pulmonar en los sujetos mayores. No obstante, si no hay malnutrición, la reducción de la masa muscular del diafragma con la edad no tiene efecto alguno.

Las vías aéreas sirven para que el aire pase desde la boca hasta los bronquiólos: las vías grandes y cartilagosas sólo acusan un agrandamiento modesto con el envejecimiento, mientras que la tráquea y los bronquios, por el contrario, presentan un crecimiento neto de sus diámetros, con una tendencia a la calcificación y rigidez de sus paredes. Por otra parte, en lo que concierne a las vías extrapulmonares, hay una pérdida de los cilios de la mucosa, sobre todo entre los fumadores, con hipertrofia de las glándulas mucosas de la pared de los bronquios.

Los pulmones de las personas mayores muertos sin antecedentes pulmonares aparecen, al hacer la autopsia, más pequeños y flácidos que los de sujetos jóvenes. De hecho, a edades más avanzadas, se reduce el peso del pulmón. A principios del siglo pasado, la literatura médica hablaba de “enfisema senil” para describir estas observaciones. No obstante, parece que estos últimos estaban más bien ligados, en todo caso para los hombres, al tipo de vida y al entorno que al envejecimiento fisiológico. Por lo tanto, este nombre se ha abandonado, sobre todo teniendo en cuenta que nunca se ha llegado a determinar bien el límite superior del diámetro del espacio aéreo en relación con la edad. De todos modos, durante el envejecimiento se observa un hundimiento de las vías aéreas estrechas intrapulmonares debido a la pérdida de elasticidad del tejido pulmonar, cuyo resultado es un aumento de la resistencia al paso del aire.



Aunque haya una gran variabilidad entre individuos, el “tejido noble pulmonar” sufre cambios morfológicos importantes. Así pues, la parte terminal de las vías aéreas (los alveolos) ven cómo se reduce su superficie en, aproximadamente, un 5% cada diez años, a partir de la edad de 30 años.

Al mismo tiempo, la pared alveolar se vuelve más delgada y contiene menos capilares para la llegada de la sangre. Estos cambios, unidos a la pérdida de elasticidad y de distensión, producen un aumento del tamaño de los alveolos llamada “ectasia alveolar” contribuyendo de esta forma a la reducción de la superficie del pulmón.

Subrayemos que la disminución del contenido en colágeno puede contribuir a aumentar la flexibilidad pulmonar atenuando la reducción del diámetro de las vías aéreas expiratorias o la eliminación del aire circulante.

De hecho es la pérdida de distensión alveolar lo que provoca una mayor sensibilidad a la caída del gasto aéreo, caída que es el principal factor de la alteración de la distribución del aire en los pulmones. Esta pérdida, unida a la de los capilares distales, facilita el desarrollo de enfisema en las personas mayores, sobre todo, y se les añaden factores del entorno y patológicos.

|104|

En los bronquios, la circulación se puede reducir con la edad al desarrollar placas de ateroma.

La circulación pulmonar también puede reducirse, disminuyendo así su capacidad de respuesta a una mayor demanda de oxígeno por parte de los tejidos durante el ejercicio físico.

Al envejecer, se reduce la respuesta vascular pulmonar a la hipoxia (menos oxígeno en el aire) mediante la vasoconstricción.

## CAMBIOS FUNCIONALES

El avance de la edad no provoca cambios significativos en la “capacidad pulmonar total” (CPT) mientras que hay otros parámetros funcionales que sí pueden cambiar. Así pues, el volumen de las vías aéreas llamado espacio muerto anatómico aumenta con la edad.

La capacidad vital pulmonar (CVP), un parámetro de los más útiles para la función pulmonar, se reduce al envejecer, ya que el volumen de aire residual (VR) aumenta, siendo este último la cantidad de aire retenido en los pulmones tras una espiración forzada. El motivo de esta retención de aire se ha de

buscar en la pérdida de la flexibilidad torácica. Por el contrario, la cantidad de aire expirado con fuerza se reduce, en mayor medida, en los hombres que en las mujeres.

Los intercambios gaseosos alveolares (aire-sangre) de oxígeno y anhídrido carbónico se alteran con la edad. Se trata de las consecuencias funcionales del desmoronamiento de las vías aéreas y de la redistribución del gasto sanguíneo. En efecto, en las personas mayores aumenta la superficie pulmonar que recibe perfusión pero no ventilación, al contrario que en los sujetos jóvenes, en los que toda la parte irrigada también se ventila. Aunque la respiración se acelere en caso necesario, la relación ventilación – perfusión es menor en las personas mayores y, en consecuencia, también lo es el intercambio gaseoso. El resultado es la reducción del aporte de oxígeno procedente del exterior hacia la sangre arterial. En otras palabras, aparece en la circulación general una sangre mal oxigenada y la eficacia del sistema respiratorio se reduce, sobre todo cuando hay circunstancias en las que la demanda de oxígeno es más grande. Esta respuesta inadecuada puede acentuarse en caso de alteración de la función cardiaca. Por este motivo, los sujetos que tienen una actividad física periódica presentan, en general, una mejor función pulmonar.

En reposo, los sujetos mayores normales respiran, en ventilaciones por minuto, de la misma forma que los individuos más jóvenes, pero con un volumen de aire menor y una mayor frecuencia respiratoria. Sepamos que existen controversias sobre estos cambios en lo referente al papel de los mecanismos de control neuromuscular central, así como la posibilidad de que haya una menor respuesta a la hipoxemia (bajada del oxígeno en sangre) o a la hipercapnia (aumento del anhídrido carbónico en sangre) en las personas mayores.

Una de las cosas importantes de todas estas fluctuaciones funcionales reside en la mayor sensibilidad de los pulmones a las infecciones, que aumenta según va avanzando la edad. A este respecto, también hay que tener en cuenta la reducción de los otros sistemas de defensa, como el sistema inmune. La pérdida de las funciones mecánicas de la caja torácica aumenta también el riesgo de aspiración de elementos alimentarios procedentes del tubo digestivo superior. En efecto, el fenómeno de deglución puede verse afectado, con la edad, por las secuelas de accidentes cerebrovasculares, crisis de epilepsia, debilidad muscular u otras anomalías neurológicas, cualquier trastorno que facilite las aspiraciones inoportunas. Además, los reflejos de cierre de la boca y de tos se ven reducidos y disminuyen la eficacia de la tos, sobre todo teniendo en cuenta que la acción de los cilios mucosos de las vías aéreas superiores también es menos eficaz.

Sepamos también que ciertos medicamentos tienen un papel negativo en la respiración, como los hipnóticos, los sedantes y otros analgésicos, debido a su acción sobre los centros respiratorios del cerebro.

En resumen, los cambios que aparecen entre la edad adulta y la senescencia en las estructuras y funciones del sistema respiratorio se instalan de forma tan progresiva que, sin la existencia de enfermedades agudas o crónicas, las personas mayores son capaces de respirar sin dificultad. No es evidente que los cambios que aparecen durante el envejecimiento en el sistema respiratorio pueden afectar a la vida cotidiana de las personas mayores, pero, no obstante, sí pueden hacerse evidentes cuando la demanda fisiológica alcanza los límites del suministro.

## ASPECTOS PRÁCTICOS

Las consecuencias perceptibles del envejecimiento respiratorio en las personas mayores que tienen buena salud son, esencialmente, disnea y fatiga durante las actividades físicas agotadoras que hagan que los músculos precisen más oxígeno del que los pulmones son capaces de suministrar. Pero la mayoría de las actividades normales no provocan la aparición de disnea alguna, a pesar de la existencia de una pérdida de eficacia de la ventilación y de la capacidad vital. No obstante, con tareas más intensas, los mayores tienen tendencia a percibir fatiga y disnea al realizar actividades de menor grado que en el pasado. En todo caso los cambios que ocurren durante el envejecimiento, sobre todo los que concierne a enfermedades pulmonares anteriores y los relacionados con los factores de riesgo del entorno, contribuyen a aumentar la posibilidad de enfermedades respiratorias con el paso de la edad. Estas situaciones mórbidas a menudo presentan manifestaciones atípicas y sólo se descubren cuando alcanzan un estado avanzado. Las alteraciones respiratorias son, por una parte, la causa principal de numerosas admisiones y readmisiones en hospitales debido a episodios agudos y, por otra parte, una de las causas de consumo de medicamentos y origen de complicaciones prolongadas de tipo medicosocial. En los pacientes mayores se ha demostrado que estas alteraciones respiratorias tienen repercusiones importantes en muchas otras enfermedades, a menudo como acompañantes silenciosos hasta el momento en que surge una complicación grave. En muchos casos desempeñan un papel determinante en el fallecimiento del enfermo.

En otras palabras, los problemas y enfermedades respiratorias son muy frecuentes en las poblaciones de edad avanzada. Uno de los principales proble-

mas es un síndrome llamado bronconeumopatía crónica obstructiva. Este síndrome se define como un estado mórbido caracterizado por una limitación crónica y progresiva del paso del aire provocada por una bronquitis crónica y/o por enfisema. El consumo de tabaco es la principal causa inicial de esta enfermedad en el mundo desarrollado. Así pues, un estudio demostró en 2002 que en los Estados Unidos el 13,9 % de la población adulta presentaba este tipo de patología. En Europa, las cifras son casi idénticas e, incluso, más elevadas según ciertas estadísticas. Se prevé que su prevalencia aumentará en las próximas décadas, habida cuenta de la exportación del tabaco hacia las regiones en vías de desarrollo como Asia, África y Sudamérica. Su extensión y su relación con la tasa de mortalidad de la bronconeumopatía han preocupado enormemente al mundo. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con otras sociedades científicas, esta vez nacionales, de diferentes países, ha creado la GOLD o la “Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease”, es decir, una iniciativa mundial para la enfermedad broncopulmonar crónica obstructiva. Así, la GOLD constituye, desde 2001, una estrategia para llamar la atención sobre este problema, tanto en su aspecto preventivo como curativo.

Los cambios en los mecanismos de defensa predisponen a las personas mayores a las infecciones bacterianas graves y a las infecciones virales y fúngicas, lo que hace que la neumonía se convierta en otra enfermedad asociada a la edad. A finales del siglo XIX, Osler, autor de numerosas ediciones de su libro médico clásico, calificaba la neumonía, sucesivamente, como “amiga” y después “enemiga” de las personas mayores. Incluso hoy en día la neumonía y la gripe constituyen, juntas, la cuarta causa de mortalidad en Occidente entre las personas de más de 65 años de edad. La colonización de las vías aéreas superiores por agentes potencialmente patógenos es algo común, sobre todo si los sujetos viven en instituciones.

|107|

Esta colonización puede deberse a gérmenes agresivos, como las enterobacterias gram negativas, por ejemplo. El mal estado general y la mayor resistencia antibacteriana pueden contribuir a explicar el mal pronóstico de estos enfermos de edad avanzada. También hay que saber que el riesgo de cáncer pulmonar, o de otro tipo localizado en las vías respiratorias, aumenta con el envejecimiento, sobre todo si existe una larga historia de tabaquismo.

Otro elemento por el que hay que preocuparse es el del control de la ventilación en pacientes geriátricos sometidos a cirugía. En efecto, deberemos prestar especial atención a las complicaciones respiratorias posquirúrgicas.

Este exceso de riesgos que aparece con la edad se explica, en parte, con los cambios del sistema respiratorio de los que acabamos de hablar.

Por eso la atención del personal sanitario deberá ser extrema para descubrir precozmente las complicaciones respiratorias y controlarlas. Desde un punto de vista práctico, para una educación para la salud de tipo preventivo, hay que hacer que desde la infancia se conozcan ciertas medidas para limitar el riesgo de contraer enfermedades respiratorias y pulmonares: un estilo de vida que evite los contaminantes, que fomente el mantenimiento tanto de una actividad física periódica como de un buen estado nutricional y que deje claro que el tabaco es un peligro permanente.

La vacunación anual contra la gripe es una medida preventiva recomendada para las personas de 65 y más años. Esta vacunación no altera la frecuencia de los síntomas en las vías aéreas superiores, pero sí reduce de forma significativa el número de admisiones hospitalarias y fallecimientos.

Los sujetos mayores con alto riesgo de infecciones con neumococos (riesgo de pulmonía) son similares a los de la gripe e incluyen individuos con diferentes enfermedades crónicas, así como aquellos con problemas de deficiencia inmunológica.

|108|

Se recomienda administrar la vacuna contra el neumococo al menos una vez después de los 65 años en la población de personas mayores en general. Quisiéramos terminar con una frase de Janet Mc Elhaney que resume el mensaje primordial de las páginas anteriores: “Como la población envejece y el número de discapacidades aumenta con ella, habrá un aumento de la demanda ante el sistema de atención sanitaria. Nuestra capacidad para seguir ofreciendo una asistencia de calidad a esta población se verá comprometida si no se establecen iniciativas importantes para apoyar el fomento de la salud y la prevención de las enfermedades en este grupo de población”.

## BIBLIOGRAFÍA

- BRAMAN, S. S.: “Chronic Obstructive Pulmonary disease”, en Hazzard, W. R.; Blass, J. P.; Halter, J. B.; Ouslander, J. G.; Tinetti, M.E. (editores). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* (5ª edición), McGraw Hill, Nueva York, 517-533, 2003.
- ENRIGHT, P. C.: “Aging of the respiratory system”, en Hazzard, W. R.; Blass, J. P.; Halter, J. B.; Ouslander, J. G.; Tinetti, M. E. (editores). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* (5ª edición), McGraw Hill, Nueva York, 511-515, 2003.

- JOHNSON, B. D.: "Age-associated changes in pulmonary reserve", en Grimley-Evans, J.; Franklin Williams, J.; Lynn Beattie, B.; Michael, J. P.; Wilcock, G. K. (editores). *Oxford Textbook of Geriatric Medicine* (2ª edición), Oxford University Press, Londres, 483-497, 2003
- McELHANEY, J. E: "Immunization", en Grimley-Evans, J.; Franklin Williams, J.; Lynn Beattie, B.; Michael, J. P.; Wilcock, G.K. (editores). *Oxford Textbook of Geriatric Medicine* (2ª edición), Oxford University Press, Londres, 80-87, 2003.
- ZELEZNIK, J.: "Normative aging of the respiratory system". *Clin Geriatr Med* 2003; 19:1-18.



## ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Hay dos tipos de huesos, el hueso cortical y el trabecular o esponjoso.

El *hueso cortical* representa los tres cuartos del peso del esqueleto y forma la parte externa de todos los huesos, pero sobre todo de los huesos largos de los miembros. Este tipo de hueso se presenta en forma de canales llamados de Havers organizados en sistemas u osteones: cada uno de los sistemas llamados de Havers contiene un vaso y un nervio que se encuentran dentro de una red de células fibroblásticas rodeado de una membrana adherente en la superficie del hueso.

[111]

El *hueso trabecular* constituye el 25% restante del peso del esqueleto, en el que se encuentra en los huesos del eje del cuerpo (columna vertebral), en los huesos planos y en las extremidades de los huesos largos. Este tipo de hueso presenta una gran superficie en relación con su volumen debido a la dispersión tridimensional de su red. La red está rodeada de tejido hematopoyético, activo (que forma células de la sangre) o graso y el conjunto está encapsulado en una cáscara de hueso cortical.

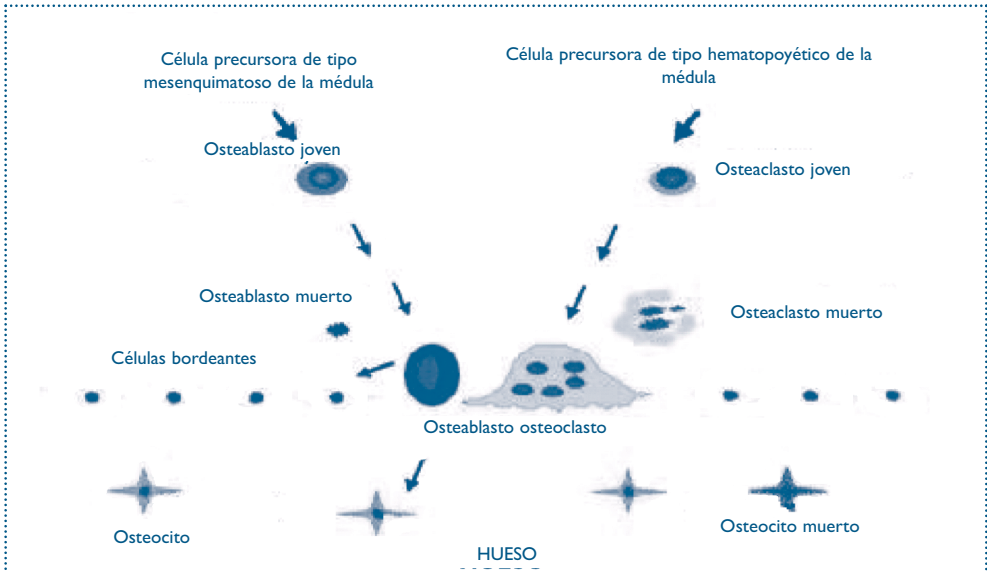
Las células óseas se sitúan en el interior del hueso y se presentan en dos categorías de células maduras: la categoría de los **osteoblastos** (osteoblastos, osteocitos y células bordeantes) y la categoría de los **osteoclastos**. Las dos familias proceden de células precursoras situadas en la médula ósea (Figura 1).

Los osteoblastos producen la matriz o caparazón óseo, mientras que los osteoclastos reabsorben los tejidos óseos. El desarrollo de estos dos tipos celulares está bajo el control de factores de crecimiento y de citoquinas.



Figura 1:

**ESQUEMA DE LA ORGANIZACIÓN DE LOS ELEMENTOS CELULARES DEL HUESO**



|112|

Estas últimas son unas sustancias reguladoras producidas dentro de la médula ósea por el sistema inmune, control realizado mediante mecanismos hormonales y de señalización.

El esqueleto sustituye periódicamente los tejidos óseos envejecidos por tejido óseo nuevo gracias a un mecanismo llamado remodelación. Al principio, este mecanismo surge en las superficies internas del hueso y se realiza mediante la coordinación de los osteocitos y los osteoblastos, que constituyen así la unidad básica multicelular o UBM. Se calcula que, en un adulto sano, hay en todo momento aproximadamente un millón de UBM operativas. La masa ósea se conserva gracias a un equilibrio fino entre la reabsorción y la formación. La esperanza media de vida del conjunto de los osteoblastos y osteoclastos que constituyen la UBM es bastante más corta que la de la propia UBM.

Una vez cumplido su papel de reabsorción ósea en los lugares determinados durante un cierto tiempo, los osteoclastos desaparecen al morir siguiendo un programa preestablecido genéticamente: este fenómeno se llama, al igual que en otras células, apoptosis.

En cuanto a los osteoblastos, la mayoría mueren también cuando han terminado de rellenar una cavidad. No obstante, algunos de ellos se aplanan y se convierten en células bordeantes en la superficie del hueso: a partir de ese momento se encargan de regular el paso del calcio hacia el hueso y fuera de él, respon-

diendo a los mensajes hormonales mediante la formación de ciertas proteínas que activan los osteoclastos.

Por otra parte, en el momento de la formación del nuevo hueso algunos osteoblastos se convierten en osteocitos que, a partir de ese momento, quedan rodeados del nuevo hueso. Se cree que estos osteocitos se comportan como sensores capaces de detectar las necesidades locales de remodelación o reparación de los huesos.

Normalmente existe un equilibrio entre la formación de hueso nuevo y la destrucción o “reabsorción” del hueso viejo, equilibrio mantenido por un mecanismo elegante de acoplamiento molecular a nivel osteoblástico y osteoclástico. Este acoplamiento de células óseas se realiza, en parte, gracias a un sistema único que utilizan las células óseas. El sistema consiste en una señalización intercelular a través de la activación de un receptor membranoso del osteoclasto (RANK<sup>1</sup>). Para hacer su función, el mecanismo utiliza una pequeña molécula que se fija a una proteína (ligando) localizada en la superficie del osteoclasto (RANKL<sup>2</sup>).

Cuando el osteoblasto toca el osteoclasto, el RANKL se une al RANK, estimulando así la actividad de reabsorción ósea del osteoclasto. En cuanto al osteoblasto, produce otra proteína llamada osteoprotegerina (OPG) que actúa como freno del mecanismo anterior.

En una situación normal el osteoblasto produce la cantidad justa de RANKL y de OPG para equilibrar la formación y reabsorción óseas.

Sepamos también que la matriz orgánica del hueso está formada principalmente por una proteína llamada colágeno (10 % de la masa ósea del adulto) que le da al hueso su flexibilidad. En lo que respecta a la parte mineral del hueso, está compuesta por hidroxapatita y sal insoluble de calcio y de fósforo (65 % de la masa ósea), mientras que el agua constituye, aproximadamente, el 35 % restante de la masa ósea.

## FUNCIONES

El hueso hace que los vertebrados sean diferentes a los demás animales.

Sus funciones pueden resumirse de la siguiente forma:

---

<sup>1</sup>Acrónimo de *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (receptor activador del factor nuclear kappa-B). [N. del T.]

<sup>2</sup>Acrónimo de *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B). [N. del T.]

- Protección de ciertos órganos, como el cerebro, el útero y otros situados en el interior del cuerpo.
- Lugares de fijación de los músculos.
- Defensa contra la acidosis.
- Trampa para ciertos minerales peligrosos, como el plomo.

El hueso es también una reserva de minerales (función metabólica): el 99% del calcio y el 85% del fósforo del organismo se almacenan en él.

Debido al papel crucial del calcio en el metabolismo celular, el grado de calcemia se tiene que estabilizar de forma muy estrecha: siempre que sea necesario se podrá obtener calcio del hueso mediante la actividad de hormonas como la hormona paratiroidea, para reestablecer un nivel adecuado de calcio en sangre.

## CAMBIOS CON EL ENVEJECIMIENTO

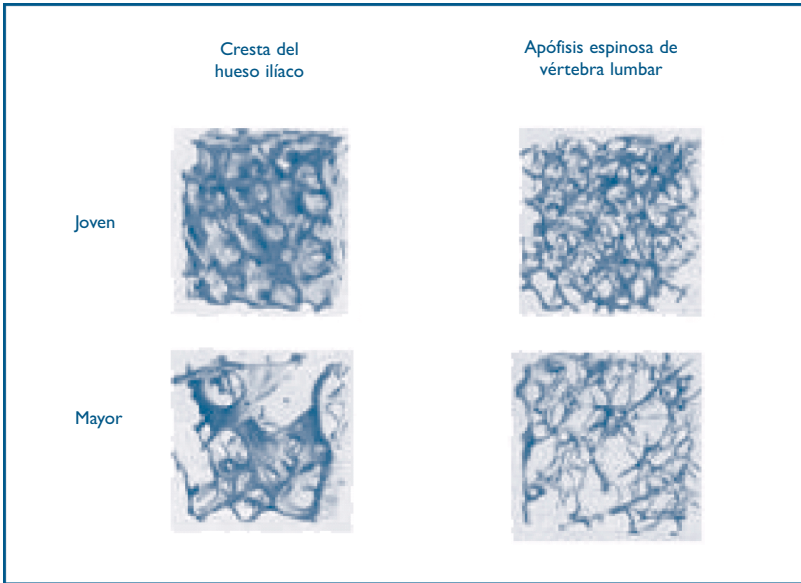
|114|

El envejecimiento de los huesos es un proceso complejo que modifica una gran cantidad de características, como la densidad mineral y la geometría del hueso. La pérdida de éste, el adelgazamiento de la parte cortical de los huesos largos y el aumento del tamaño y el número de los canales de Havers, todos estos factores hacen que los huesos sean menos resistentes a los esfuerzos de flexión y más susceptibles a las fracturas.

La densidad mineral del hueso, su geometría y su microarquitectura con sus diferentes componentes son parámetros que, en efecto, se ven profundamente influidos por el paso de la edad. Por ello, con el envejecimiento el equilibrio entre los osteoblastos y los osteoclastos puede perturbarse debido a una pérdida de minerales del hueso, cuya consecuencia es el aumento de la fragilidad ósea. En estudios experimentales realizados con animales los cultivos de osteoblastos han demostrado que las células que proceden de donantes viejos producían más RANKL y menos OPG que las células jóvenes. Esta situación debería producir un aumento del número de osteoclastos y provocar un desequilibrio entre la formación y la destrucción óseas, lo que sugiere la posibilidad de un mecanismo similar para explicar la pérdida ósea asociada a la edad con el posible desarrollo de osteoporosis.

Así pues, tras los modelados y remodelados, la microarquitectura del hueso esponjoso cambia con el tiempo, como se puede ver en la Figura 2.

**Figura 2:**  
**BIOPSIAS ÓSEAS EN SUJETOS JÓVENES Y MAYORES**



No obstante, técnicamente es muy difícil obtener correlaciones significativas entre las propiedades estructurales del hueso y la edad, tanto para un lugar determinado como para diferentes lugares. [115]

Los huesos cortical y trabecular responden al envejecimiento de formas diferentes.

La estructura del hueso cortical presenta dos cambios importantes:

- el primero consiste en una reducción del grosor cortical.
- el segundo se refiere a la porosidad, que aumenta con un efecto conjunto de ambos cambios sobre una disminución de la solidez del hueso.

En cuanto al hueso trabecular, responde al envejecimiento con una pérdida ósea, resultado, a la vez, de un adelgazamiento de las trabéculas normales y de su destrucción. Esta destrucción provoca la desaparición definitiva de las trabéculas, que no se pueden sustituir.

La pérdida ósea que aparece con la edad se puede dividir en dos fases: una rápida, que ocurre en las mujeres posmenopáusicas, y otra, más lenta, que afecta a ambos sexos, pudiendo darse en las mujeres mayores una superposición de ambas fases (Cuadro 1).

Cuadro 1:

**PARTICULARIDADES DE LA PÉRDIDA ÓSEA DURANTE LA SENESCENCIA**

Pérdida POSMENOPÁUSICA	Pérdida SENIL
Remodelación alta Destrucción de las trabéculas	Remodelación entre baja y variable Adelgazamiento del hueso cortical y de las trabéculas residuales (en mujeres)
Mayor riesgo de fracturas (vértebras y cadera)	Mayor riesgo de fracturas (vértebras y antebrazos)
Mayor formación de osteoblastos	Formación de osteoblastos reducida
Mayor formación de osteoclastos	Formación de osteoclastos reducida

Antes de la menopausia las hormonas sexuales protegen el hueso, regulando su crecimiento y la muerte (apoptosis) de osteoclastos y osteoblastos. Después de la menopausia, o después de la castración de un hombre, la pérdida ósea aumenta de forma importante (10 veces), en gran parte debido a una sobreproducción de citoquinas catabólicas, sustancias destructoras producidas por la médula ósea.

|116|

Cualquier deficiencia de estrógenos reduce la apoptosis (muerte programada) de los osteoclastos, pero favorece las de los osteoblastos, siendo el resultado un desequilibrio entre la reabsorción y la formación óseas. Las cavidades más profundas creadas por esta mayor reabsorción ósea pueden acabar en perforaciones trabeculares. Así pues, en las mujeres posmenopáusicas a menudo se producen fracturas en las vértebras (aplastamientos en la radiografía) y en las muñecas.

En las personas mayores la génesis de los osteoblastos y la densidad ósea mineral se reducen con el aumento de la formación de células grasas en la médula del hueso. Las fracturas de las vértebras y las caderas son los estigmas de la pérdida ósea de la senescencia.

**IMPLICACIONES CLÍNICAS**

Con el envejecimiento de la población la frecuencia de fracturas osteoporóticas va a aumentar de forma considerable en las próximas décadas.

El paso del tiempo modifica tanto el metabolismo del calcio como el del sistema óseo. No obstante, en términos funcionales, el único que se ve perturbado es el sistema óseo, en el sentido de que una pérdida de la densidad y del volumen del hueso hace que éste sea inadecuado como soporte mecánico. Por ejemplo, aunque la absorción del calcio de la dieta se reduzca durante el envejeci-

miento, las propiedades de la reserva ósea de calcio compensan este déficit para mantener un nivel constante de calcio en la sangre (calcemia). Esto se realiza mediante la retirada de calcio de los huesos, que se vuelven porosos o poróticos.

Por convención, se habla de **osteoporosis** cuando la densidad mineral ósea o DMO es inferior a 2,5 desviaciones estándar de la DMO media del adulto joven, mientras que se habla de **osteopenia** cuando la DMO está entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media del adulto joven.

El riesgo de fractura aumenta de forma constante a medida que la DMO desciende, y hay dos veces más de riesgo de fractura por cada descenso de una desviación estándar de la media joven.

Aproximadamente dos tercios de las mujeres blancas, de tipo caucasiano, de los Estados Unidos tienen una DMO normal a la edad de 50 años, un tercio tiene osteopenia y entre el 1 y el 2% son osteoporóticas, siempre a los 50 años.

Treinta años después, a los 80 años, la situación es totalmente diferente, ya que sólo el 10% de estas mujeres siguen teniendo una DMO normal, mientras que el 35 % tiene osteopenia y el 27% son poróticas, mientras que otro 27% presentan una osteoporosis complicada por una fractura de tipo porótico (cuadro 2).

[117]

Cuadro 2:

**PORCENTAJE DE MUJERES BLANCAS EN LOS ESTADOS UNIDOS (OMS)**

	25 años	50 años	65 años	80 años
Normal	84%	66%	40%	10%
Osteopenia	15%	33%	40%	35%
Osteoporosis	1%	1%	13%	27%
Osteoporosis complicada	1%	1%	7%	27%

Una adquisición pobre de masa ósea durante la adolescencia y una aceleración de la pérdida ósea durante la menopausia constituyen los dos mecanismos fisiopatológicos más importantes de la osteoporosis en las mujeres. No obstante, se han identificado otros indicadores y factores de riesgo. Por ello hay factores genéticos que pueden conllevar, de forma hereditaria, una masa ósea baja: estos sujetos tienen, por lo tanto, un mayor riesgo de osteoporosis. Como el riesgo de fractura aumenta en las personas mayores en mayor grado que el indicado por la medida de la DMO, esto sugiere que hay otros factores que intervienen en la fragilidad de los huesos (Cuadro 3).

Cuadro 3:

**FACTORES CLÍNICOS QUE FAVORECEN LAS FRACTURAS**

El envejecimiento	Una masa ósea baja
Los antecedentes de caídas	Una función física reducida
Los trastornos cognitivos	Los efectos secundarios de los medicamentos
Una reducción de la fuerza muscular	Los antecedentes de fracturas
Una comorbilidad	Un estado de salud frágil
Los riesgos del entorno	

Mientras que la pérdida de hueso trabecular en la columna lumbar es rápida al principio de la menopausia, la pérdida del hueso cortical en las caderas y en otros lugares no vertebrales es un factor suplementario de riesgo de fracturas a edades avanzadas.

|118|

A este respecto, señalemos que una causa importante de la pérdida ósea en las personas mayores es la deficiencia en calcio provocada por un aporte insuficiente de calcio en la dieta y/o la reducción de la absorción en el sistema digestivo. En estas condiciones, se produce una reacción hormonal originada en las glándulas paratiroides, que actúan sobre la reabsorción ósea mediante un fenómeno llamado hiperparatiroidismo secundario, es decir, las paratiroides reaccionan con un fenómeno de hiperfuncionamiento.

Por otra parte, hablemos del factor que constituyen las “caídas” que, en las personas mayores, muchas veces ocurren en un terreno óseo ya frágil. Este factor “caídas” está ligado al de la debilidad de la musculatura y a otros factores detallados en el Cuadro 3.

Como medida práctica, hay que recomendar que, a partir de los 50 años, se ingieran como mínimo 1,2 gr. de calcio al día, con una serie de ejercicios físicos diarios adecuados. Estos últimos son esenciales para la salud del hueso.

Aunque los efectos del ejercicio físico sobre la densidad ósea sean relativamente pobres, una actividad periódica, como el paseo, y vigilar el peso son factores sencillos que pueden atenuar la pérdida ósea ligada a la edad, reducir las caídas y las fracturas y mejorar así la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

[http://www.merck.com/mrkshared/mm\\_geriatrics/sec7/ch48.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mm_geriatrics/sec7/ch48.jsp)

<http://depts.Washington.edu/bonedio/ASBRed/structure.html>

<http://niapublications.org/engageways/osteo.html>

<http://niapublications.org/engageways/falls.asp>

BAYLING, D. J.; JENNINGS, J. C.; MOHAN, S. W.: "Calcium and bone homeostasia and changes with ageing", en *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, Ed. Hazard WR. Cuarta edición. McGraw Hill, Nueva York, pp. 1040-1056, 1999.

ETTINGER, M. P., "Ageing Bone and Osteoporosis", *Strategies for Preventing Fractures in the Elderly*, Arch Intern Med. 163, pp. 2237-2246, 2003.





## CONSTITUCIÓN

La piel rodea nuestro cuerpo y un individuo de 70 kg tiene una media de 4 kg de piel repartida en una superficie de, aproximadamente, 1,70 m<sup>2</sup>. La piel consta de tres capas que se recubren completamente y que son, de fuera a dentro:

- la epidermis;
- la dermis;
- la hipodermis.

|121|

Estas tres cubiertas superpuestas representan el órgano de la piel que, además, contiene anexos: pelos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas (Figura 1)<sup>1</sup>.

## La epidermis

Consta de una docena de capas de células que descansan sobre la membrana basal, que separa la epidermis de la dermis.

Sobre la membrana basal se fijan las células de la capa basal, que se multiplican activamente para dar lugar a las células que se van a transformar en células córneas protectoras. Se trata de los queratocitos.

Mezclados con las células basales se encuentran los melanocitos, células productoras de pigmento.

Dentro del grosor de la epidermis hay células que participan en nuestra defensa, las células de Langerhans.

---

<sup>1</sup>FRANCESCHINI, P.: *La peau et son vieillissement*, Ed. Dominos Flammarion, París, 1994, p. 20.

## La dermis

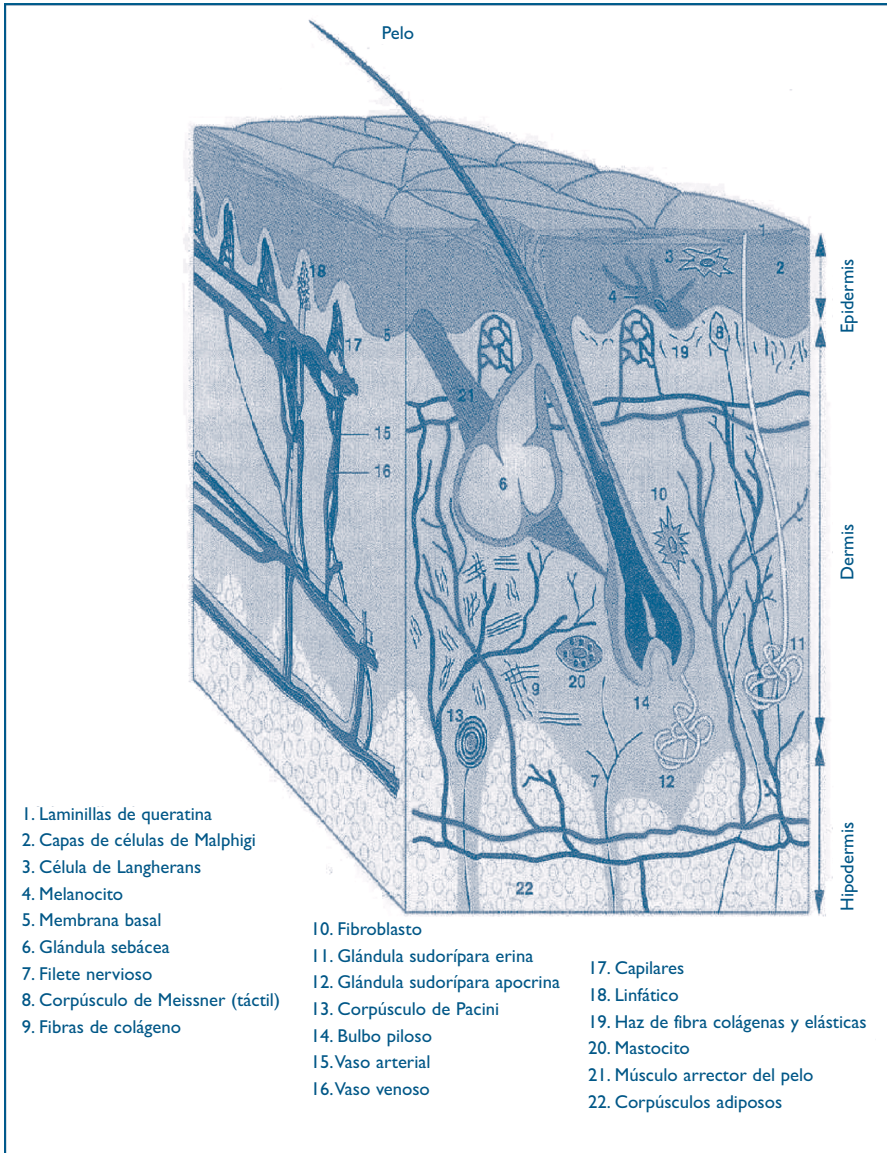
Es la parte sólida de la piel, la que se utiliza para hacer el cuero.

Los fibroblastos son las principales células de la dermis. Secretan las fibras de colágeno, las elásticas y la sustancia fundamental.

En la dermis encontramos los vasos sanguíneos, la ramificación nerviosa y los anexos de la epidermis.

Figura 1:

### ESQUEMA DE LA PIEL Y SUS CONSTITUYENTES



Las fibras de colágeno aseguran la solidez y las fibras elásticas la elasticidad. La sustancia fundamental está formada por mucopéptidos. Estas moléculas tienen gran avidez por el agua. Aseguran así la buena hidratación de la dermis.

## La hipodermis

Es la parte profunda de la piel y la que hace la transición entre la dermis y las envolturas de los músculos. Está formada por células cargadas de grasas, los adipocitos. La consistencia es blanda y suelta, lo que permite que el par dermis – epidermis se deslice por encima de las envolturas de los músculos. Es aquí donde se conservan las reservas nutritivas a las que recurrirá el organismo cuando sienta la necesidad.

El grosor de esta capa de grasa es más o menos grande según la obesidad que pueda afectar al individuo. Este grosor es el que permite amortiguar los golpes. Por lo tanto, la hipodermis nos sirve de acolchado.

## FUNCIONES PRINCIPALES

### Regulación de la temperatura

|123|

La vascularización y la inervación de la piel son tales que cuando hace frío los vasos sanguíneos se contraen y la circulación de la sangre disminuye, reduciendo así la pérdida de calor. Si hace calor, ocurre lo contrario. Estas estimulaciones de la vasomotricidad se originan en el centro de la termorregulación, situado en el cerebro.

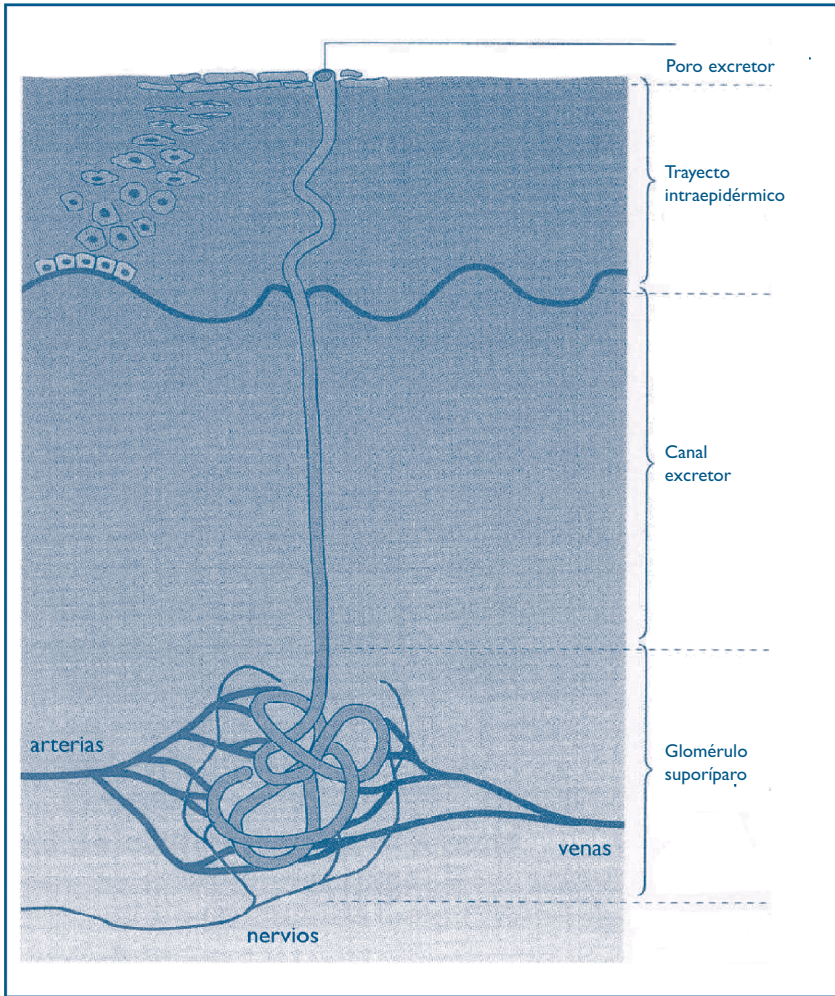
Los mismos estímulos o inhibiciones actúan sobre las glándulas sudoríparas. Bajo el efecto del frío, dejan de funcionar. La piel se reseca. Bajo el efecto del calor, las glándulas secretan de nuevo y la evaporación del agua reduce la temperatura de la piel (Figura 2).

Son estas glándulas las que regulan la temperatura interna del cuerpo. La superficie de evaporación de las glándulas sudoríparas es de, aproximadamente, 5 m<sup>2</sup>.

### La función antiosteoporótica

La vitamina D y el calcio son, en particular, la materia prima que aporta la dieta. Probablemente es la parte más importante. La piel sintetiza la vitamina D bajo el efecto de los rayos ultravioletas. En tiempos revueltos (guerra, hambruna), cuando se reducen el aporte de materias grasas y la exposición al sol, la sín-

Figura 2:  
**ESQUEMA DE UNA GLÁNDULA SUDORÍFERA**



|124|

tesis de vitamina D por parte de la piel se ve reducida considerablemente, lo que explica los numerosos casos de raquitismo durante esos periodos.

### La función de defensa

Vivimos en un mundo de agresiones permanentes, de todo tipo. Entre las más peligrosas están las provocadas por los virus, los microbios, las levaduras y los hongos.

La capa córnea ya es una barrera muy eficaz: es impermeable gracias a su consistencia grasa y a la estructura córnea de las células que la forman.

En principio, los gérmenes no pueden atravesar esta capa córnea.

## La función de reserva

Nuestra actividad muscular necesita un aporte de energía que le proporcionan los azúcares y las grasas.

Los azúcares representan las reservas de uso inmediato. La cantidad de azúcares no es muy grande.

Hay que renovar las existencias y para eso acudir a las reservas.

Las grasas están formadas por triglicéridos almacenados en las células grasas que forman el panículo graso paralelo a nuestra piel, que también sirve como amortiguador, como acolchado. Cuando el organismo necesita azúcares, unos mecanismos bioquímicos permiten obtenerlo a partir de los triglicéridos. La liberación y el almacenamiento se producen bajo el efecto de hormonas, la insulina y la lipoproteinlipasa. También participan otras sustancias, como los factores de crecimiento y los factores del estrés.

## Protección de la reserva de agua

Sin agua, la vida no es posible. Por lo tanto, es indispensable conservar nuestro capital de agua. Esta agua constitutiva está fuertemente ligada a los componentes de las células y de la sustancia intercelular, pero puede evaporarse muy fácilmente, provocando así el desecamiento de los tejidos, es decir, su muerte. La piel regula la pérdida de agua.

|125|

Las células de la capa córnea, capa de células más superficiales, contienen moléculas ricas en azufre y grasa, igual que la sustancia intercelular que les une unas a otras. No obstante, se sigue produciendo una evaporación a través de estas células.

En los sujetos jóvenes, cuya piel es sana y normal, la transpiración es muy escasa cuando la piel está bien hidratada. Es del orden de 100 ml. cada 24 horas. Esta pérdida de agua aumenta con la edad y puede alcanzar los 1.000 ml. cada 24 horas en los sujetos mayores.

## Protección de la temperatura del cuerpo

La temperatura de nuestro organismo se origina y mantiene con una multitud de reacciones biológicas que mantienen la vida. Los márgenes de seguridad son muy estrechos. La vida peligra cuando se superan los 40° o no se alcanzan los 35°.



La regulación de la temperatura corre a cargo de un centro cerebral situado en la base del cerebro y es de ahí de donde salen las señales que aseguran la termorregulación.

Si la temperatura aumenta, los capilares de la piel se dilatan, la piel se sonroja y la sangre circula mucho, aumentando así la pérdida de calor. Las glándulas sudoríparas se activan, aumenta la secreción de sudor y la evaporación del agua del sudor permite una fuerte disminución de la temperatura. También aumenta la transpiración y la piel se pone húmeda.

Si, por el contrario, la temperatura interna baja, los capilares se contraen, la sangre circula menos y la piel se pone pálida, blanca y fría. Se reduce mucho la pérdida de calor, la sudoración se detiene, la piel está seca y también se detiene la transpiración.

Hay situaciones complejas en las que no tiene nada que ver la temperatura: es el caso de los sudores fríos cuando se tiene miedo o cuando cae el nivel de azúcar en sangre.

## |126| LA ELASTICIDAD DE LA PIEL

Permite la distensión de la piel. La piel del vientre de una mujer embarazada puede distenderse mucho. En las articulaciones, la piel se ve constantemente distendida por los movimientos de flexión y extensión. Gracias a su elasticidad, la piel puede volver a su sitio después; la piel es más resistente al rasgado cuando hay distensiones extremas.

La piel descansa sobre un apoyo relativamente suelto, el tejido adiposo, por lo que puede deslizarse fácilmente sobre él.

La dermis, parte sólida de la piel, contiene ciertas fibras, entre ellas las llamadas elásticas, que permiten la distensión de la piel.

## EL TONO DE LA PIEL

Un globo bien inflado tiene una cubierta tónica; si está desinflado, la cubierta se suelta.

Lo que le da su tono a la piel es el agua. Si la hidratación es normal o alta, la piel es tónica, está tensa, es la piel de melocotón de los bebés y los jóvenes. Si la hidratación es débil, la piel está flácida, blanda, es la piel de los ancianos.

El tono de la piel se mantiene gracias a la capacidad de sus constituyentes para captar y fijar el agua. La cantidad de estos constituyentes y su capacidad para fijar el agua disminuye con la edad, de ahí la flacidez de la piel envejecida.

## LA HIDRATACIÓN DE LA PIEL

Para evitar que un trozo de carne se seque lo cubrimos con una lámina de plástico.

Para evitar que la piel se seque está cubierta por una capa de queratina. La queratina es el resultado de la maduración de las células de la epidermis, cuya evolución, desde la profundidad hasta la periferia, progresa hacia la producción de queratina.

Estas células, llamadas córneas, están unidas unas a otras mediante una sustancia lipídica, es decir grasa; la propia queratina es rica en moléculas grasas. Para completar el sistema, las glándulas sebáceas secretan una sustancia grasa (el sebo) que corre por la superficie de la queratina. Este conjunto constituye la capa de queratina impermeable al agua, tanto al agua exterior como a la interior, que ya no se puede escapar.

Por desgracia, el sistema no es perfecto y siempre hay una cierta evaporación a través de la capa córnea: es la transpiración, ya citada. |127|

Esta evaporación es baja, del orden de 100 ml al día, cuando la piel es joven y tónica. Según va envejeciendo, las calidades de la piel se reducen y la cantidad de agua que transpira aumenta, para alcanzar después de los 65 años hasta 1.000 ml. al día.

En estas condiciones la piel se marchita, se seca, se vuelve áspera, más o menos rugosa y escamosa.

## LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS, EL VELLO Y EL CABELLO

Las glándulas sebáceas son anexos de la epidermis, de donde derivan directamente, como el vello y el cabello, a los que están unidos de forma directa. Como se ve, la epidermis desempeña un papel primordial en nuestra supervivencia y, sencillamente, en nuestra vida.

Estas glándulas sebáceas producen el sebo, una sustancia grasa que lubrica el vello y la epidermis mezclándose con el sudor para formar la película hidrolipídica que impermeabiliza nuestra piel.



Estas glándulas están repartidas irregularmente por toda la epidermis, es decir, que predominan en la cara, el cuero cabelludo, la espalda, las axilas y los órganos genitales. Están sometidas a la estimulación hormonal, en particular de la hormona masculina (la testosterona). Los mujeres secretan internamente hormona masculina en menor cantidad que los hombres, pero suficiente para estimular las glándulas sebáceas, sin olvidar que una pequeña parte de la hormona femenina puede transformarse en hormona masculina a nivel del tejido subcutáneo graso, mediante la acción de una enzima (la aromatasas). En las mujeres, los efectos de la hormona masculina están contrarrestados por los de la hormona femenina, salvo en las mujeres posmenopáusicas (De BELILOTSKY, C, *Peau et ménopause*, gyn O.B.S n° 467, junio-julio 2003). Al contacto de las glándulas sebáceas y el vello, la testosterona se transforma en dihidrotestosterona por efecto de otra enzima (la 5 alfa reductasa). La dihidrotestosterona es la que activa las células de estas glándulas y las papilas del vello. En ese caso, se activa la secreción de grasa. Durante la pubertad se inicia la hiperactividad de esta hormona, pero también la de las hormonas producidas por la hipófisis y las glándulas suprarrenales.

|128|

En la pubertad es cuando se manifiestan los peores efectos de esta estimulación. Se trata de la piel grasa, el acné y la caída del cabello entre los chicos. Hay que precisar que, aunque la hormona masculina estimula el crecimiento del vello, inhibe el del cabello. ¿Cómo es posible? En el cuero cabelludo hay una enzima muy importante para el crecimiento del cabello que se ve inhibida por la dihidrotestosterona, es la adenilo *agilase*<sup>3</sup>. Los cabellos empapados en sebo crecen con cada vez menos vigor para convertirse, a largo plazo, en pelusilla. Estos fenómenos también se observan entre las mujeres. A edades avanzadas, el número de glándulas disminuye y la calidad del sebo producido se reduce netamente. Esto contribuye al desecamiento de la piel de los ancianos y se inicia a partir de los 50 años. No olvidemos que la Tercera Edad empieza a los 55 años. El vello cada vez crece menos y lo mismo le ocurre al cabello.

## EL PAPEL DE LAS CÉLULAS

Las células sufren estimulaciones e inhibiciones procedentes, por una parte, de la ramificación de los nervios y, por otra, de las numerosas sustancias disueltas en la sangre y transmitidas por ella: hormonas, gas carbónico, oxígeno, glu-

---

<sup>3</sup>En la literatura consultada, no consta la existencia de este término (*agilase*) ni aislado ni asociado a "adenilo". [N. del T.]

cosa, colesterol y todas las sustancias recientemente descubiertas (antibióticos secretados por las células de la piel, interferones, interleuquinas, etc.). Estas células viven y se reproducen dividiéndose y algunas pueden morir. Dentro de las células hay toda una arquitectura. En primer lugar, un citoesqueleto formado por fibrillas muy finas que se pueden prolongar fuera de la célula y, así, amarrar las células unas a otras.

El citoplasma es la sustancia que llena la célula y en la que están sumergidos los elementos de trabajo de la célula, así como el jefe de la orquesta, que es el núcleo de la célula. Los trabajadores son los ribosomas, pequeños orgánulos dispuestos en diferentes estructuras y que se encargan de la producción de la célula.

El núcleo es un mundo por sí solo. Está rodeado de una membrana de dos capas y contiene el genoma del individuo, es decir, los cromosomas. Existe todo un proceso altamente sofisticado que preside las divisiones celulares, que aseguran la perennidad de las células y, más allá de ellas, la de los órganos que las constituyen.

Las células consumen nutrientes y liberan desechos en el medio en el que están sumergidas. Estos desechos se eliminan a través de la linfa y la sangre de regreso venoso. Ciertos desechos, por ejemplo los radicales libres, se neutralizan *in situ*.

|129|

Al pasar los años las células desgastan su capacidad funcional. Algunas mueren o ya no saben producir, como ocurre con las células de las glándulas sudoríparas.

Las secreciones de las células se reducen, alteran o, incluso, suprimen según avanza la edad.

## LAS CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

Las causas son de tipo general, como en todas partes de nuestro organismo, agravadas por las causas locales y externas, a las que se unen las causas genéticas.

“Uno es tan viejo como sus arterias”, es decir, que la edad en años no equivale a la edad biológica.

Como todas las células del organismo, durante el envejecimiento las células cutáneas sufren una reducción de su producción, una disminución de su capacidad de división y una disminución de su capacidad de maduración. Se dividen

menos, producen menos bien o mal y no llegan a alcanzar el estado completo de maduración.

Las estimulaciones hormonales se han reducido y la capacidad de las células para percibir el estímulo también se ha reducido.

A partir de ahí, la producción de vitamina D en la piel es muy reducida y tanto más cuanto que los sujetos de edad avanzada no se exponen al sol.

Las células de la capa córnea, maduras imperfectamente y peor lubricadas, se secan y se unen mal unas a otras, de ahí la descamación exagerada.

Las células pigmentarias ven reducirse su número, como también su producción de melanina.

Lo mismo ocurre con las células cutáneas que intervienen en la inmunidad. No obstante, es la dermis, armadura de la piel, la que envejece más: las células productoras de fibras y sustancia intercelular se reducen en número y su producción disminuye y se altera.

## |130| ¿CÓMO LUCHAR CONTRA EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL?

Es bastante difícil, si no imposible. Lo único que se puede esperar es frenar la evolución hacia el envejecimiento. Hay tantos parámetros que entran en juego que es poco probable que un día se puedan dominar todos.

### **Conservar el agua**

Cuando nacemos, el agua almacenada en nuestros tejidos representa más o menos el 90% del peso del cuerpo. A edades avanzadas, el agua ya sólo representa el 70% del peso del cuerpo. Si comparamos nuestro cuerpo con un globo, se ha desinflado, está flácido, igual que una manzana seca está blanda y fofa. Poco a poco la bomba de agua se deshace. Esta bomba está accionada por los fibroblastos, cuyo número se reduce y cuyos productos, en particular el ácido hialurónico, son cada vez de peor calidad. Esta sustancia capta el agua en las redes de su molécula, que está muy ramificada. Como la cantidad y la calidad de esta sustancia están alteradas, el agua ya no se fija y los tejidos se ablandan y se ponen flácidos: la piel cuelga sin elasticidad y se cubre de arrugas y pliegues.

Estos fenómenos son ineluctables, se haga lo que se haga, y son más o menos importantes y más o menos precoces según los individuos y su modo de vida.

Aunque no se puede actuar sobre los individuos, sí se puede modificar su modo de vida.

La aplicación de cremas, más o menos grasas, limita la evaporación del agua. Por eso estas cremas se llaman hidratantes.

No hidratan, pero sí impiden la evaporación, obligan al agua a permanecer en las capas superficiales de la piel, lo que da la impresión de una mejor hidratación. Estas cremas son útiles, pero no impiden el envejecimiento.

Otro método para provocar la llegada y fijación más o menos efímera de agua consiste en provocar una irritación superficial en la piel aplicando cremas que contengan sustancias irritantes. No le falta eficacia, pero se limita al periodo de utilización de la crema.

## Evitar los extremos

Tanto los grandes calores como los grandes fríos provocan el sufrimiento de los tejidos, la aceleración de los metabolismos y, en consecuencia, un desgaste más precoz.

También altera el organismo la excesiva exposición al sol.

El consumo de tabaco también agrava la situación.

|131|

## Evitar el sol

El sol, fuente de vida, ya que provoca la fotosíntesis en el reino animal, para nosotros no es más que fuente de degradaciones, aparte de la producción de vitamina D en la piel.

Los rayos ultravioletas A y B queman, secan y contrarrestan la eficacia de la capa de sebo que rodea nuestra epidermis. Preparan la aparición del cáncer modificando las moléculas de ADN de los cromosomas de las células de la piel. Las membranas celulares se ven alteradas por los radicales libres, cuya producción aumenta con el sol. Por ello, los cromosomas precancerígenos modifican las células dentro de su envoltura y su vida interna.

Se ha preparado el terreno para el desarrollo de cánceres. Estos cánceres de la piel se desarrollan durante muchos años, dependiendo del fototipo del individuo.

Los sujetos pelirrojos o rubios de ojos azules tendrán cáncer más fácilmente que los morenos con ojos negros. En los sujetos de raza negra son muy raros.

Los sujetos de raza negra albinos, por el contrario, forman cánceres desde la edad de 15 años. Los blancos de fototipo claro, expuestos al sol desde su infancia, desarrollan cánceres a partir de la edad de 15 ó 20 años.

Los rayos ultravioleta también atacan las fibras de la piel. Los rompen e impiden su reestructuración inhibiendo la lisiloxidasa, enzima que controla su reproducción. El resultado es una agravación del empeoramiento de la piel.

### **Protegerse del sol**

La mejor forma sería no exponerse a él. Existen cremas de protección solar. Estas cremas protegen muy bien, desde luego, contra los rayos ultravioleta, pero no protegen nada contra los infrarrojos, de los que se sabe que son nocivos para la textura de la dermis.

Es así, al reducirse poco a poco nuestra capacidad de defensa contra los efectos negativos del sol y encontrarse nuestro capital de sol reducido a cero, la forma en que los cánceres, entre ellos los melanomas, se desarrollan cada vez antes y con más rapidez.

|132|

### **Evitar el tabaco**

Fumar es tan nefasto como respirar los gases emitidos por los coches, las motos o los autobuses.

Fumar agrava considerablemente los efectos de estos gases, ya que la nicotina aporta un elemento suplementario a la nocividad vascular de los humos en general. Los humos industriales y el humo del tabaco aportan a los tejidos, y por tanto a la piel, sustancias que inhiben la lisiloxidasa, la enzima que tanta importancia tiene en la constitución de las fibras de la piel por parte de los fibroblastos, esas células fundamentales para la dermis y para todos los tejidos en general.

La alteración de la producción de las fibras acelera el envejecimiento y el ajamiento de los tejidos y, en concreto, de la piel.

### **Evitar las bebidas alcohólicas**

Los vinos, la cerveza, la sidra y todo tipo de alcoholes de arroz, trigo o uva son unos violentos venenos que, sencillamente, inhiben los metabolismos intermedarios.

El alcohol inhibe la glucogenasa, enzima que permite la transformación del glucógeno en glucosa. El glucógeno está almacenado en el hígado y en los tejidos en general. La glucosa es el combustible de nuestro cuerpo: sin glucosa la vida no es posible, los músculos no trabajan y el corazón y los pulmones funcionan al ralentí. Si se bloquea la glucogenasa, se deja de liberar glucosa y todos los tejidos sufren, la piel no es una excepción.

Todos los metabolismos se ralentizan, lo que acelera el envejecimiento, ya que las estructuras de la piel ya no se renuevan como deberían.

Además, el alcohol agrava el papel cancerígeno del humo del tabaco.

### La lucha contra los radicales libres

Los mecanismos bioquímicos que permiten que nuestras células funcionen correctamente provocan la liberación de moléculas de oxígeno activado (O<sup>+</sup>), de moléculas de hidróxido de oxígeno (OH<sup>+</sup>) y de moléculas de agua oxigenada (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Todas estas moléculas pueden desnaturalizar las estructuras celulares, especialmente las membranas celulares, pero también todas las estructuras proteicas, todas las moléculas enzimáticas de la célula. También alteran las fibrillas que constituyen las fibras de la dermis y de los filamentos que unen las células entre sí.

|133|

La Naturaleza nos ha dotado con un sistema de antídoto capaz de neutralizar estos radicales libres. Se trata de una serie de enzimas, especialmente la superóxido dismutasa (SOD).

Si la cantidad o la calidad de estas enzimas se reducen, asistimos entonces a la liberación de los efectos de los radicales libres. Además, sabemos que los rayos ultravioleta alteran estas enzimas a la vez que provocan una mayor producción de radicales libres. Esto produce una agravación de las lesiones celulares e intercelulares y, por consiguiente, un envejecimiento prematuro de la piel.

Hay elementos externos que nos ayudan a luchar contra los radicales libres. Se trata de sustancias que tienen efectos antioxidantes. Son el selenio, las vitaminas C y E, el betacaroteno y los ácidos grasos insaturados. La dieta aporta estos elementos en cantidad más o menos suficiente, que se puede completar con medicaciones suplementarias.



# El músculo a través de las edades

---

*P. NOIREZ, T. LAUNAY, G. BUTLER-BROWNE*

---

## EL MÚSCULO

Es natural desplazarse, andar, correr, bailar... Nuestro cuerpo se anima. Nuestro sistema músculoesquelético es el que permite la producción de nuestro movimiento: los músculos se insertan en una parte y otra de las articulaciones óseas para permitir el mantenimiento de las posiciones articulares, o también la rotación de nuestros segmentos corporales en torno a esas mismas articulaciones.

|135|

Cada uno de los músculos de nuestro cuerpo es único. Las características morfológicas y funcionales de un músculo son específicas del mismo. Los músculos en torno a las articulaciones forman los grupos musculares. Así, el vasto lateral y el vasto interno, asociados al vasto medio y al recto anterior (músculos de la región anteroexterna del muslo) forman un grupo muscular: el cuádriceps femoral. Este grupo es flexor de la cadera y extensor de la rodilla. Una contracción isométrica es una contracción que se efectúa sin modificación de la longitud del músculo. Si las articulaciones de la rodilla y de la cadera están fijas, la contracción del cuádriceps será isométrica. Se habla entonces de trabajo estático. Por el contrario, si los músculos se acortan se dirá que la contracción es concéntrica, si se alargan se hablará de contracción o de acción excéntrica. Como la articulación de la cadera es fija, si la flexión de la rodilla disminuye, la contracción del cuádriceps será concéntrica, y si la flexión de la rodilla aumenta, la contracción del cuádriceps será excéntrica: se tendrá entonces un trabajo dinámico.

Por lo tanto, el mantenimiento de una postura es el resultado de un equilibrio entre las acciones de los grupos musculares, de una parte, y de las articulaciones, de otra. Así, el fracaso del mantenimiento de una postura está causado por un desequi-



librio entre los grupos musculares de una o varias articulaciones, que tiene su origen en una debilidad muscular, que podría dar lugar, incluso, a la caída de la persona.

Estas características mecánicas se conocen desde hace tiempo. Son las que han guiado las investigaciones hacia la comprensión actual de los mecanismos moleculares implicados en la contracción muscular.

## El músculo: aspectos moleculares

La mayor parte de los estudios morfológicos y funcionales relativos al músculo humano se han realizado en el vasto lateral. Este último, como todos los músculos estriados asociados al esqueleto, se compone de fibras musculares inervadas por una neurona motriz o motoneurona. Se llama unidad motriz la unidad natural más pequeña de contracción muscular: corresponde a un conjunto de fibras musculares inervadas por la misma motoneurona.

Se distinguen tres tipos de unidades motrices: las unidades motrices “IIx”, que son rápidas y se fatigan; las unidades motrices “IIa”, que son rápidas, pero resistentes a la fatiga, y las unidades motrices “I”, que son lentas y resistentes a la fatiga. Por lo general, las unidades motrices lentas son las más pequeñas. La asociación de las unidades motrices varía según el esfuerzo: en efecto, la producción creciente de fuerza necesita no sólo la agrupación de unidades motrices desde las más pequeñas hasta las más importantes, sino también la aproximación temporal de estas asociaciones.

|136|

En el hombre todas las fibras que componen una unidad motriz tienen características idénticas. Así, existen tres tipos de fibras musculares (I, IIa, IIx), correspondientes a los tres tipos de unidades motrices que acabamos de ver.

Estas fibras musculares son células gigantes que pueden tener varias decenas de centímetros. Poseen varios núcleos, aunque la relación entre el tamaño de la fibra y los núcleos musculares permanece relativamente constante.

La contracción de las fibras musculares corresponde a una formación sucesiva de puentes de actina-miosina (dos proteínas) que dan lugar a sus acortamientos. Cuanto mayor sea el número de puentes de actina-miosina formados más intensa será la fuerza desarrollada por la fibra.

## Asociación de los músculos

La función principal de determinados músculos es el mantenimiento de la postura. Están asociados de modo permanente mientras no cambie la postura y,

por lo tanto, reciben un estímulo muy regular de sus motoneuronas. Otros músculos están implicados principalmente en la producción de movimiento. Éstos sólo serán estimulados por sus motoneuronas cuando sea necesario modificar la posición del músculo.

Del mismo modo, dentro de un mismo músculo, las fibras lentas se asociarán más a menudo que las fibras rápidas, puesto que los movimientos que exigen una fuerza intensa son menos frecuentes en la vida diaria que los movimientos que exigen poca fuerza (umbral de activación más débil para las unidades motrices lentas en comparación con las rápidas).

### Lesión muscular

Nuestros músculos pueden ser dañados, es decir, heridos. Las heridas por elongación o contusión del músculo representan más del 90% de las heridas musculares. Se producen después de haber aplicado una fuerza excesiva al músculo, de donde resulta un estiramiento excesivo.

Estas lesiones se sitúan con más frecuencia en las proximidades de la unión neuromuscular de los músculos superficiales que trabajan sobre dos articulaciones, como el recto anterior del cuádriceps.

|137|

Una lesión leve corresponderá a un desgarro de algunas fibras musculares, que se traducirá en una ligera incomodidad (el típico pinchazo) con poca o ninguna pérdida de fuerza y restricción de movimientos. Una lesión moderada corresponderá a daños más importantes, con disminución de la producción de fuerza. En cuanto a una lesión grave, el desgarro muscular afectará a toda la anchura del músculo o a parte de ella, con la consiguiente pérdida total de la función del músculo.

Por fortuna, el músculo estriado esquelético posee la formidable capacidad de regenerarse. Porque, sin llegar hasta el desgarro grave, el músculo puede quedar también relativamente dañado después de una simple sesión de ejercicio físico. Tampoco los deportistas de alta competición están a salvo de estas microlesiones musculares. Éstas son especialmente frecuentes en las actividades físicas y deportivas que exigen una producción de fuerza máxima o contracciones musculares excéntricas.

Las agujetas (o síndrome DOMS –*Delayed Onset Muscle Soreness*–, dolor muscular retardado), que producen un pico de dolores 48 horas después de un ejercicio, son la traducción sensible de los fenómenos de degeneración y de regeneración que tienen lugar en los músculos dañados.

## EL MÚSCULO A LO LARGO DE LAS EDADES

El envejecimiento del músculo va asociado a una disminución de la fuerza máxima producida. La fuerza máxima, que aumenta hasta la edad de treinta años, disminuye por término medio en el 15% por década a partir de los cincuenta años y en el 30% después de los setenta años. La disminución de la fuerza parece más acusada en los músculos de las piernas que en los músculos de los brazos. La resistencia de las personas mayores también se reduce. Por otra parte, se constata una disminución del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) del 1% por año a partir de los treinta años.

Esta disminución de la fuerza se explica, en parte, por una disminución de la masa muscular (sarcopenia). En efecto, la masa muscular se reduce del 35 al 40% entre los veinte y los ochenta años, o sea en 1,9 kg por década en los hombres y en 1,1 kg por década en las mujeres. Por otra parte, esta disminución de la masa muscular debida a la edad parece afectar preferentemente a la parte inferior del cuerpo. Esta atrofia muscular es resultado, en gran parte, de la pérdida individual de fibras musculares y de la disminución del diámetro de las fibras, estimada en el 1,4% anual después de los cincuenta años. Esta atrofia va acompañada de un aumento de la cantidad de tejidos no contráctiles: grasa intramuscular y tejidos conjuntivos. Por otra parte, la muerte celular no perdona al músculo esquelético. Se observa una disminución del número de fibras musculares: las fibras rápidas, en particular las fibras IIX, parecen más afectadas que las fibras lentas. La comunicación entre las fibras musculares y los vasos sanguíneos se deteriora: hay menos capilares sanguíneos en el músculo, lo que implica una reducción de la aportación de oxígeno; esto explica, en parte, la disminución del VO<sub>2</sub> max. Además, se puede observar una disminución de las capacidades oxidativas musculares, que contribuyen a la disminución del VO<sub>2</sub> max y al aumento de la propensión a la fatiga.

Con los años el músculo también puede ir adquiriendo una fibrosis. Este aumento de la fibrosis no sólo obstaculiza la comunicación entre las fibras musculares y los vasos sanguíneos, sino que hace aumentar también la rigidez del músculo y contribuye de esta forma a la alteración de la función muscular. Por otra parte, la capacidad regenerativa del músculo parece alterarse igualmente con la edad.

El conjunto de estas modificaciones, observadas con motivo del envejecimiento muscular, son el resultado de una combinación de factores intrínsecos (relativos al funcionamiento de la célula muscular) y de factores extrínsecos al

músculo esquelético (tales como las hormonas y la actividad neuromuscular), que nos proponemos abordar ahora con detalle.

## FACTORES INTRÍNSECOS

### Acoplamiento excitación-contracción

La contracción de las células musculares esqueléticas está controlada por la actividad de la célula nerviosa o motoneurona. La llegada de una información nerviosa, o potencial de acción, a la unión entre la neurona y la célula muscular provoca que la célula nerviosa libere una sustancia que tiene la función de neurotransmisor, la acetilcolina. El neurotransmisor va a fijarse en el receptor, localizado en la membrana de la célula muscular, y provoca la formación de una corriente eléctrica en dicha membrana. El acoplamiento excitación-contracción se define como el fenómeno biológico que transforma la orden que llega bajo la forma de información eléctrica en un suceso mecánico: la contracción de la célula muscular. Este fenómeno se hace posible por la presencia, en determinados lugares de la célula, de «cisternas» llenas de calcio, que están adosadas a ella. Estas cisternas poseen sus propias membranas, asociadas a la membrana de la célula mediante dos moléculas de anclaje (una localizada en la membrana de la célula y la otra en la membrana de la cisterna). Estas dos moléculas de anclaje sirven de canales de paso del calcio, cuya abertura es controlada por la corriente eléctrica. Así, las cisternas descargarán su calcio en el interior de la célula muscular cuando los canales se abran por la acción de la corriente. Cuando el calcio se encuentra en gran cantidad en el interior de la célula, provoca varios fenómenos biológicos. El más importante en nuestro caso es la formación de los puentes de actina-miosina que generan la fuerza muscular. El calcio provoca también la expresión de diferentes genes celulares, es decir, la formación de nuevas proteínas implicadas en la contracción muscular.

|139|

En el hombre, la velocidad de contracción, así como la fuerza desarrollada por los músculos, experimentan alteraciones debidas a la edad. Resultados similares se han obtenido en el ratón. Esta pérdida de fuerza podría explicarse por el desacoplamiento excitación-contracción. En efecto, se ha demostrado que el número de «canales de calcio» disminuye con la edad. Por lo tanto, se ha supuesto que, si con una misma corriente eléctrica se abrían menos canales, debería quedar limitada la cantidad de calcio que penetra en la célula y, por lo tanto, implicar una contracción menos intensa. No obstante, experiencias efectuadas en células musculares aisladas moderan esta teoría. Los resultados experimenta-

les obtenidos *in vitro* con fibras musculares de diferentes sujetos en las cuales las cisternas se han dejado inactivas, ponen de manifiesto una caída de la fuerza desarrollada en las fibras de las personas mayores en relación con la fuerza de los individuos jóvenes. Esto indicaría que el desacoplamiento excitación-contracción no es el factor limitador en la pérdida de fuerza desarrollada con la edad. Parecen ser más determinantes el número y la fuerza de los puentes de actina-miosina.

Pero queda por aclarar la cuestión de saber si la alteración del control nervioso de la expresión de los genes musculares, como la miosina o la actina, depende también de la cantidad de calcio liberado por las cisternas.

En conclusión, el desacoplamiento excitación-contracción debido a la disminución del número de canales de calcio en las membranas de las cisternas de calcio no es la causa directa de la pérdida de fuerza muscular experimentada por las personas mayores. Pero no se excluye que esta disminución pueda modificar la expresión de los genes que codifican, por ejemplo, la miosina, lo que provocaría una modificación de los puentes de actina-miosina. La relación de causa a efecto debería determinarse en los años venideros. Por lo tanto, es permisible pensar que la actividad física pueda mantener el número de receptores funcionales y, en consecuencia, mantenga la expresión suficiente de los genes musculares, lo que permitiría conservar un nivel de producción de fuerza notable.

|140|

### Mitocondria, estrés oxidativo y envejecimiento

Las mitocondrias son estructuras de la célula que producen la energía vital para las células. Además, participan en la cascada de sucesos de señalización celular que conducen a la muerte de las células por apoptosis. Estos organitos presentan la particularidad de poseer su molécula de ADN propia y, por lo tanto, tienen la capacidad de multiplicarse. Para hacerlo, el ADN mitocondrial se duplica y permite la síntesis de las proteínas que compondrán las nuevas mitocondrias. Ahora bien, la biogénesis de las mitocondrias necesita importar proteínas codificadas por el ADN del núcleo de la célula. El número de mitocondrias varía en función del tipo de fibra muscular. Las fibras de tipo I son las que más mitocondrias poseen, a continuación vienen las fibras de tipo IIa y, por último, las fibras IIx. Como complemento de esta heterogeneidad del número de mitocondrias en las células musculares es interesante subrayar que la actividad física practicada de manera regular aumenta el número de mitocondrias en las células.

Ya hemos visto antes que los principales efectos de la edad sobre el músculo esquelético son la sarcopenia y la muerte celular. Estos dos sucesos podrían estar asociados a la disfunción de las mitocondrias. En efecto, estas estructuras responsables de la respiración celular pueden formar, en determinados casos, moléculas tóxicas para las células. Normalmente, estas moléculas son desintoxicadas por mecanismos celulares especializados. Sin embargo, puede ocurrir que algunas de estas moléculas tóxicas eludan los sistemas de desintoxicación y lleguen a fijarse en el ADN mitocondrial, provocando mutaciones puntuales de esta molécula. Estas mutaciones provocan un círculo vicioso en el que la secuencia de los sucesos es la siguiente: formación de moléculas químicamente inestables, producción de mutaciones en la ADN, formación de enzimas mutadas, alteración de la actividad respiratoria de las mitocondrias y, en consecuencia, acumulación de otras moléculas inestables (y, por lo tanto, de otras mutaciones) o bien muerte celular por apoptosis. Esta secuencia es un proceso de larga duración.

Por interesante que sea esta teoría, tiene muchos detractores. Deja en el aire muchas cuestiones. Es innegable que las células acumulan mutaciones con la edad, pero no todas las mutaciones provocan modificaciones de la actividad de las mitocondrias. Además, las modificaciones producidas no son siempre nefastas para las células. Podemos añadir a este argumento que las mutaciones causantes de la muerte celular desaparecen de hecho y que las células musculares reformadas por las células satélites no poseen ya estas mutaciones.

|141|

Lo que nos lleva a debatir el interés del ejercicio regular en relación con la evolución de las mitocondrias en las células musculares de las personas de edad avanzada. Las primeras experiencias efectuadas en pacientes afectados por patologías del tipo de miopatías mitocondriales son alentadoras. Si bien ya se reconoce que, en general, la actividad física mejora las capacidades de resistencia de las personas sanas, parece ocurrir lo mismo en estos pacientes miópatas. La hipótesis actual de trabajo de los investigadores es saber si el ejercicio, al permitir la renovación de las mitocondrias o también el reforzamiento de las fibras musculares existentes por las células satélites, disminuye la probabilidad de mutaciones del ADN mitocondrial.

### Células satélites y telómeros

En el músculo existe una población celular especialmente interesante. En el borde de las fibras musculares se encuentran las células satélites. Estas células

permanecen en un estado de quiescencia. Como el estado de quiescencia de las células satélites es el resultado de un equilibrio delicado entre la actividad eléctrica, los factores de crecimiento y la composición de la matriz extracelular, un desequilibrio del entorno desencadena la activación y la proliferación de las células satélites. En efecto, después de una herida o después de un trabajo muscular no habitual las células satélites se despiertan.

Cuando sobreviene una lesión muscular, las células satélites se activan rápidamente, proliferan y luego se fusionan, bien con las fibras dañadas para repararlas, bien entre ellas para dar lugar a nuevas fibras. Una parte de las células satélites activadas no se diferencian y renuevan las existencias de células quiescentes. Las células satélites están implicadas en el mantenimiento de la relación entre el tamaño de la fibra y los núcleos musculares. Al nacer, la proporción de células satélites se estima en el 15% del conjunto de los núcleos musculares, a la edad de dos años es del 6 al 10% y luego asciende al 4% en el adulto. La relación entre las células satélites y los núcleos musculares cae al 1,5% en personas mayores de setenta y cinco años.

|142|

Por lo tanto, la disminución del número de células satélites con la edad podría ser uno de los factores que permiten explicar la pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento y la alteración de la capacidad regenerativa.

La modificación de la capacidad de proliferar o de fusionarse de las células satélites que sobreviene con la edad podría ser otro factor que limitase la acción de reparación de estas células y de mantenimiento de la masa muscular en el transcurso del envejecimiento. En efecto, la capacidad proliferativa (o número máximo de divisiones efectuadas) descansa principalmente en un determinismo genético que señala a la célula cuándo se ha alcanzado el límite de proliferación. Existe, pues, un “reloj” molecular capaz de contabilizar el número de divisiones. Uno de los soportes de este reloj mitótico es el acortamiento de los telómeros observado en cada división. Los telómeros son estructuras esenciales para la estabilidad de los cromosomas, situadas en las extremidades de éstos últimos. Sin embargo, es preciso constatar que la longitud de los telómeros de ADN de las células satélites procedentes de adultos jóvenes (de 20 a 28 años) y la de los telómeros procedentes de células de adultos de edad avanzada (de 58 a 83 años) no presentan ninguna diferencia.

Como la capacidad de proliferar y la capacidad de fusionarse de las células satélites procedentes de biopsias de pacientes mayores sólo son levemente inferiores a las de las células procedentes de pacientes adultos, estos únicos factores



no bastan para explicar la disminución de la masa muscular y de la capacidad regenerativa con la edad.

De aquí surge otra hipótesis, que se apoya en un defecto de activación de las células satélites, debido a un cambio de su entorno y provocado por cambios asociados al envejecimiento del organismo, como la modificación del estatus hormonal y la disminución de determinados factores locales, o por cambios de la actividad neuromuscular.

## FACTORES EXTRÍNSECOS

### Hormonas y factores de crecimiento

El cuerpo humano es un conjunto de tejidos que posee actividades diferentes coordinadas en el tiempo, de manera que el organismo pueda alimentarse, reproducirse y reaccionar ante las modificaciones de su entorno. Los dos principales coordinadores son los sistemas nervioso y endocrino.

El sistema endocrino comprende todas las hormonas (moléculas de señalización), así como los órganos que las secretan. El envejecimiento, y más en especial el envejecimiento muscular, se pone en relación con una alteración de la secreción de determinadas hormonas. Las más conocidas son las hormonas sexuales, la dihidroepiandrosterona (DHEA), la hormona del crecimiento y la *insuline-like growth factor*<sup>1</sup> (IGF1). En la mujer, se observa que los efectos del envejecimiento se intensifican a la edad de la menopausia, cuando las células ováricas dejan de secretar progesterona. En el hombre, el índice de testosterona sanguínea disminuye en el 50% entre los 20 y 80 años, junto con una caída del 80% del pico de hormona del crecimiento nocturna. Algunas experiencias han puesto de manifiesto una correlación entre la pérdida de masa muscular, la pérdida de fuerza muscular y la disminución del índice de hormonas sexuales.

|143|

Como ya hemos señalado, la pérdida de masa muscular parece más acusada en los músculos de los miembros inferiores. Este fenómeno podría encontrar explicación en que los músculos de la parte superior del cuerpo poseen más receptores de testosterona que los de la parte inferior del cuerpo. Los tratamientos sustitutivos reducen estas alteraciones musculares.

Resultados similares se han obtenido con la hormona del crecimiento. En la actualidad, la molécula que parece ser más importante en el mecanismo del

---

<sup>1</sup>Factor de crecimiento semejante a la insulina [N. del T.].



envejecimiento muscular es la IGF1. Este factor es secretado por diferentes tipos celulares, como las células del hígado, los músculos esqueléticos y las células cardíacas. Cuando se le hace expresarse con exceso por manipulación genética en el ratón, provoca el aumento del 15% de la masa muscular en el adulto joven y el mantenimiento de la masa muscular en el adulto de edad avanzada.

## Actividad neuromuscular

### *Inervación*

Las fibras musculares están bajo el control de motoneuronas que presentan características morfológicas y eléctricas diferentes. En la actualidad, sabemos que la relación entre la motoneurona y la célula muscular es bastante más íntima que el simple suceso de excitación-contracción. La actividad de la motoneurona permite formar y mantener la composición bioquímica de la célula muscular. Últimamente se ha demostrado también que estas dos células se comunican mediante moléculas de señalización del tipo de los factores del crecimiento. Por motivos que no comprendemos bien todavía, el músculo esquelético experimenta una modificación de su inervación con la edad. Las unidades motrices rápidas desaparecen para ser sustituidas, o no, por unidades motrices lentas. En los músculos de las personas mayores observamos entonces un cambio de la composición del tipo de fibras hacia una mayoría lenta. Por lo tanto, los procesos de sarcopenia y de pérdida de fuerza desarrollada observados en los músculos de las personas mayores podrían deberse a una alteración de la inervación del músculo esquelético. Este fenómeno produciría el desacoplamiento de la excitación-contracción del que ya hemos hablado, lo que, a su vez, modificaría la expresión de los genes musculares.

|144|

Además, se modificaría la comunicación por molécula de señalización. En efecto, podría modificarse la secreción del IGF1 por las células musculares, lo que produciría el círculo vicioso del envejecimiento de los músculos esqueléticos. El IGF1 no es el único factor secretado por las células musculares que permiten el mantenimiento de las motoneuronas; en la actualidad se estudia el efecto de otras moléculas, como las neurotrofinas o bien la IGF2. A estas moléculas conocidas quizás vengan a añadirse, en los próximos años, otros factores de crecimiento, lo que permitiría desarrollar, en un futuro más o menos próximo, terapias eficaces contra el envejecimiento.

### *Aumento y disminución de la actividad muscular*

El entrenamiento físico es eficaz en la persona de edad avanzada. El músculo es todavía capaz de adaptarse a la demanda funcional. Los efectos del entrenamiento en fuerza se caracterizan por un aumento de la producción de fuerza y por una hipertrofia muscular. El entrenamiento en resistencia mejora los rendimientos musculares y el VO<sub>2</sub> max. La capacidad de defensa antioxidante y el poder oxidativo de las mitocondrias también aumentan.

Un entrenamiento en fuerza (tres veces por semana durante diez años) permite mantener la fuerza máxima isométrica en sujetos de sesenta y ocho años al mismo nivel que la de un joven sedentario. La mejora de la producción de fuerza después de un entrenamiento es posible, incluso, en los sujetos de más de 80 años. El porcentaje de ganancia de fuerza obtenido es similar en los sujetos de una sesentena de años que en los adultos jóvenes.

Como el nivel de actividad disminuye con la edad, hay que distinguir los cambios específicos de una reducción de actividad de los que se deben al envejecimiento. Se han efectuado estudios en modelos de disminución de la actividad muscular, como la estancia prolongada en la cama, la inmovilización o, incluso, la microgravedad. Los resultados ponen de manifiesto una atrofia muscular, una disminución del tamaño de las fibras musculares, de la producción de fuerza y de la capacidad de trabajo muscular, así como una alteración de la coordinación locomotriz. Estos efectos parecen similares a los observados en el envejecimiento.

Por lo tanto, el músculo esquelético es el órgano que nos permite mantener posiciones y desplazarnos. Con la edad, estos órganos son acechados por la atrofia, que conduce a una disminución drástica de sus capacidades.

Todavía se conocen mal los mecanismos que permiten explicar el envejecimiento muscular. Los resultados actuales no nos autorizan a precisar el papel exacto de los factores intrínsecos en el proceso de envejecimiento. Por el contrario, parecería que la alteración de determinados factores extrínsecos, como la secreción de ciertas hormonas y la actividad neuromuscular, fueran los que producen el fenómeno. En el estado actual de nuestros conocimientos el tratamiento hormonal sigue siendo prematuro; sin embargo, el mantenimiento de una actividad neuromuscular regular podría retardar los efectos del envejecimiento muscular. Pero es importante tener en cuenta las capacidades individuales de cada uno, así como los eventuales estados patológicos, antes de establecer los programas de ejercicios y de actividades físicas.

Nuestro modo de vida nos hace cada vez menos activos. Con el fin de conservar su independencia al envejecer, sería juicioso estimular el ejercicio y la actividad física en nuestros contemporáneos.

## BIBLIOGRAFÍA

- JACQUEMIN, V.; FURLING, D.; MOULY, V.; BUTLER-BROWNE, G.: "L'IGF-1, facteur clé du vieillissement musculaire?", *Revue de Gériatrie*, 28:571-580, 2003.
- LePAGE, C.; RIOU, B.; BESSE, S.: "Vieillesse et muscle squelettique: effet de l'exercice physique", *Age et Nutrition*, vol. 13 (partie 3): 162-177, Eds Hervas.
- RENAULT, V.; THORNELL, L. E.; ERIKSSON, P. O.; BUTLER-BROWNE, G.; MOULY, V.; THORNE, L. E.: "Regenerative potential of human skeletal muscle during aging", *Aging Cell*, 1(2): 132-139, 2002.

## INTRODUCCIÓN

El aumento constante de la esperanza de vida y el envejecimiento global de la población dan un nuevo interés a la presbiacusia. Esta patología se describió por primera vez en el siglo XIX, concretamente en 1891, por Zwaerdmaker. La presbiacusia se define como una alteración de la función auditiva asociada al envejecimiento. La presbiacusia no es una degradación ineludible de la función auditiva presente en todos los individuos a partir de una edad determinada. En efecto, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que los rendimientos auditivos de determinadas personas de una edad muy avanzada son notables, tanto en el plano de los umbrales auditivos como en el de la discriminación acústica, mientras que otros experimentan una degradación precoz de la audición susceptible de conducirlos a un aislamiento social más o menos pronunciado. Es verosímil que esta desigualdad resulte no sólo de factores genéticos todavía incompletamente elucidados, sino también de factores agravantes asociados al entorno, como el traumatismo sonoro crónico o la toma de medicamentos ototóxicos, es decir, tóxicos para las células del oído interno. Además, es esencial subrayar de entrada que la disminución de los rendimientos auditivos de la persona mayor no está sólo asociada a una degradación del órgano sensorial periférico (la cóclea), sino también a la senescencia de las vías auditivas y al descenso de las facultades intelectuales, que disminuyen las capacidades de decodificación de la información acústica y explican, en gran parte, la discordancia que se observa entre los umbrales audiométricos y las dificultades de comunicación. Esta última observación subraya la importancia del tratamiento precoz y global de la discapacidad auditiva y explica el fracaso de las prótesis en la persona de edad avanzada cuyas facultades intelectuales están muy degradadas.

## MODIFICACIONES DEL OÍDO INTERNO DURANTE EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento afecta poco a las estructuras del oído externo y del oído medio. Las estructuras del oído interno son el objeto de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la sordera del tipo “presbiacúsico” (Figura 1).

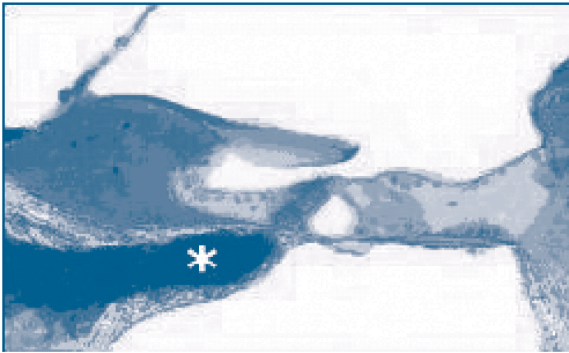
En función de la degradación predominante en uno u otro de los tipos celulares del oído interno, se distingue la presbiacusia sensorial, la presbiacusia neuronal, la presbiacusia metabólica y la presbiacusia mecánica.

Figura 2:

### ESTRUCTURA DEL OÍDO INTERNO Y AUDIOGRAMA VOCAL

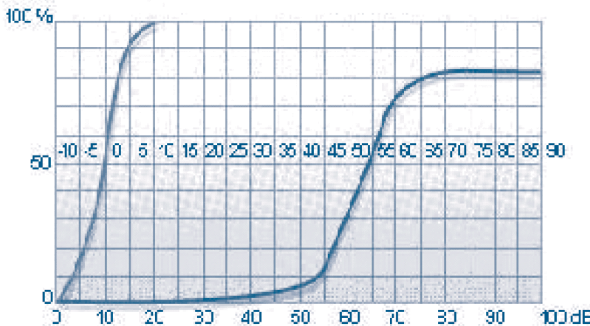
La presbiacusia sensorial. Las células ciliadas externas han desaparecido prácticamente, mientras que las células ciliadas internas persisten. En este caso, la inteligibilidad de la palabra persiste, pero el umbral auditivo se eleva.

#### Pérdida de las células ciliadas externas, sordera y prótesis



La lesión sólo afecta a las Células Ciliadas Externas mientras que las Células Ciliadas Internas están intactas, así como las fibras auditivas (asterisco de la izquierda): sordera de 50 a 60 dB y discriminación frecuentemente muy alterada

#### Audiograma vocal



La inteligibilidad del lenguaje es nula por debajo de 50 dB, y muy imperfecta incluso a 80 dB (nunca alcanza el 100%).

N.B. Una prótesis audiométrica remedia a la perfección la pérdida en dB, pero suele ser muy imperfecta para corregir la pérdida de frecuencias.

Presbiacusia sensorial

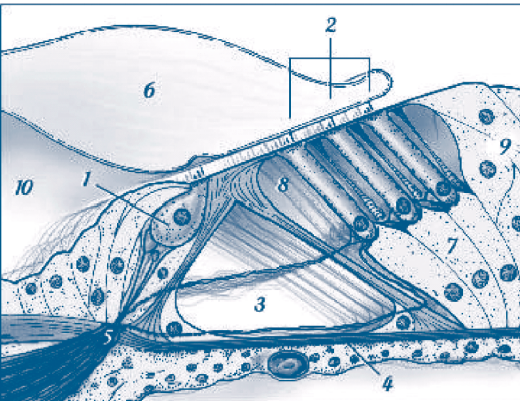
La célula ciliada permite la transducción (acción de transformación de una energía en otra) de la onda sonora en una señal bioeléctrica que se transmite al sistema nervioso central a través de las neuronas auditivas del ganglio espiral. Existen dos tipos de células ciliadas repartidas en fila en la cóclea: una fila de células ciliadas internas y tres filas de células ciliadas externas. La mecanotransducción tiene lugar, en realidad, en las células ciliadas internas. Las células ciliadas externas desempeñan un papel importante en las funciones de amplificador coclear, de selector de frecuencias y, probablemente, de audición en el ruido. La presbiacusia sensorial se caracteriza por una pérdida de las células ciliadas en la parte basal de la cóclea (Figura 2).

Figura 2:

EL ÓRGANO DE CORTI

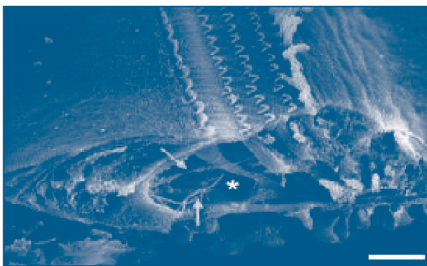
El órgano de Corti, denominado así porque Alfonso Corti fue uno de los primeros anatomistas que hizo una descripción detallada del mismo, es el órgano sensorionervioso de la cóclea. Se compone de las células sensoriales o células ciliadas, de las fibras nerviosas conectadas a ellas y de las estructuras anexas o de apoyo.

Sección esquemática



- 1-Célula ciliada interna (CCI)
- 2-Células ciliadas externas (CCE)
- 3-Túnel de Corti
- 4-Membrana basilar
- 5-Habenua perforata
- 6-Membrana tectorial
- 7-Células de Deiters
- 8-Espacios de Nuel
- 9-Células de Hensen
- 10-Surco espiral interno

Vista en microscopía electrónica de barrido (MEB)



scala 20 µm

Vista del órgano de Corti en microscopía de barrido y criofractura que ilustra la fila de células ciliadas interna y las tres filas de células ciliadas externas. Las células ciliadas traducen el sonido en un señal bioeléctrica que es transmitida al sistema nervioso central por las neuronas auditivas, cuyas prolongaciones están indicadas por \*.

(Fuente: [www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition](http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition).)

Esta alteración del órgano de Corti suele comenzar en la edad madura y, al principio, sólo afecta a las frecuencias elevadas (sonido agudo) y respeta las frecuencias denominadas de conversación (de 500 a 3.000 Hz). Los pacientes no tienen entonces ningún inconveniente social. El audiograma (reconocimiento que permite medir la agudeza auditiva) de este tipo de presbiacusia se caracteriza por una caída abrupta de la curva liminar tonal (en el umbral de la percepción) en la zona de frecuencias elevadas. Cuando la patología evoluciona, el déficit auditivo progresa e invade progresivamente las frecuencias que corresponden a los sonidos que son emitidos por el hombre en una conversación. Además, se observa entonces una degeneración neuronal secundaria en el ganglio espiral debida a la disminución de la influencia trófica generada normalmente por el órgano de Corti.

### Presbiacusia neuronal

|150|

La señal bioeléctrica (despolarización-liberación de neurotransmisor) generada en la sinapsis entre la célula ciliada y la neurona auditiva primaria produce una modificación de la frecuencia de los potenciales de acción de las neuronas a lo largo del nervio auditivo. La presbiacusia neuronal se caracteriza por la pérdida de estas neuronas del ganglio espiral. Para considerar que existe presbiacusia neuronal el criterio es una pérdida de, al menos, el 50% de las neuronas del ganglio espiral, o sea de unas 17.000 neuronas de las 34.000 con las que cuenta un oído. A partir de este umbral, se observará un déficit auditivo en el audiograma, pero antes de alcanzarse este umbral límite del 50% podrían observarse otros trastornos más sutiles, como una perturbación de la audición en el ruido. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de la muerte de estas neuronas auditivas permanecen por ahora en el misterio. El déficit de liberación de factores del crecimiento en el oído interno por el objeto periférico (el órgano de Corti) o por el objeto central (el núcleo coclear en el tronco cerebral) es una hipótesis seductora, puesto que permite extraer una perspectiva terapéutica consistente en la administración de estas sustancias en el oído interno.

### Presbiacusia metabólica

La presbiacusia metabólica se caracteriza por una atrofia de la estría vascular (estructura responsable de la secreción de la endolinfa). La estría vascular representa un papel de regulador del volumen y de la composición de los líquidos del oído interno, en particular de la endolinfa. Toda degeneración de este órgano va acompañada de una modificación de la composición iónica de la endolinfa, que se traduce en una modificación del potencial eléctrico endolinfático y, probable-



mente, de la secreción proteica. Según Pauler, las zonas de atrofia de la estría vascular predominan en la mitad apical de la cóclea y están diseminadas en la vuelta media y en la basal. La audiometría revela una degradación global de la audición que se explica por la disminución del potencial endolinfático que produce una disfunción de las células ciliadas en toda la longitud del órgano de Corti. El carácter genético de la afección está apoyado por la historia familiar de la presbiacusia metabólica.

### Presbiacusia mecánica

Caracterizada por una disminución de los movimientos de la membrana basilar que soporta el órgano de Corti, la presbiacusia mecánica resulta de una pérdida de elasticidad de la membrana basilar y del ligamento espiral. La hipótesis de esta falta de elasticidad de la membrana basilar se fundamenta en la observación de calcificación y de depósito de proteínas en ésta última, mientras que alguna de las estructuras neurosensoriales (células ciliadas y neuronas auditivas) o estriadas está intacta. La pérdida auditiva progresa con lentitud y presenta una curva audiométrica descendente, es decir, que afecta de modo predominante a las altas frecuencias, lo que corresponde a una degeneración de proteínas y a depósitos de calcio más acusados en la vuelta basal de la cóclea (que son responsables de la percepción de los sonidos agudos).

|151|

### MECANISMOS ETIOLÓGICOS

Como para el conjunto del organismo, la senescencia del oído es un fenómeno inevitable. Sin embargo, la pérdida de la función auditiva no implica por fuerza, ni siquiera en el individuo de edad muy avanzada, un déficit auditivo socialmente discapacitante. La presbiacusia es una patología compleja en la cual intervienen el ámbito familiar, factores de fragilización adquiridos y causas de agravación que casi siempre son ambientales. La base genética de la presbiacusia es todavía poco conocida. En determinados casos, la presbiacusia se considera como una sordera familiar de manifestación retardada en la que la involución del oído interno es consecuencia de una degeneración de origen familiar y del efecto nocivo de factores del entorno, como el traumatismo sonoro o la toma de alguna sustancia ototóxica.

Los primeros estudios de familias que presentan una hipersensibilidad a los aminoglucósidos (antibióticos del tipo de la gentamicina) han demostrado la existencia de una predisposición familiar de origen genético modulada por fac-



tores del entorno. En estas familias la mutación de un gen que codifica una proteína concreta permite la fijación de la molécula de aminoglucósido en el ribosoma, una partícula del citoplasma que interviene en la síntesis de las proteínas. Esta fijación bloquea la actividad metabólica de la célula ciliada, que muere. Así pues, este ejemplo ilustra la complejidad de estas sorderas degenerativas y de la imbricación del “yo” con el entorno. Además de los traumatismos sonoros y los medicamentos ototóxicos, otras situaciones patológicas, como las disfunciones metabólicas, pueden agravar o fragilizar el oído interno. En el paciente diabético se observa con frecuencia una alteración de la audición que afecta a las frecuencias altas. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de este déficit auditivo son dobles: la microangiopatía y la neuropatía, es decir, el daño de los pequeños vasos y el de los nervios del oído interno. Una proliferación de las células endoteliales, una acumulación de material en el interior y un engrosamiento de la membrana basal de los vasos caracterizan la microangiopatía que sobreviene en los vasos de la estría vascular y altera la función de ésta última. El nervio auditivo se desmieliniza (pierde la funda protectora) y las neuronas auditivas se atrofian en el ganglio espiral. Estos daños son responsables de las disfunciones del oído interno. También es conveniente resaltar la correlación entre sordera y dislipemia (anomalía de las grasas de la sangre). En los pacientes que presentan una hipercolesterolemia o una hiperlipemia, el daño del oído interno es más marcado que en la población normal.

## CLÍNICA

### Síntomas

La presbiacusia se caracteriza por una sordera lentamente progresiva que aparece de manera insidiosa. En la práctica, suelen ser los allegados de la persona con discapacidad auditiva quienes le aconsejan la consulta. Se pueden identificar tres fases clínicas: una fase infraclínica en la que únicamente la audiometría (medición de la audición) indica patología anormal, una fase de incidencia social en la que el déficit auditivo es superior a 30 db para la frecuencia de 2.000 Hz y una fase de aislamiento social. Las funciones más sofisticadas de la audición son las primeras en alterarse. Entre éstas, distinguiremos, en especial, la audición en el ruido. Los acúfenos (silbidos) se señalan en el 37 % de los casos de presbiacusia. Por fortuna, son intermitentes en más de la mitad de los casos. Los vértigos no suelen pertenecer al cuadro de la presbiacusia. Por lo general, se trata de trastornos del equilibrio y de la dinámica de desplazamiento de la persona mayor, asociados a una senescencia del control de estas funciones por el sistema nervioso central.

## Reconocimientos complementarios

Trataremos, en esencia, de la audiometría tonal y de la audiometría vocal en la exploración del paciente presbiacúsico.

### ■ La audiometría tonal

La audiometría tonal es la medición del umbral auditivo mínimo, frecuencia por frecuencia (entre 250 y 8.000 Hz). En la persona de edad avanzada, la medición es menos precisa que en el sujeto joven a causa de las dudas y de la lentitud de las respuestas, asociadas a la disminución de las facultades intelectuales. La curva audiométrica tonal pone de manifiesto clásicamente una sordera de percepción pura más notable para las frecuencias elevadas (sonidos agudos) que para las frecuencias bajas (sonidos graves). La forma de la curva, más o menos horizontal, informa de una presbiacusia metabólica, mientras que una curva descendente es característica de una presbiacusia sensorial o neuronal. La presbiacusia evoluciona de manera progresiva y constante. La pérdida auditiva media es de 5 a 6 db por década a partir de los 55 años de edad. Esta pérdida es más notable para las frecuencias agudas (4.000-8.000 Hz).

### ■ La audiometría vocal

La audiometría vocal es un reconocimiento esencial e ineludible en la exploración de un paciente afectado de presbiacusia. Es la prueba que mejor permite detectar la discapacidad social del presbiacúsico. La prueba que se realiza con más frecuencia es el test fonético de Lafon, que contabiliza los errores de reconocimiento fonético de palabras compuestas de dos sílabas. A tal efecto, se emiten listas de 10 palabras a intensidades variables. El número de palabras repetidas correctamente se registra para cada una de las intensidades de emisión. Las alteraciones en audiometría vocal se observan desde los 50 años de edad y se aceleran con rapidez a partir de los 70 años. Una inteligibilidad más baja de la correspondiente a la audiometría tonal habla a favor de una presbiacusia de tipo neuronal. La audiometría vocal en el ruido, no realizada con casco, sino en una habitación insonorizada (o bien en campo abierto), es una de las mejores técnicas para detectar una presbiacusia incipiente.

|153|

## TRATAMIENTO

La falta de estudio longitudinal del tratamiento de pacientes presbiacúsicos no permite deducir qué medicamentos son susceptibles de restaurar la función auditiva o de poner coto a su progresión. Además, es evidente que debe

emprenderse la corrección medicamentosa de trastornos funcionales metabólicos (dislipemia, diabetes). La etiología multifactorial de la presbiacusia impone que se adopten medidas preventivas frente a las agresiones potenciales del oído interno por factores del entorno. Por lo tanto, se recomendará inmediatamente al paciente que evite los traumatismos sonoros y la toma de medicamentos que sean tóxicos para el oído.

En ausencia de tratamiento susceptible de restaurar la función auditiva o de impedir la degradación a lo largo del tiempo, la prótesis es el único medio de evitar la retirada social de las personas mayores afectadas de presbiacusia. Esta prótesis debe ser precoz con el fin de habituar al paciente a nuevas sensaciones sonoras antes de que la función auditiva se haya degradado demasiado. La persona de edad avanzada debe acostumbrarse a llevar puesta su prótesis durante más tiempo cada vez. El estado general y el grado de senescencia influyen considerablemente en la eficacia de la prótesis para un paciente determinado. Las indicaciones de prescripción de una prótesis auditiva están en función de la incomodidad y de la demanda del paciente y de sus familiares. La prótesis puede proponerse cuando la pérdida media para las frecuencias de 500-1.000-2.000 Hz sea superior a 35 db o tan pronto como se constate una alteración de la audiometría vocal. El audioprotesista adapta el tipo de prótesis y su ajuste al tipo de sordera y a la edad de la persona. Señalemos que, si las prótesis denominadas «invisibles» (intracanales) presentan ventajas estéticas indudables, pueden ser difícilmente manipulables por la persona de edad avanzada a causa de la disminución de su destreza. Además, siempre que sea posible, se propondrá una prótesis bilateral o estereofónica, que permite reproducir mejor el mundo sonoro exterior. La atención a la persona presbiacúsica equipada con una prótesis por el médico generalista, el otorrinolaringólogo, el audioprotesista y, en especial, la familia, garantiza el éxito de la adaptación protética y de la integración social de la persona de edad avanzada.

|154|

Para los pacientes que han perdido totalmente el reconocimiento de las palabras, es decir, afectados por una pérdida de la inteligibilidad de la palabra, los implantes cocleares constituyen una solución muy eficaz para restablecer la función auditiva. Se trata de las prótesis electrónicas, previstas para estimular directamente las neuronas del ganglio espiral en la cóclea. Este concepto de estimulación eléctrica de las neuronas se basa en la observación de que en los individuos afectados por sordera grave o profunda todavía persisten alrededor del 10% de las neuronas en el oído interno. Los implantes cocleares consisten en un electrodo colocado quirúrgicamente en el oído interno. Este electrodo se conec-

ta a un sistema de inducción colocado bajo la piel al nivel del mastoides. El sonido es convertido por un micrófono en una señal eléctrica analógica y transmitido al procesador externo, donde la amplitud de la señal modula una onda de transferencia de 16 kHz. Esta señal modulada excita la bobina del transmisor y activa, por transferencia electromagnética a través de la piel, el receptor interno del implante. Éste convierte la señal en una corriente eléctrica que es conducida al electrodo coclear.



En oftalmología, como en cualquier otra disciplina médica, es preciso distinguir los fenómenos debidos a la senescencia de la verdadera patología médica. La senescencia del ojo va de la mano con los fenómenos de envejecimiento de los demás órganos y es un fenómeno universal todavía mal aclarado. Se han emitido varias hipótesis, como el daño celular por el exceso de radicales libres, el papel de los depósitos de degradación celular, las modificaciones de las proteínas con la edad o la modificación de las reacciones inmunológicas, sin olvidar, por descontado, los factores genéticos.

|157|

Las diferentes partes del ojo y de las vías ópticas se ven influidas por estos fenómenos de senescencia y éstos determinarán, a su vez, las funciones visuales. Sin embargo, los límites entre el envejecimiento normal y la patología no siempre están definidos con claridad.

## ASPECTOS MORFOLÓGICOS

### Los párpados

La atrofia del tejido subcutáneo provoca un exceso de piel. Aparecen arrugas y pliegues cutáneos. Los músculos y los ligamentos palpebrales se relajan. Esta relajación, junto con la atonía de la piel y la absorción de la grasa orbicular, provoca la posición anormal de los párpados, frecuente en las personas mayores (ectropión o entropión senil). El ectropión se define por una inversión del borde libre del párpado que pierde el contacto con el globo ocular. Esto impide el derrame normal de las lágrimas. El ectropión expone la conjuntiva palpebral, que se deseca. En los casos graves, la desecación va acompañada de queratinización (fibrosa) de la conjuntiva y del engrosamiento del tarso, es decir, del

borde libre del párpado. En caso de entropión, el borde libre bascula hacia dentro y provoca una irritación debida al frotamiento de las pestañas sobre la córnea. El desplazamiento hacia la base de la grasa orbicular que distiende el septo sin romperlo, provoca, a su vez, las «bolsas bajo los ojos».

La ptosis senil se debe probablemente a una dehiscencia de la aponeurosis (envoltura) del músculo elevador del párpado.

## CÓRNEA

### *Recuerdo anatómico y funcional*

La córnea es la parte anterior transparente del ojo. Forma un segmento de esfera de un diámetro medio de 11 a 12 mm y de un espesor medio de 0,5 mm en el centro. La córnea desempeña un papel importante en la transmisión de los rayos luminosos hacia la retina. Forma también una barrera contra los traumatismos y las infecciones. Su composición comprende cinco estratos diferentes: el epitelio, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio. El epitelio corneano está constituido por cinco a seis capas de células que tienen una importante actividad mitótica y que, por lo tanto, se renuevan rápidamente. Las células más superficiales, al contrario que las células epiteliales de la piel, no están queratinizadas, lo que cobra toda su importancia para la transparencia de la córnea. Estas células superficiales son aplanadas y se descaman. Son sustituidas por células más profundas, en una formación estructural muy coherente gracias a la presencia de numerosos enlaces intercelulares. Esta estructura epitelial corneal constituye así una barrera importante que impide la penetración de las bacterias en los estratos más profundos de la córnea. El epitelio descansa en una membrana densa, la membrana de Bowman, procedente de las capas superficiales del estroma corneal. Esta membrana forma así un nuevo obstáculo para detener, esta vez, pequeños cuerpos extraños que lleguen al ojo.

El estroma comprende la parte más importante de la córnea. Está formado por finas láminas de colágeno (proteína fibrosa constitutiva del tejido conjuntivo) cuya orientación es paralela a la superficie de la córnea. La distribución regular de estas láminas, su diámetro constante y la pobreza celular del estroma son importantes para determinar las cualidades ópticas de la córnea.

La cara posterior del estroma está recubierta por una segunda membrana resistente, la membrana de Descemet.

El estrato más interno de la córnea es el endotelio, capa monocelular que, gracias a una bomba molecular, mantiene una hidratación constante de la córnea, esencial para una buena transparencia.

### *El envejecimiento de la córnea*

El gerontoxon, o arco lipídico senil, es la manifestación ocular más frecuente y la más manifiesta de la edad avanzada. Es una fina banda opaca, blanquecina o grisácea, situada en el límite de la córnea y paralela al limbo. Está separada de éste por un tramo de córnea clara. El gerontoxon es en general estrecho y no toca nunca el área pupilar. Así pues, no interfiere en la visión.

La línea de Hudson-Stähli está situada en el epitelio corneal, en la unión del tercio inferior y de los dos tercios superiores de la córnea. Está formada por depósitos de hierro en las células epiteliales. Una línea de Hudson-Stähli suele estar presente en la mayoría de las personas mayores de más de 50 años.

El cerco blanco límbico de Vogt es una opacidad blanca en forma de arco, situada del lado nasal y temporal de la córnea, igualmente cerca del limbo. Está limitado al área de abertura de los párpados y es simétrico. Se observa en el 60% de los casos después de los 40 años de edad. Tampoco ejerce ninguna influencia en la visión. Se trata de modificaciones de la membrana de Bowman vinculadas a la edad.

La distrofia senil del endotelio es la consecuencia de una pérdida progresiva de células endoteliales. La transparencia de la córnea depende, entre otras cosas, de una hidratación constante del estroma corneal. El endotelio representa aquí un papel primordial de bomba. Al nacer, el endotelio posee unas 3.000 células por mm<sup>2</sup>. Las células están distribuidas de manera uniforme por la superficie posterior de la membrana de Descemet. Con la edad, el número de células disminuye de forma bastante abrupta entre las edades de tres a 25 años y de modo más gradual después de los 25 años de edad. La disminución de la población endotelial va acompañada de modificaciones del tamaño de las células. Determinadas células endoteliales no cambian, mientras que otras se agrandan. Si se traspasa un umbral crítico, al que puede llegarse por cirugía en el segmento anterior, el endotelio corneal no consigue ya garantizar su papel de bomba y se produce el edema corneal.

Incluso en ausencia de edema corneal, la córnea se hace cada vez menos transparente, sobre todo para las longitudes de onda cortas. Sin embargo, esto



es menos marcado que para el cristalino. Observemos también que la sensibilidad corneal disminuye, mientras que la fragilidad aumenta.

## Esclerótica

### *Recuerdo anatómico y funcional*

La esclerótica forma la túnica fibrosa del globo ocular. Continúa hacia la parte anterior en la córnea y el límite entre estas dos estructuras es el limbo. Al contrario que la córnea, la esclerótica es opaca y blanquecina. Ello es debido a que la esclerótica se compone de tejido conjuntivo y de fibrillas de colágeno de densidad muy variable, así como de fibras elásticas. Aunque está poco vascularizada, la esclerótica está atravesada por numerosos vasos y fibras nerviosas que se dirigen hacia el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. También está atravesada, en su parte posterior, por el nervio óptico que contiene las fibras ópticas procedentes de la retina.

La esclerótica desempeña un papel importante en la protección y soporte del globo ocular.

|160|

### *El envejecimiento de la esclerótica*

Con la edad, la esclerótica se adelgaza, se hace menos elástica y adquiere un color amarillento. También se hace más densa. Todo ello es, probablemente, la consecuencia de una deshidratación progresiva con una degeneración de las fibras colágenas, de los depósitos de sales calcáreas y de lípidos. Las placas hialinas translúcidas, situadas justamente delante de la inserción de los músculos rectos horizontales, son una manifestación frecuente en la persona de edad avanzada. En general, estas placas no tienen significación patológica.

## Iris

### *Recuerdo anatómico y funcional*

El iris forma la parte anterior de lo que se llama el tracto úveo (iris, cuerpo ciliar y coroides). Hace la función de un diafragma, mientras que el diámetro de su abertura central, constituida por la pupila, varía en función de la luminosidad ambiente. La pupila se estrecha igualmente con motivo de la convergencia, es decir, de la visión próxima. La pigmentación del iris determina el color de los ojos. Los movimientos pupilares dependen de la acción del músculo esfínter que

cierra la pupila y del músculo dilatador, músculos inervados por las fibras nerviosas del sistema parasimpático, para el primero, y por las del sistema ortosimpático, para el segundo.

### *El envejecimiento del iris*

Con la edad, la pupila es más estrecha y reacciona menos. Se dilata peor, incluso bajo influencia de midriáticos (sustancias químicas en forma de colirio que tienen la propiedad de dilatar la pupila). Las modificaciones más manifiestas del iris debidas a la edad se sitúan cerca de los bordes pupilares. Ante la lámpara de hendidura, el iris toma un aspecto translúcido a este nivel.

La atrofia del estroma del iris provoca un adelgazamiento del iris, que va acompañado de la atenuación de las criptas. El epitelio del iris pierde su pigmento y éste se depositará en la superficie del cristalino, en el trabéculo o en el endotelio corneal.

### *Ángulo iridocorneal y trabéculo*

#### *Recuerdo anatómico y funcional*

|161|

El humor acuoso se produce al nivel del cuerpo ciliar, el cual forma un anillo de sección triangular situado entre la coroides y la raíz del iris. Este humor pasa a la cámara posterior, o sea, entre la cara posterior del iris y la cara anterior del cristalino. El humor acuoso abandona el ojo al nivel del ángulo formado por la cara posterior de la córnea y la cara anterior del iris. El trabéculo está situado en el ángulo iridocorneal: se trata de un filtro cuyas láminas forman mallas en contacto, por su parte más interna, con un canal colector de forma circular llamado canal de Schlemm. Por éste último y por el trabéculo es por donde se efectúa el paso más importante del humor acuoso, mientras que sólo una pequeña parte es evacuada a lo largo del cuerpo ciliar y a través de la esclerótica. El equilibrio entre secreción y evacuación del humor determina la tensión ocular, que tiene una importancia capital para el buen funcionamiento del ojo.

#### *Envejecimiento del ángulo iridocorneal y del trabéculo*

Con la edad, la pigmentación del ángulo iridocorneal se acentúa y disminuye el número de células endoteliales al nivel del trabéculo. Igual que las células del endotelio corneal, éstas sólo tienen una posibilidad limitada de mitosis (división). Las células restantes se ensanchan. Debido a la menor densidad de célu-

las endoteliales, determinadas láminas del trabéculo pueden perder la funda y fusionarse. Las fibras se espesan y presentan signos de hialinización.

El canal de Schlemm puede presentar un colapso localizado.

Todos estos fenómenos histológicos pueden ser causa de un aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso.

## Cuerpo ciliar

### *Recuerdo anatómico y funcional*

Además de la secreción de humor acuoso, el cuerpo ciliar desempeña un papel importante en el mecanismo de la acomodación gracias a la presencia de los músculos ciliares. El cristalino está sujeto al cuerpo ciliar mediante fibrillas, la zónula de Zinn. Cuando los músculos ciliares se contraen, la zónula de Zinn se afloja y el cristalino cambia de forma, se hace más esférico, y ello permite la adaptación para la visión próxima. Esta acomodación va acompañada de la convergencia de los ojos y del estrechamiento de las pupilas. Cuando después la persona mira a lo lejos, los músculos ciliares se aflojan, la zónula se tiende y el cristalino recupera su forma.

|162|

### *Envejecimiento del cuerpo ciliar*

A escala macroscópica, los procesos ciliares (repliegues) se alargan con la edad.

A escala microscópica, se observa una pérdida celular del estroma y una hialinización. Los vasos ciliares se esclerosan.

Los músculos ciliares se atrofian progresivamente en las personas mayores.

La pérdida de la acomodación y, por lo tanto, la aparición de la presbiopía no se debe a modificaciones a nivel de los músculos ciliares, sino más bien a nivel del cristalino, que se deforma menos fácilmente con la edad. Por lo demás, esto va acompañado de una hipertrofia compensatoria de los músculos ciliares. A una edad mucho más avanzada será cuando aparezca la atrofia muscular.

## Cristalino

### *Recuerdo anatómico y funcional*

El cristalino es una lente fisiológica situada detrás del iris y suspendida por fibras de un espesor de algunas micras (la zónula) que se insertan en el epitelio del cuerpo

ciliar. La cara anterior del cristalino está bañada por el humor acuoso de la cámara posterior mientras que la cara posterior está en contacto directo con el humor vítreo. Sobre todo en la persona joven, hay fuerzas de adhesión intensas entre el cristalino y el humor vítreo anterior, adhesión que se hace menos intensa con la edad.

El cristalino está compuesto por tres estructuras: la cápsula, el epitelio y las fibras.

La cápsula o cristaloides es homogénea, transparente y elástica. Bajo esta cápsula se encuentra el epitelio anterior, que está formado por una capa única de células. Éstas últimas se estiran en el ecuador del cristalino para formar las fibras que constituyen lo esencial del cristalino. Estas fibras se fabrican durante toda la vida, pero las más jóvenes rechazan a las más antiguas hacia el centro y dan como resultado un espesamiento del cristalino a medida que aumenta la edad de la persona.

El cristalino desempeña el papel de una lente que, como ya hemos dicho, cambia de forma bajo la acción del cuerpo ciliar, lo que permite a la persona joven ver con igual nitidez de lejos que de cerca. Esta posibilidad de acomodación disminuye con la edad y aparece la presbicia.

### ***El envejecimiento del cristalino***

|163|

La cápsula del cristalino pierde elasticidad al envejecer, lo que explica, en gran parte, la presbiopía, como acabamos de decir.

La cápsula se hace más permeable. Las fibras del cristalino contienen más colesterol y menos fosfolípidos. Las proteínas del cristalino se modifican, probablemente por la influencia de radicales libres. Las modificaciones del transporte de agua y de iones, la lentificación de la síntesis de proteínas y la acumulación de colesterol provocan un endurecimiento o esclerosis del núcleo del cristalino. Éste se pone amarillo y menos transparente. El cristalino senescente absorbe más la radiación ultravioleta y el espectro visible. Más específicamente, aumenta la absorción de la luz azul. La fluorescencia del cristalino se modifica y este fenómeno puede medirse, desde luego, con ayuda de la fluorofotometría.

## **Humor vítreo**

### ***Recuerdo anatómico y funcional***

El humor vítreo es un gel viscoso y elástico que contiene más del 96 % de agua. Llena la cavidad entre el cristalino, el cuerpo ciliar y la zónula por delante

y la retina por detrás. Su viscosidad está determinada por la presencia de ácido hialurónico, que es retenido por fibras de colágeno.

El humor vítreo se adhiere a la cara posterior del cristalino, a la retina periférica y a lo largo del borde de la papila. También hay adherencias con la membrana limitante interna de la retina, pero estas adherencias no son fuertes en general.

El humor vítreo contribuye a mantener la forma del globo, pero además absorbe los choques y transmite la luz hacia la retina.

### *Envejecimiento del humor vítreo*

Con la edad, el humor vítreo presenta signos de degeneración fibrilar y pasa a líquido. En el gel vítreo se generan lagunas que pueden unirse para formar cavidades más grandes, lo que termina por provocar el desprendimiento posterior del humor vítreo. Estos fenómenos pueden ir acompañados de la visión de las denominadas moscas volantes.

## **Retina**

### **|164| *Recuerdo anatómico y funcional***

La retina es una estructura compleja donde se desarrollan las reacciones fotoquímicas que están en la base del proceso visual. Estas reacciones tienen lugar en células especializadas denominadas fotorreceptores, de los que se conocen dos clases: los conos y los bastoncillos. Los conos necesitan un umbral mínimo de luz para funcionar y, por lo tanto, son incapaces de reaccionar en la penumbra. Por el contrario, los bastoncillos son sensibles con umbrales de luz débil y, en consecuencia, nos permiten ver en la penumbra. Por otro lado, los conos son responsables de la discriminación fina y, por lo tanto, de la agudeza visual central. Los conos también son sensibles al color, unos para el rojo, otros para el verde y otros para el azul.

La parte central de la retina, llamada mácula, tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm y su color es algo más amarillento que el del resto del fondo del ojo, que tiene aspecto rojizo. Esta coloración especial de la mácula se debe a la presencia de pigmentos amarillos en los axones o prolongaciones nerviosas de los conos. Esta pigmentación sirve de filtro protector contra las radiaciones ultravioletas que llegan a la retina. En el centro de la mácula se distingue histológicamente una depresión en forma de embudo llamado la fovea, donde la retina queda reducida exclusivamente a los conos responsables de la visión fina. El

número de conos en la fovea es el máximo, para disminuir rápidamente según se va hacia la periferia. Esto explica que la agudeza de la visión en la periferia del campo visual disminuya en función de la distancia al comienzo de la fovea. Por el contrario, la densidad de los bastoncillos es importante sobre todo en la periferia de la retina para determinar, en gran parte, el campo visual y permitir la visión crepuscular. En cuanto a los conos, se sabe que son responsables de la visión fina y de la percepción de los colores.

Las propiedades de las células especializadas que son los fotorreceptores dependen de la presencia de fotopigmentos localizados en una parte externa de la célula, llamada disco. Para el bastoncillo, se trata de la rodopsina. Cuando un fotón (partícula cargada de energía procedente del campo electromagnético) incide en un bastoncillo, éste desencadena una reacción fotoquímica que, a su vez, provoca una hiperpolarización relativa que produce una respuesta eléctrica. Esta respuesta es relevada por diferentes tipos de células bipolares de la retina y modulada por otras para acabar en las células ganglionares, cuyos axones (prolongaciones) forman el nervio óptico que sale del ojo desde la papila.

Las células del epitelio pigmentario se encargan de renovar las partes gastadas de los fotorreceptores. Este epitelio pigmentario posee, además, otras funciones. En primer lugar, empieza por anclar la retina, lo que parece importante para evitar su desprendimiento, que se efectúa entre el epitelio y la capa de fotorreceptores. A continuación, participa estrechamente en el metabolismo de los fotorreceptores y constituye una barrera imprescindible entre la coroides y la retina. Por la existencia de una adhesión muy firme entre las células del epitelio pigmentario, los intercambios metabólicos entre la coroides, fuente sanguínea que alimenta a los fotorreceptores, y la retina se hacen obligatoriamente a través de las células de este epitelio. Señalemos también, por último, que la presencia de gránulos de melanina permite proteger los fotorreceptores de una luz demasiado intensa. Y para terminar, añadamos que la coroides se adhiere al epitelio pigmentario de la retina por la membrana de Bruch, que comprende dos capas de fibras colágenas que rodean al mismo tiempo una capa de fibras elásticas y membranas basales de vasos capilares pertenecientes a la coroides y al epitelio pigmentario.

|165|

### *Envejecimiento de la retina*

La senescencia va acompañada de una disminución del número de fotorreceptores y, en especial, de conos en el interior de la fovea. El número de conos foveolares sería de 150.000 a la edad de 16 años y de unos 50.000 más allá de

los 70 años. Sin embargo, parece haber una gran variabilidad de un caso a otro. La densidad del pigmento en los conos maculares disminuye con la edad. Las células ganglionares presentan una acumulación de lípidos y de lipofucsina. El número de axones del nervio óptico disminuye con la edad y se estima que, hacia la edad de 70 años, la población de células ganglionares ha disminuido a la mitad.

Disminuyen las posibilidades de fagocitosis (captura y digestión) de las partes externas de los fotorreceptores por las células del epitelio pigmentario. En efecto, la senescencia retiniana parece distinguirse, sobre todo, porque el epitelio pigmentario no consigue digerir completamente los segmentos externos de los fotorreceptores. Esto provoca la acumulación de lipofucsina en las células del epitelio pigmentario, pero también la formación de depósitos al nivel de la membrana basal. Este estado da lugar a excrescencias denominadas “drusas de la lámina de Bruch”. Éstas van acompañadas de atrofia y de despigmentación localizada del epitelio pigmentario. En otros lugares se observan una hipertrofia y migraciones celulares. Las drusas de la lámina de Bruch son lesiones que predisponen a la degeneración macular asociada a la edad y conducen a la pérdida de la visión central. A este respecto, es probable que los factores genéticos representen un papel importante.

|166|

La concentración de melanina en el epitelio pigmentario disminuye con la edad. Los vasos coroideos se hacen más visibles, lo que imprime un aspecto atigrado al fondo del ojo.

Aparte de la acumulación de material procedente del epitelio pigmentario, la lámina de Bruch envejecida se caracteriza por un espesamiento y una hialinización progresiva. Ésta pierde elasticidad. La acumulación de lípidos, que son hidrófobos, puede formar una barrera al paso de agua entre el epitelio pigmentario y el corrió apilar. Esta barrera podría colaborar en la génesis del desprendimiento del epitelio pigmentario, una manifestación frecuente de la degeneración macular asociada a la edad.

## Vías ópticas

### *Recuerdo anatómico y funcional*

Las fibras nerviosas que parten de las células ganglionares forman el nervio óptico. Este último deja el ojo al nivel de la papila y atraviesa la órbita. Los nervios ópticos de los dos ojos se unen detrás de las órbitas a la altura de la hipó-

fisis, donde forman el quiasma óptico. Las fibras ópticas procedentes de la parte externa de la retina (la parte temporal) quedan del mismo lado, mientras que las fibras procedentes de la parte interna (la parte nasal) se cruzan y pasan hacia el lado inverso, es decir, hacia la parte izquierda del cerebro para las fibras nasales del ojo derecho y hacia la parte derecha del cerebro para las fibras nasales del ojo izquierdo. Las fibras nasales del ojo derecho se unen, pues, con las fibras temporales del ojo izquierdo para formar la banda óptica izquierda. Después de haberse amplificado, las bandas ópticas se convierten en las radiaciones que conducen los impulsos visuales hasta el córtex, donde se completa el proceso de la visión.

### *Envejecimiento de las vías ópticas*

Con la edad, las fibras nerviosas del nervio óptico disminuyen en número, mientras que el tejido conjuntivo y las fibras elásticas aumentan. La senescencia cerebral va acompañada igualmente de una pérdida sensible de neuronas. El espesor del córtex estriado disminuye de 2.400  $\mu$  a la edad de 20 años a 1.600  $\mu$  a la edad de 80 años. El número de neuronas de la zona cortical de proyección macular pasa de 46 millones de células por gramo de tejido a la edad de 20 años a unos 24 millones a la edad de 87 años.

|167|

## ASPECTOS FUNCIONALES

Como acabamos de ver, la senescencia ocular va acompañada de modificaciones de los medios refringentes, en especial del cristalino, de una miosis senil y de pérdida de células nerviosas, en la retina (fotorreceptores y células ganglionares), en las vías ópticas y en el córtex cerebral. Estos fenómenos tendrán repercusiones en las diferentes funciones visuales.

### **Agudeza visual**

Fue Donders el primero en estudiar, en 1864, la influencia de la edad en la visión. La visión óptima se obtiene hacia los 15 años; luego permanece estable hasta la edad de 40 a 50 años, para disminuir luego progresivamente. Cuando se mide la agudeza visual, conviene no olvidar que las reacciones disminuyen con la edad y que, por lo tanto, la persona de edad avanzada necesitará más tiempo para reconocer y nombrar un símbolo o un objeto. Sin embargo, aun teniendo en cuenta este factor, la agudeza visual de una persona de edad avanzada está disminuida en relación con la de una persona joven.



## Sensibilidad al contraste

La agudeza visual, medida con optotipos contrastados estrictamente, no representa forzosamente la calidad de visión percibida por el sujeto en la vida normal. Pero si aparecen opacidades cristalinas incipientes, que le permiten todavía una visión de 10/10, la difracción debida a dichas opacidades puede ser sumamente molesta.

La sensibilidad al contraste mide la posibilidad de un individuo de detectar objetos de tamaños diferentes bajo contrastes variables. Esta prueba exige una buena concentración.

La sensibilidad al contraste disminuye con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. Esta reducción parece no ser la consecuencia de una iluminación retiniana atenuada por la existencia de una miosis senil, sino más bien por modificaciones asociadas a la edad de la retina y de las vías ópticas.

## Campo visual

|168|

La amplitud del campo visual disminuye de manera progresiva con la edad. Esta disminución puede ser la consecuencia de varios factores, como la ptosis senil de los párpados, la miosis asociada a la edad o las modificaciones del cristalino, pero igualmente del deterioro de las neuronas pertenecientes a la retina y a las vías ópticas.

La pérdida de sensibilidad es mayor en la periferia que en el centro y más importante en el semicampo superior que en el inferior.

## Visión de los colores

La visión de los colores se modifica con la edad. Sobre todo los azules y los verdes se perciben peor. La peor percepción de los azules debe ponerse en relación con las modificaciones en la córnea y, en especial, en el cristalino. El amarilleo del cristalino hace que éste absorba unas longitudes de onda específicas. En concreto, la luz azul es más atenuada que las longitudes de onda más largas. Así pues, los objetos azules aparecen más oscuros y, por lo tanto, menos visibles. Este fenómeno puede reproducirse en una persona joven si se le colocan filtros que imiten las modificaciones seniles del cristalino. Por otro lado, la persona operada de cataratas se ve afectada por la luminosidad de los azules. Un gran pintor impresionista francés se quejaba amargamente de no encontrar ya su paleta de colores después haber sido operado con éxito de cataratas. La per-

cepción de los colores por parte de la persona de edad avanzada también se ve influida por la pérdida de conos maculares. Esta alteración del azul provoca modificaciones en el eje rojo-verde.

### **Adaptación a la oscuridad**

Cuando se pasa de la luz a la oscuridad, la retina necesita cierto tiempo para alcanzar el máximo de sensibilidad. Esto se denomina “adaptación a la oscuridad”.

Con la edad, el umbral de adaptación a la oscuridad aumenta, y se ha demostrado que el umbral a la edad de 80 años es elevado en comparación con el de la edad de 20 años. Esto parece deberse, en gran parte, a problemas surgidos de una peor transmisión de la luz por los medios oculares y por la miosis, mientras que los factores retinianos tendrían una importancia secundaria.

### **Deslumbramiento**

Las personas de edad avanzada se deslumbran con mayor facilidad, lo que sin duda influye en sus funciones visuales. La causa debe buscarse esencialmente en las modificaciones del cristalino, que provocan fenómenos de difracción.

|169|

## **A PROPÓSITO DE ALGUNOS RECONOCIMIENTOS RECIENTES**

### **Electrorretinograma (ERG)**

El ERG mide la actividad eléctrica provocada por un estímulo luminoso incidente en la retina. Mediante técnicas de reconocimiento, es posible diferenciar la actividad de los conos (ERG fotópico) de la de los bastoncillos (ERG escotópico). En clínica, se tiene en cuenta, sobre todo, el tiempo de latencia y de la amplitud de las respuestas. Las propiedades ópticas del ojo que envejece y, en particular, la miosis y el amarilleo del cristalino, modifican las respuestas tanto fotópicas como escotópicas.

### **Potenciales evocados visuales (PEV)**

Los potenciales evocados visuales son los potenciales registrados al nivel del córtex occipital, tras la estimulación retiniana. Con el fin de distinguir la respuesta al estímulo visual de la actividad básica del cerebro, es esencial registrar un gran número de respuestas. Únicamente la somación de éstas permitirá diferenciar los potenciales visuales. La estimulación puede hacerse con flas. Los PEV

obtenidos con flas se modifican con la edad. La amplitud de las respuestas disminuye, los tiempos de latencia aumentan y la forma de las respuestas se modifica. Ello no es consecuencia de fenómenos ópticos, sino de la degeneración progresiva de las neuronas, tanto en la retina como en las vías ópticas.

Los PEV pueden recogerse también después de la estimulación en tablero. Los obtenidos así en la pantalla se invierten de conformidad con una frecuencia determinada. La luminosidad es constante, pero el tamaño del tablero puede modificarse. Los PEV del tablero (en inglés, *pattern reversal visual evoked responses* o PVER) reflejan, sobre todo, la actividad macular y poseen una correlación clara con la agudeza visual. Con la edad, los tiempos de latencia de los PVER aumentan, lo que sugiere, ante todo, modificaciones de la transmisión del mensaje visual hacia el córtex por causa de la disminución del número de las neuronas. Ahora bien, este fenómeno puede verse influido también por el tamaño y el contraste del estímulo. Por el contrario, la influencia en la amplitud de las respuestas es netamente menor.

## CONCLUSIÓN

|170|

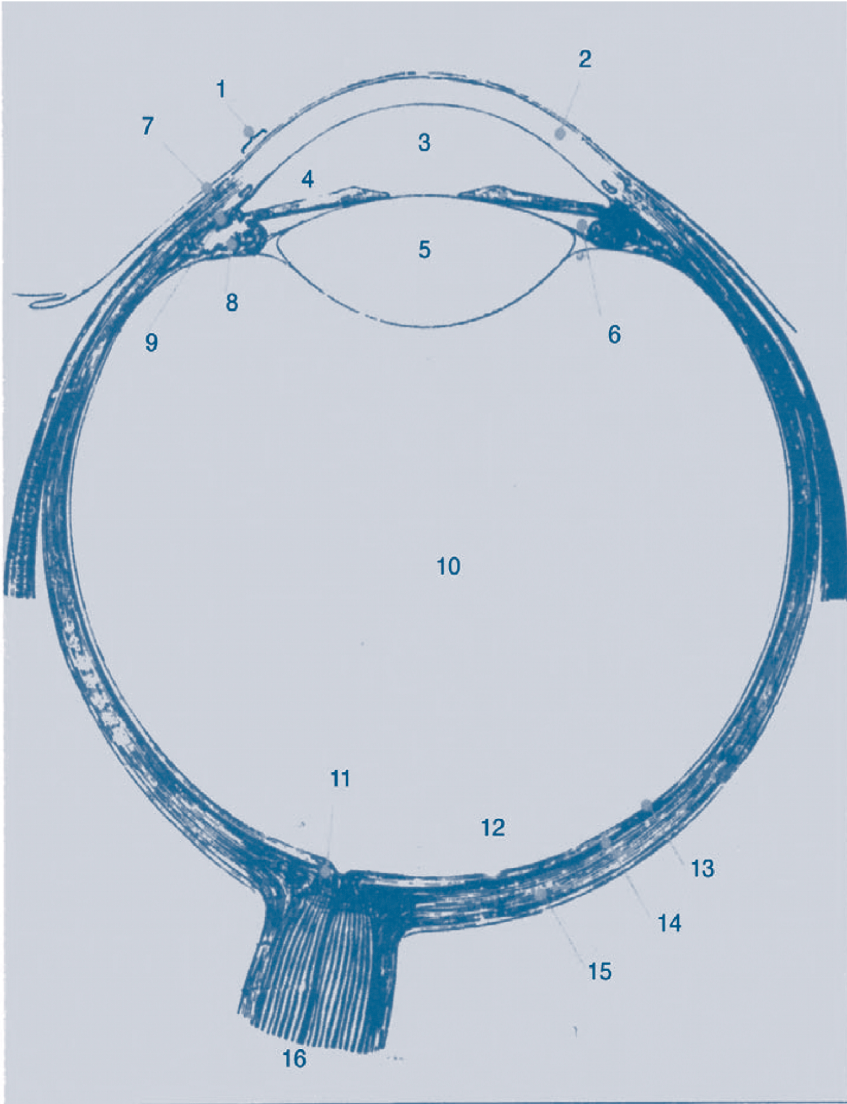
La senescencia va acompañada de modificaciones de las propiedades ópticas del ojo y de una regresión de las funciones y del número de neuronas en la retina, en las vías ópticas y en el córtex visual. Estas diferentes constataciones explican la disminución de las distintas funciones visuales (agudeza visual, sensibilidad al contraste, campo visual, visión de los colores, adaptación a la oscuridad).

Es esencial tenerlo en cuenta cuando se reconozca a una persona de edad avanzada. No obstante, las modificaciones asociadas a la edad varían fuertemente de una persona a otra, lo que, con frecuencia, hace más difícil la apreciación de un caso individual.

## BIBLIOGRAFÍA

- DE LAEY, J. J.: "Ophtalmologie gériatrique", *Traité de Gériatrie*, Oosterbosch, Bruselas, pp. 263-288, 1988.
- POULIQUEN, Y.: *Précis d'Ophtalmologie*, Ed. Masson, París, 1983.
- PRUETT, R. C.: "Aging changes", *Basic Sciences. Principles and Practice of Ophthalmology*, Ed. W.B. Saunders, Filadelfia, pp. 683-748, 1993.
- WEALE, R. A.: *The aging eye*, Ed. H.K. Lewis, Londres, 1963.

ANEXO: LAS DIFERENTES PARTES DEL OJO



- |                         |                     |                              |                   |
|-------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------|
| 1. Limbo esclerocorneal | 5. Cristalino       | 9. Músculos rectos           | 13. Retina        |
| 2. Córnea               | 6. Cámara posterior | 10. Cuerpo vítreo            | 14. Coroides      |
| 3. Cámara anterior      | 7. Conjuntiva       | 11. Papila del nervio óptico | 15. Esclerótica   |
| 4. Iris                 | 8. Cuerpo ciliar    | 12. Mácula y fovea           | 16. Nervio óptico |



# Conclusión

---

*W. J. DEKONINCK*

---

Desde la treintena, el envejecimiento de los órganos **efectores** se traduce ya en una involución, equivalente a una bajada general de los rendimientos. Pero en la persona de edad avanzada bien conservada estos órganos se adaptan en general. Se entiende por órganos efectores los que responden a estimulaciones, es decir, el conjunto de los órganos excepto los pertenecientes a los sistemas de **control**: sistemas nervioso, endocrino e inmunitario<sup>1</sup>.

Entre estos órganos efectores algunos envejecen más rápidamente que otros y incluso en ausencia de toda enfermedad, cada individuo envejece a su propio ritmo. También pueden observarse diferencias debidas a modificaciones del entorno o a variaciones geoeconómicas.

|173|

Ante la lectura del paso del tiempo en los órganos efectores pueden saltar a la vista estas diferencias funcionales, sobre todo cuando sobrevienen sucesos particulares, como la realización de determinadas actividades físicas y/o la aparición de una enfermedad cuyo riesgo esté o no esté asociado a la edad. Sin embargo, aparte de estas situaciones, el envejecimiento de la mayor parte de estos órganos efectores se desarrolla sin gran problema para una mayoría de personas. Ante la existencia de agentes contaminantes, conocidos o no, que puedan desempeñar un papel de acelerador de los procesos involutivos, nos ha parecido que merecía la pena dar algunos consejos al mismo tiempo que explicamos lo bien fundamentado de su valor preventivo.

Para no recargar el contenido de este Cuaderno no se han tratado en él determinados órganos. Así ha ocurrido con el hígado, que parece envejecer de modo

---

<sup>1</sup>BOURLIERE, F., "Viellissement, vieillesse et maladies associée", *Gérontologie: biologie et clinique*, Flammarion Méde cine-Sciences, París, pp. 1-4, 1982.

armonioso, sin gran modificación estructural y funcional. Es verdad que, como la mayor parte de los órganos, la glándula hepática experimenta un ligero descenso de peso y de tamaño. A escala histológica, se observan pocas modificaciones celulares, salvo en el interior de los hepatocitos, donde se asienta una acumulación de pigmentos constituidos por residuos metabólicos. Como en las neuronas, estos pigmentos no parecen tener ninguna significación fisiopatológica especial. Con el transcurso del tiempo, incluso en ausencia de alteración de las pruebas hepáticas, el hígado encuentra algunas dificultades para eliminar determinados medicamentos. Esta dificultad se debe, probablemente, a un déficit de la biotransformación de estas drogas a escala de diversas enzimas celulares. Por lo demás, la edad no constituye un riesgo de desarrollar enfermedades propias del hígado.

Por el contrario, las modificaciones de los mecanismos de control del organismo, ya se trate del sistema neuroendocrino o del sistema inmunitario, tienen un alcance mucho mayor. Toda modificación de su mecanismo ejercerá forzosamente una influencia sobre todas las funciones cuyas actividades supervisan. De donde se deduce su papel predominante en la reducción con la edad, del margen de adaptabilidad y del poder de resistencia a las tensiones de la existencia, a las infecciones e, incluso, a los tumores malignos.

|174|

Excepto en lo que se refiere a las enfermedades asociadas a la edad, los sistemas endocrino y nervioso parecen soportar bien el peso de los años.

En efecto, del lado de las glándulas endocrinas, a pesar de las modificaciones profundas en la secreción de ciertas hormonas —como los estrógenos en la mujer—, las secreciones de las demás glándulas no parecen experimentar modificaciones importantes con el aumento de la edad. Además, si bien pueden aparecer determinadas deficiencias, un tratamiento hormonal sustitutivo permite restablecer un control comparable al de otros períodos de la vida.

En lo que concierne al sistema nervioso central, a pesar de la existencia indudable de estigmas celulares del paso del tiempo, a escala de algunas regiones cerebrales específicas, las neuronas conservan sus comunicaciones principales, quizás menos rápidas, pero siempre suficientes para mantener una calidad de vida conveniente, pero a condición de estimular y/o de crear nuevas relaciones interneuronales.

Por el contrario, se puede decir que el sistema inmunitario presenta una mayor sensibilidad, e incluso fragilidad, en el transcurso de su vida, que, como se sabe,

está sometida a buen número de agresiones de diferentes tipos. Por fortuna, también aquí la estimulación, mediante vacunas, de los mecanismos de defensa del organismo que envejece permite revigorar un sistema algo saturado.

Y por otra parte, en cuanto a mí se refiere, creo que asociaciones como la FIAPA pueden contribuir a la integración de la persona de edad avanzada en una sociedad para todas las edades.

*“Creo que la vara con que se mide una verdadera filosofía de la existencia es la atención que una sociedad concede a quienes envejecen. Porque no se trata sólo de dispensar cuidados adecuados y de garantizar ingresos decorosos.*

*Se trata también de conceder a la persona de edad avanzada, mediante la promoción del encuentro acertado entre las diferentes edades, el lugar que su misma alma exige que se le reserve”<sup>2</sup>.*

---

<sup>2</sup>JAVEAU, C., “Les Enjeux d’une société vieillissante”, *Gérontologie*, n. 90, pp. 17-22, 1994.





# Glosario

---

<b>ÁCIDO HIALURÓNICO</b>	Constituyente esencial de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo, donde desempeña el papel de barrera de la difusión de sustancias extrañas.
<b>ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO o ADN</b>	Sustancia química del núcleo celular al nivel de los cromosomas. Principal soporte de la información genética.
<b>ANABOLISMO</b>	Conjunto de los procesos que permiten la asimilación de los nutrientes y su utilización con el fin de elaborar la materia viva.
<b>APOPTOSIS</b>	Muerte celular programada por el genoma con fraccionamiento del ADN y el núcleo.
<b>ATEROMA</b>	Lesión de las grandes arterias al nivel de la capa interna con depósitos iniciales de grasa y reacción inflamatoria con esclerosis y eventuales calcificaciones.
<b>AUTORREGULACIÓN</b>	Sistema fisiológico circulatorio dotado con dispositivos apropiados para asegurar su estabilidad interna.
<b>AXÓN</b>	Prolongación citoplasmática de la neurona que sirve para conducir el flujo nervioso.
<b>COGNITIVO</b>	Procede de 'cognición', que quiere decir proceso por el cual un organismo adquiere la conciencia de los acontecimientos y objetos de su entorno.
<b>COLÁGENO</b>	Proteína que forma en gran parte las fibras y fibrillas del tejido conjuntivo.
<b>DISLIPIDEMIA</b>	Anomalía al nivel de los diferentes lípidos en la sangre.
<b>ENDOTELIO</b>	Tejido que tapiza la cara interna de las paredes del corazón y de los vasos sanguíneos y linfáticos.

<b>ENZIMA</b>	Molécula proteica que permite la activación de las reacciones bioquímicas.
<b>EPITELIO</b>	Tejido no vascularizado constituido de células yuxtapuestas.
<b>ESTROMA</b>	Conjunto de elementos mesenquimatosos que forman un tejido conjuntivo joven o adulto bien irrigado.
<b>FIBROBLASTO</b>	Célula fija del tejido conjuntivo responsable de la formación de las fibras de colágeno en la sustancia fundamental.
<b>FIBROCITO</b>	Fibroblasto adulto que ha perdido una parte de sus actividades de síntesis.
<b>FOSFOLÍPIDO</b>	Término genérico que designa el conjunto de los glicéridos cuya glicerina es esterificada por el ácido fosfórico.
<b>GEN</b>	Unidad básica de ADN capaz de reproducirse, susceptible de mutación y que puede transmitir un mensaje hereditario.
<b>FENOMA</b>	Conjunto del material genético que portan los cromosomas.
<b>FLICOPROTEÍNA</b>	Proteína compleja formada de la unión de una parte de un glúcido a una proteína.
<b>GLUCOGÉNESIS</b>	Formación de glucosa a partir de derivados glucídicos.
<b>HEPATOCITO</b>	Célula noble del hígado que garantiza las funciones exocrina y endocrina de la glándula hepática.
<b>HIALINA</b>	Sustancia homogénea vítrea y coloreada resultante de una degeneración del colágeno.
<b>HOMEOSTASIS</b>	Tendencia del organismo a mantener sus diferentes constantes en valores que no se apartan de lo normal.
<b>INCIDENCIA</b>	Número de casos de enfermedades que han comenzado o de personas que han caído enfermas durante un período dado y para una población determinada.
<b>KORSAKOFF (SÍNDROME DE)</b>	Enfermedad caracterizada por la asociación de desórdenes de la memoria, de una desorientación temporal, de falsos reconocimientos y de fabulación. El origen del síndrome suele ser etílico.
<b>LIPOPROTEÍNA LIPASA</b>	Enzima que hidroliza las lipoproteínas liberando proteínas y ácidos grasos.

<b>MIDRIASIS</b>	Dilatación de la pupila.
<b>MIOSIS</b>	Disminución del diámetro de la pupila.
<b>MITOCONDRIA</b>	Orgánulo situado dentro del citoplasma y rodeado de una doble membrana. Rico en ADN, desempeña un papel en la digestión oxidativa de algunas moléculas liberando radicales libres.
<b>OPTOTIPO</b>	Letra o señal impresa que sirve para medir la agudeza visual central.
<b>PÉPTIDO</b>	Molécula formada por varios aminoácidos reunidos mediante conexiones peptídicas.
<b>PROTEÓLISIS</b>	Destrucción de las proteínas en sus elementos constitutivos por medio de enzimas proteolíticas.
<b>PTOSIS SENIL</b>	Caída del párpado superior cuyo origen se debe a una dehiscencia del envoltorio del músculo elevador del párpado.



# Los autores

*(Lista de autores)*

---

**DE LAEY, J. J.**, Médico oftalmólogo, Profesor de la Universidad de Gante, Universitair Ziekenhuis, Gante, Bélgica.

**DEKONINCK, W. J.**, Médico internista geriatra, Doctor en Ciencias, Profesor emérito de la Universidad Libre de Bruselas, Presidente del Consejo Científico de la FIAPA, Bélgica.

**FRANCESCHINI, P.**, Médico dermatólogo honorario ante los hospitales de París, Francia.

**FRONDINI, C., y CUCINOTTA, D.**, Médicos del Departamento de Medicina Interna, Unidad de Geriatria y Unidad Osteometabólica, Hospital Universitario S. Orsola-Malpighi, Bolonia, Italia.

**KENNES, B.**, Médico internista geriatra, Profesor de la Universidad Libre de Bruselas, jefe del Departamento de Geriatria, CHU-Charleroi, Montignies-le-Tilleul, Bélgica.

**LEFEBVRE, P.**, Médico otorrinolaringólogo, Profesor de la Universidad de Lieja, CHU Sart Tilman, Lieja, Bélgica.

**LEGROS, J. J.; SCHLEICH, F.; BRUWIER, M.**, Médicos endocrinólogos, Servicio Universitario de Endocrinología, CHU Sart Tilman, Lieja, Bélgica.

**NOIREZ, P.; LAUNAY, T.; BUTLER-BROWNE, G.**, Investigadores del Centro Nacional de Investigación Científica, Facultad de Medicina, Universidad de París VI y UFRSTAPS, Universidad de París V, París, Francia.

**RIBERA CASADO, J. M.**, Médico, Profesor del Hospital Clínico San Carlos, jefe del Departamento de Geriatria, Madrid, España.

**ROBERT, L.**, Médico biólogo, Doctor en Ciencias, Director honorario de investigaciones en el Centro Nacional de Investigación Científica, París, Francia.

**SWINE, C.**, Médico internista geriatra y cardiólogo, encargado de curso de la Universidad Católica de Lovaina, jefe del Servicio de Geriatría en el CHU de Mont Godinne, Yvoir, Bélgica.

**TOUSSAINT, O.**, Biólogo, Investigador cualificado del Fondo Nacional de Investigación Científica, Facultades Universitarias Notre Dame de la Paix, Unidad de Investigación en Biología Celular, Namur, Bélgica.

**VAN DEN NOORTGATE, N.**, Médico internista geriatra, Servicio de Geriatría, Universitair Ziekenhuis, Gante, Bélgica.







