

CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO TEORIAS

Dr. Miguel Lladó B.

La edición española del libro "Geriatría" de Malford W. Thewlis, de 1931, considera 201 títulos en su bibliografía, y 276 la obra "Tercera Edad" de Carlos Vivanco Eguiluz publicada en 1982. Si se considera que ninguno de los nombres se repite en estas bibliografías y que en otros libros y en otros idiomas se consignan trabajos de otros autores, tenemos una idea de la abundante producción en este campo de la medicina.

Para la gente común el envejecimiento ha sido siempre tierra de nadie: se le ignora, no se le nombra, se le teme. Es una etapa de la vida a la que nadie quiere llegar, menos todavía a la vejez extrema, pero a la que se adapta el hombre perfectamente cuando le toca vivirla. Saber por qué se envejece es, entonces, un escondido deseo al que muchos investigadores han tratado de darle solución desde años anteriores a la medicina griega. Esos curiosos que buscaban las raíces de los cambios del organismo en conjunto que llevan a la vejez, observaron que a partir de los 50 años algo se perdía gradualmente, algo que era necesario, mientras otros opinaban que algo que era perjudicial para la conservación de la vida se iba acumulando.

El cuadro siguiente nos permite un resumen de las teorías basadas en ese "algo" que se agrega o se quita:

Teorías de la pérdida gradual de algo:

- Pérdida del calor innato
- Pérdida del agua
- Pérdida del fermento vital
- Pérdida de la capacidad de reparación
- Pérdida de las estructuras moleculares
- Teoría coloidal

Teorías de la acumulación de algo:

- Acumulación de "algo"
- Intoxicación intestinal
- Acumulación de productos del metabolismo celular

Otras teorías:

- Involución de órganos
- Teoría de las radiaciones

Estas teorías que consideran el envejecimiento como la **pérdida de algo**, tienen su expresión concreta en las alteraciones y enfermedades de desgaste, procesos crónicos de evolución progresiva como la esclerosis y la arterioesclerosis.

– Pérdida del calor innato

Esbozada por los filósofos presocráticos como Heráclito y Parménides, fueron Hipócrates en su “Tratado de dietas” y Aristóteles en “De Juventute et Senectute” los que sostuvieron que el envejecimiento se debía a la pérdida progresiva del calor innato, una fuerza especial que anima la vida desde sus comienzos y cuyo centro es el corazón, de donde se distribuye a todo el organismo. Esta apreciación es cierta porque la producción de calor disminuye con la edad por merma de los procesos metabólicos, aunque sin poder establecerse que la disminución del metabolismo celular sea la causa específica del envejecimiento.

– Pérdida del agua.

Formulada por Galeno, parte del anterior concepto de la disminución gradual del calor y le agrega este otro de la pérdida del agua que lleva a la deshidratación tisular. Se observa, en efecto, que conforme se envejece la piel se vuelve fría, seca y apergaminada.

– Pérdida del fermento vital

Fue Herbert Spencer el que reemplazó la idea del calor vital por la de fuerza vital, energía vital o fermento vital, partiendo del concepto de “capital de energía vital”, una especie de fuente de energía con la que se nace y que se consume a lo largo de la vida.

– Pérdida de la capacidad de reparación

Basado en los estudios de Lecomte du Nouÿ que demuestran que la velocidad de reparación de una herida experimental guarda relación con la edad, Francis Bacon enunció la teoría de que el envejecimiento se debe a la disminución de la capacidad de reparación general del organismo.

– Pérdida de las estructuras moleculares

Alexis Comfort considera que el envejecimiento es el resultado del reemplazo lento e insuficiente de las estructuras moleculares, como las moléculas enzimáticas intracelulares, que se van gastando y sólo se renuevan o reemplazan con la división celular.

– Teoría coloidal

Siendo el protoplasma un sistema coloidal, la deshidratación progresiva de los coloides tisulares, pasando del estado de sol al de gel, produciría el envejecimiento.

Teorías de la acumulación de algo

– Acumulación de “algo”

Si las más antiguas teorías planteaban la posibilidad de que el envejecimiento se debiera a la pérdida de algo, fue Paracelso el que enunció por primera vez la hipótesis de que podría deberse, más bien, a la acumulación progresiva de algo “perjudicial para el mantenimiento de la vida”.

—Intoxicación intestinal

Enunciada por Elías Metchnikoff, dice que el envejecimiento sería un proceso lento de intoxicación por toxinas específicas que resultan del metabolismo de las bacterias intestinales. Estas toxinas actuarían negativamente sobre las funciones vitales —las células más diferenciadas, las neuronas, primero— y estimularían la autofagocitosis. El envejecimiento, entonces, se debería a una fuerte fagocitosis favorecida por una lenta y constante intoxicación a partir del tracto intestinal.

—Acumulación de desechos del metabolismo celular

Diversos investigadores demostraron, o dieron por demostrado, que los elementos unicelulares son inmortales cuando se renueva convenientemente el medio en que viven. La célula sólo moría cuando no se renovaba ese medio y después de recorrer una cadena de fenómenos complejos llamados necrobióticos. Se observó después que, además de remover el medio, era indispensable que se realizara la conjugación para el intercambio de material genético y la posterior división celular. Se trató, así, de explicar este efecto rejuvenecedor de la conjugación. Se pensó entonces que el envejecimiento sería el resultado de la acumulación de errores durante la división celular, porque una de las células hijas no copia exactamente la dotación genética de la célula madre. Serían “errores de copia” que sólo podrían superarse por el intercambio genético normal de la conjugación.

Pero en los organismos pluricelulares no es posible, por ahora, cambiar el medio y por lo tanto se acumulan desechos del metabolismo. En apoyo de esta teoría está el hecho de que las células de más intenso metabolismo mueren primero. En resumen, se dice que la acumulación de desechos metabólicos genera una progresiva autointoxicación, pero no se puede afirmar si este mecanismo lleva al envejecimiento y la muerte o si estos fenómenos sólo son parte del desgaste orgánico propio del envejecimiento.

—Involución de órganos

Se ha culpado a algunos órganos como causantes del envejecimiento, aunque a lo largo del tiempo las opiniones han variado respecto al órgano responsable. Los médicos de la escuela de Alejandría, por ejemplo, consideraban al corazón, que era el centro del calor innato, como el responsable de este proceso. En otro momento, fueron las arterias a través de la arteriosclerosis las sindicadas como causantes del envejecimiento. También el sistema nervioso central, por ser las neuronas las células más diferenciadas y sin capacidad de regeneración, el sistema reticuloendotelial y las diferentes glándulas de secreción interna.

En relación con las glándulas endocrinas se ha inculcado a la hipófisis, las suprarrenales, las gonadas y el páncreas endocrino.

—Hipófisis

La enfermedad de Symmonds destruye la hipófisis y da atrofia y esclerosis de las suprarrenales. En el anciano se observa también esclerosis suprarrenal, pero el hipopituitarismo es leve como se evidencia por la producción normal de hormonas, incluso F.S.H. y L.H.

—Insuficiencia suprarrenal

Caracterizada por decaimiento, digestiones lentas, hipotensión arterial y aumento de la pigmentación cutánea. En el anciano se presentan estos trastornos, pero se conserva el equilibrio electrolítico y se tiende a la hipertensión.

—Gonadas masculinas

Sergio Voronoff trabajó con cabras, monos y después con humanos en sus célebres trasplantes. Los resultados fueron transitorios, perdiéndose la mejoría cuando se eliminaban los injertos.

—Páncreas endocrino

En diabéticos relativamente jóvenes aparecen enfermedades de corte crónico, algunas de tipo degenerativo, como la insuficiencia arterial periférica, la arterioesclerosis cerebral y coronaria y la artrosis. También la catarata senil, la osteoporosis, la bursitis y los accidentes cerebrovasculares. Se discute, sin embargo, si la hiperglucemia puede ser la causa de estos cambios degenerativos que se anticipan en el diabético, porque se ha observado, por ejemplo, alteraciones estructurales en las arterias de gran calibre muchos años antes de iniciarse la intolerancia a la glucosa. Pero es evidente que hay una elevada frecuencia de cardiopatía arterioesclerótica en personas con diabetes benigna, imputable, ahora se piensa, a anomalías genéticas o metabólicas. Alguna relación tiene que haber, entonces, entre la diabetes mellitus y el envejecimiento: una precocidad en las manifestaciones involutivas cuando menos. In vitro, por ejemplo, se ha demostrado que los fibroblastos de la piel de prediabéticos tienen una evolución semejante a la de las células que envejecen.

Los diabéticos no presentan envejecimiento precoz de todos sus órganos pero sí, por lo general, algunas alteraciones del envejecimiento en forma prematura. Por todo esto, algunos investigadores consideran al diabético como el modelo para estudiar estos asuntos.

—Sistema nervioso (Cuerpos estriados)

La presencia de algunos signos neurológicos, de preferencia extrapiramidales, ha hecho pensar en la posible relación entre vejez y sistema nervioso. Estos signos son: rigidez, hipocinesia con animia, temblor y postura general que tiende a la flexión.

El parkinsonismo es una enfermedad neurológica por deficiencia de dopamina en los núcleos estriados. Estructuralmente es una destrucción de las células melanóforas de la sustancia negra, sin que por esto se excluyan otros elementos subcorticales en su génesis. Lo importante, parece, es

la integridad funcional de estos núcleos y vías subcorticales (palioestriatum, neostriatum, sustancia negra, cuerpo de Luys), porque su ruptura, particularmente a nivel de la sustancia negra, da por resultado las manifestaciones del síndrome parkinsoniano.

La dopamina, que es producida por la sustancia negra, es un neurotransmisor inhibitorio de las neuronas de los núcleos estriados; su acción es antagonizada por la acetilcolina que es un neurotransmisor excitador que no se altera en el parkinsonismo. O sea que aquí se rompe el equilibrio a predominio colinérgico por disminución de la actividad dopaminérgica.

De los signos neurológicos del síndrome parkinsoniano presentes en el anciano, debemos destacar algunos. La postura de flexión general y de las extremidades superiores se completa con la inclinación de la cabeza adelante. La rigidez muscular, llamada oposición o paratonía, se parece a la rigidez en rueda dentada del parkinsoniano. La hipocinesia con amimia es característica. La marcha, o apraxia del lóbulo frontal, es incierta, por lo que el anciano aumenta su base de sustentación y tiende a ir adelante (propulsión) o atrás (retropulsión). El comienzo de la marcha es difícil, con los pies pegados al suelo, y siempre a pequeños pasos y arrastrando los pies.

Normalmente la cortical inhibe y controla la actividad subcortical. Cuando se producen alteraciones orgánicas corticales se pierde este control, se liberan los núcleos subcorticales y aparecen los reflejos primarios del lactante. Son, entonces, lesiones estructurales del lóbulo frontal las que permiten la presencia, o la reaparición, de estos signos de liberación del control cortical: reflejos de presión, respuestas de la boca (reflejo de succión, reflejo de fruncimiento de la cara), reflejo palmomentoniano, respuesta pedal tónica, reflejo corneomandibular, reflejo de protrusión de la glabella. Si el anciano vuelve a ser como el niño, como se dice, es porque estas lesiones del lóbulo frontal cortan el control sobre los centros subcorticales permitiendo el retorno de los antiguos reflejos.

—Teoría de las radiaciones

El envejecimiento se debería a cambios progresivos e irreversibles por mutaciones somáticas debidas a agentes mutágenos, de preferencia las radiaciones ionizantes.

Punto de vista clínico

Desde el punto de vista clínico el envejecimiento ha sido explicado por dos teorías: la vascular y la neuronal.

—La teoría vascular sostiene que el envejecimiento se debe a alteraciones de los pequeños capilares que modifican el medio que rodea a las células. Este medio, o tejido intersticial, permite la nutrición de las células y es el lugar de depósito de los desechos metabólicos. El daño capilar permitiría el paso incontrolado de fluidos en una y otra dirección, y de esta manera se alteraría y envejecería el gel coloidal que forma los elementos fibrosos del tejido intersticial. La arterioesclerosis sería la lesión extrema

de esta alteración capilar. En los estadios iniciales la irrigación sanguínea deficiente dificulta poco a poco el aporte de oxígeno a los tejidos favoreciendo la isquemia celular. Para algunos autores, incluso, estas alteraciones capilares serían las causantes de los trastornos involutivos, variando los síntomas con la localización de la deficiencia vascular .

—La **teoría neuronal** dice que el envejecimiento se debería al desgaste progresivo de las neuronas, incapaces de regeneración o proliferación. La acumulación de lipofucsina o lipocromo, que son gránulos amarillos derivados probablemente de las lisozimas o de las mitocondrias, en el citoplasma de las neuronas, indicaría que estas células han envejecido y que por eso no pueden utilizar este material. Las neuronas degeneran y mueren y no son reemplazadas por otras. Felizmente tenemos 10,000 millones de estas células que son un buen remanente para ir gastando a lo largo de la vida. Esto en lo cuantitativo, en lo general, porque en calidad las neuronas disminuyen su metabolismo y por lo tanto desaparecen algunos neurotransmisores.

Hasta aquí las teorías clásicas que han tratado de dar una explicación sobre el origen del envejecimiento. Todas han sido importantes en su momento y cada una indica los diferentes puntos de vista desde los que se puede avanzar en este capítulo todavía no dilucidado. Otras teorías, más de acuerdo con los avances de la ciencia, buscan distintos caminos para llegar a los orígenes de este proceso fisiológico de corte longitudinal que lleva inexorablemente a la muerte.

Teorías modernas

- Teoría del Error Primario
 - Por deformación de los mensajes
 - Por aumento progresivo de los enlaces cruzados en las moléculas de DNA
 - Por mutaciones genéticas a nivel cromosómico
 - Por autoinmunidad
- Teoría del Error no DNA
- Teoría del Reloj Molecular

El envejecimiento resultaría del deterioro progresivo del proceso de síntesis de las proteínas. En este proceso juegan papel importante el DNA o ácido desoxirribonucleico y el RNA o ácido ribonucleico. El primero se encuentra de preferencia en el núcleo de la célula y el segundo en las mitocondrias. Normalmente, el DNA forma el RNA y éste favorece directamente la síntesis de las proteínas.

Los trabajos de Alexis Carrel con cultivos de células embrionarias de pollo, renovando el medio convenientemente, habían permitido la supervivencia de estas células por 34 años. Se dedujo que las células, en esas condiciones, podían ser inmortales. Pero fue Leonard Hayflick, de la Universidad de Stanford en los Estados Unidos, el que demostró que las células aisladas en una probeta no pueden vivir indefinidamente. La vida tiene un límite, el límite de Hayflick en honor a este investigador, en relación con el número de divisiones o duplicaciones de la célula. De estudios in vitro con fibroblastos se desprende que las células tomadas del lactante pueden duplicarse 50 veces, las de un hombre de 20 años 30 veces y 20 las de uno de 80 años. Hacia el final del ciclo vital aparecen aberraciones cromosómicas, de manera que sólo tienden a ser inmortales las células que por cambios neoplásicos se vuelven mixoploides (50 a 350 cromosomas por célula). Otros autores opinan que la pérdida de la capacidad de duplicación celular no tendría que ver necesariamente con el código genético programado, sino con alteraciones funcionales por cambios estructurales a nivel molecular, lo que hace pensar en la posibilidad de controlar esos cambios.

Son hechos de observación, en el envejecimiento, la disminución de volumen de la célula por la pérdida progresiva de algunos componentes citoplasmáticos como las mitocondrias y los cuerpos de Nissl. Los núcleos también disminuyen de tamaño por el desdoblamiento de la membrana nuclear y las alteraciones de los nucleolos. Estos cambios estructurales alteran también las reservas de ácidos nucleicos, por lo mismo que las mitocondrias son asiento del RNA, el núcleo lo es del DNA y el cuerpo de Nissl es el principal RNA en las células nerviosas.

Teorías modernas

—Teoría del Error Primario

Sostiene que se altera por error la copia del mensaje genético que forma RNA a partir del DNA. Hay varias posibilidades:

— Por deformación de los mensajes

La deformación del mensaje genético se debe a mutágenos que producen alteraciones estructurales en la formación de RNA a partir del DNA. Estas lesiones hacen ilegibles las letras del código genético. Algunos de estos mutágenos son las radiaciones ionizantes cósmicas y los radicales libres. Los radicales libres son compuestos que tienen un electrón no apareado, que no da carga negativa, o sea que es una valencia desocupada que favorece las reacciones en cadena durante los procesos de autooxidación. El benzopireno, por ejemplo, es un compuesto del humo del cigarro que en contacto con las células se descompone y libera radicales libres. Complementaria a esta teoría es la de la protección celular que se refiere a los antioxidantes como protectores moleculares que evitan el efecto negativo de los radicales libres y así pueden retardar el envejecimiento. Trabajos experimentales han permitido prolongar la vida en ratas usando las vitaminas C y E a grandes dosis. Los antioxidantes actuarían por diversos

mecanismos (no sólo antagonizando a los radicales libres): produciendo una merma calórica, limitando la toxicidad de la dieta de laboratorio o actuando como inductores enzimáticos.

—Por aumento progresivo de los enlaces cruzados en las moléculas de DNA

Parece que con la edad aumentan los enlaces cruzados en las cadenas del tejido colágeno, pero se discute si esto se debe a la madurez de este tejido fundamental o si es expresión de envejecimiento. De todas maneras, el aumento de enlaces cruzados y las crecientes dificultades en el uso correcto de la información codificada, hace pensar en una posible relación.

—Por mutaciones genéticas a nivel cromosómico

Con los años aumenta el porcentaje de anomalías en los cromosomas mitóticos y se hace lenta la síntesis de DNA.

—Por autoinmunidad

La disminución de la capacidad de adaptación del organismo está favorecida por los estados dismunitarios presentes en la vejez. En esta edad son más frecuentes las funciones inmunes anormales, los procesos autoinmunitarios y las enfermedades tumorales. La respuesta inmunológica es menor, tanto la humoral como la celular.

Con el paso de los años se van agotando los linfocitos B y T, sobre todo éstos. Los linfocitos T o células timo—dependientes mantienen la identidad del organismo, defendiéndolo contra la intromisión de bacilos, virus y a veces de algunas células cancerosas, y también contra las células mutantes que aparecen de pronto burlando las leyes de la genética. Pero con la edad los linfocitos T van disminuyendo, y entonces se dificulta la eliminación de las células extrañas o mutantes. La vejez, el envejecimiento en general, sería una suerte de enfermedad autoinmunitaria evidenciable por “una cadena de reacciones de histoincompatibilidad en muchos tejidos”. O sea que a medida que se envejece aumentan los autoanticuerpos, por lo que podría pensarse que la vejez resulta de estos estados dismunitarios.

—Teoría del Error no DNA

Aquí el error está en el RNA que forma proteínas. La síntesis de proteínas es un proceso complejo si se considera que la más simple consta de 300 unidades de aminoácidos interrelacionados por delicados mecanismos enzimáticos. Para esta síntesis se necesita el aporte de información genética y el aparato de síntesis respectivo.

Las mutaciones o errores cometidos en la matriz de información primaria de los genes dan como resultado una proteína con algún aminoácido errado, proteína que es funcionalmente insuficiente o inactiva. Son también inactivas cuando se altera la especificidad de las enzimas que intervienen en la regulación de esta síntesis.

En las células que envejecen hay un paulatino incremento de proteínas y enzimas funcionalmente deficientes, y se ha querido demostrar la

probable relación con la vejez acelerando los procesos de envejecimiento por la introducción de aminoácidos viciados en las células.

Un aspecto importante de esta teoría es la hipótesis de la **Catástrofe de Errores**, de Orgel, según la cual la transcripción por una enzima defectuosa llevaría al aumento acelerado de errores, a una catástrofe de errores, y por consiguiente a la pérdida de la información genética que puede comprometer varios de los procesos vitales de la célula.

—Teoría del Reloj Molecular

Se habla de la existencia de un programa genético en el que el envejecimiento sería continuación del proceso de crecimiento y diferenciación que termina con la muerte. Los genes que entran en el programa serían seleccionados positivamente y sólo se desconectarían al alcanzar la madurez asegurando la reproducción pero también la muerte. Ciertos genes, entonces, están desconectados en células particulares por este Reloj Molecular.

Esta hipótesis explicaría el Límite de Hayflick al controlar el recuento de las duplicaciones celulares. Pero hay un hallazgo que justifica también esta hipótesis; y es la conversión de los cultivos de células mortales en inmortales por el agregado del RNA de algunas infecciones, más concretamente del virus del sarcoma de Rous. Este agregado permite la inversión de la secuencia normal "DNA forma RNA y RNA forma proteína", a esta obra, "RNA forma DNA". Este DNA anormal escaparía a las limitaciones que los genes del envejecimiento imponen al DNA normal.

BIBLIOGRAFIA

1. Beasley, Bárbara y Ford, Donald: Senectud y sistema extrapiramidal. (En "Medicina Geriátrica", de Clínicas Médicas de Norteamérica). México, Noviembre de 1976.
2. Harrison, T.R.: Medicina Interna, México, 4a. ed., 1973.
3. Finkelstein, José: Principios de Gerontología. Santiago de Chile, 1961.
4. Lladó, M.: Introducción a la Geriátrica. Lima, 2a. ed., 1982.
5. Oehninger, C. y otros: Parámetros inmunes humorales y celulares en el envejecimiento. 1er. Congreso Uruguayo de Gerontología y Geriátrica. Montevideo, 24 al 29 de Octubre de 1982.
6. Shagan, Bernard: ¿Es la diabetes un modelo del envejecimiento? (En "Medicina Geriátrica", de Clínicas Médicas de Norteamérica). México, Noviembre de 1976.
7. Vivanco Eguiluz, C.: Tercera Edad. Lima, 1982.