

# El envejecimiento. Cómo combatir sus causas.

JESUS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES

Depto. de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

El envejecimiento podría definirse como el conjunto de procesos que inducen una serie de cambios en las células y tejidos del organismo que disminuyen progresivamente su capacidad para mantener constantes la composición y propiedades de su medio interno (**homeostasis**) frente a estímulos endógenos y ambientales, haciéndole más vulnerable e incrementando el riesgo de enfermedad y muerte.

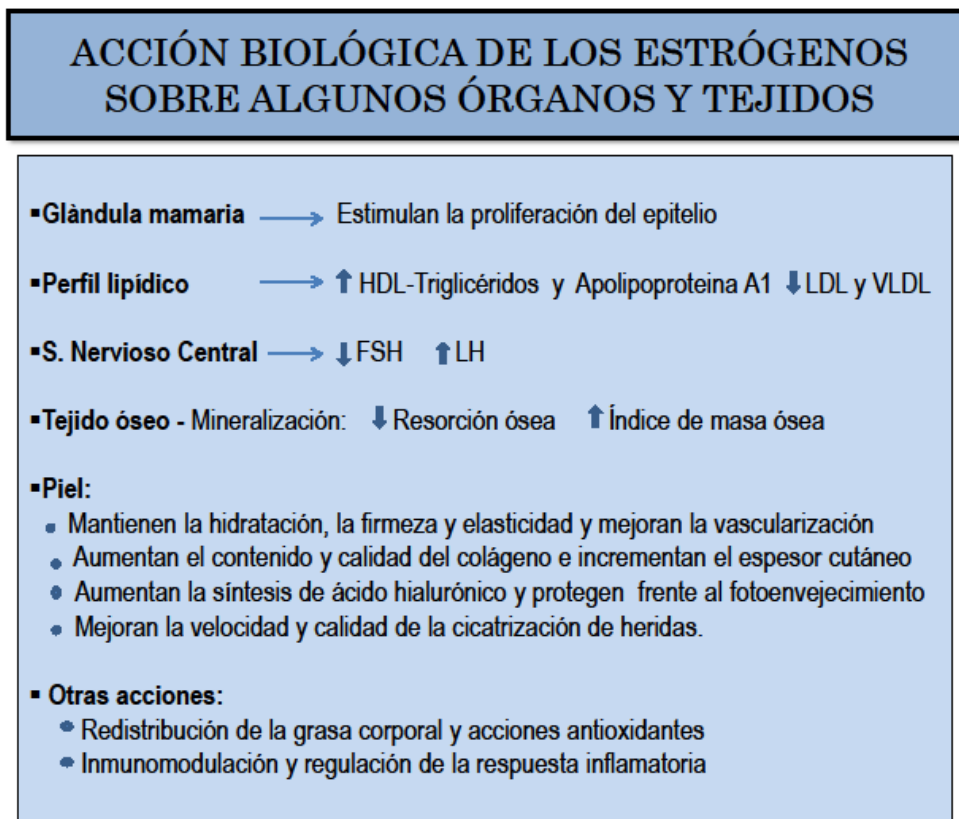
Es un proceso biológico natural y universal que afecta a la práctica totalidad de los seres vivos pluricelulares, incluido el hombre. Es distinto para cada individuo; por tanto, las causas de envejecer con mayor o menor ritmo se deben en parte a la carga genética individual, a ciertos procesos bioquímicos que se han conservado a lo largo de la evolución y, en mayor medida, a las propias condiciones de vida de las personas. Y dentro de cada persona, afecta en distinto grado a los diferentes órganos y tejidos del organismo.

La esperanza de vida en los países desarrollados es, actualmente, de 75 – 80 años, algo más elevada en mujeres que en hombres. Hasta finales de la segunda guerra mundial, estas cifras se situaban en torno a los 40 – 50 años. Las infecciones y la elevada mortalidad infantil hasta la década de los años 50 del siglo pasado, eran causa determinante para que, estadísticamente, la esperanza de vida media fuese baja; lo que no significaba que muchas personas no pudieran alcanzar una edad muy superior en años a la media señalada. A pesar de todo, ‘lo fisiológico’ en esa época era morir a los 40 – 50 años, en general con buen estado de salud hasta momentos cercanos a la muerte por infecciones, accidentes u otras causas. Hoy, es habitual vivir hasta los 70 – 80 años, pero lo hacemos en condiciones más difíciles desde el punto de vista fisiológico, porque la naturaleza nos va desposeyendo gradualmente de ciertas funciones y ciertos mecanismos de defensa con el consiguiente deterioro de la salud: aparición de osteoporosis, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, trastornos cardiovasculares, neurodegenerativos, artrosis y tumores, entre los más frecuentes; todos ellos vinculados en gran medida al hecho de envejecer. El reto actual de la medicina anti-envejecimiento, no es tanto conseguir que las personas vivan más años, sino que vivan con más calidad hasta el final de su vida.

# FACTORES DETERMINANTES DEL ENVEJECIMIENTO

## **Reducción importante de la producción de ciertas hormonas.**

Fundamentalmente de la hormona de crecimiento (GH), de melatonina y de las hormonas sexuales, estrógenos en la mujer y andrógenos en el hombre. Estas hormonas tienen efectos específicos sobre aquellos tejidos y órganos diana sobre los que actúan, y su carencia o la disminución importante de su secreción, tiene consecuencias negativas sobre ellos, consecuencias que pueden ser corregidas mediante la administración exógena de dichas hormonas. Este hecho implica que el envejecimiento es potencialmente reversible, al menos en parte. En el siguiente cuadro están recogidas las acciones biológicas más importantes de los estrógenos.



## **Aumento del estrés oxidativo.**

Envejecemos porque nos oxidamos. Y nos oxidamos porque respiramos oxígeno, el agente oxidante más importante en los organismos aeróbicos. La mayor parte del oxígeno que respiramos es utilizado por las células del organismo para generar energía a través de diversos mecanismos moleculares celulares. Una pequeña parte (2 – 3%) del oxígeno disponible da lugar a la formación de los llamados *radicales libres*, cuya acción sobre la piel y la mayor parte de los tejidos del organismo, hace que se deterioren progresivamente. Se forman en

mayor proporción en personas de mayor edad que en jóvenes; y sus efectos son también más pronunciados en aquellas debido a su menor producción de sustancias antioxidantes capaces de antagonizar dichos efectos negativos.

Las fuentes principales de producción de radicales libres in vivo son: la propia cadena mitocondrial de transporte de electrones durante el proceso de *respiración mitocondrial*, que conlleva la formación de iones superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) e hidropéroxido ( $H_2O_2$ ) como resultado de múltiples reacciones enzimáticas; la oxidación de los ácidos grasos, las enzimas microsomales del sistema citocromo P450 implicadas en el metabolismo de medicamentos y compuestos sintéticos en general y la actividad de las células fagocitarias que defienden al organismo de los gérmenes patógenos presentes o que ingresan en el organismo. En estos procesos, se generan compuestos y sustancias diversas, incluyendo radicales superóxido, hidropéroxido e hidroxilo, entre otros posibles.

Lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN), constituyen dianas para la acción oxidante de los radicales libres. Así, la acción sobre los componentes lipídicos de las membranas celulares, altera su fluidez y sus propiedades específicas, resultando afectado el transporte de sustancias diversas a su través y en consecuencia, el normal metabolismo celular.



La oxidación de proteínas puede ocasionar fragmentación de las mismas, alteración de su conformación estructural característica y pérdida de su actividad funcional normal, por ejemplo, inactividad de ciertos enzimas.

La función principal de los ácidos nucleicos, es almacenar la información genética del individuo y su transmisión hereditaria. Cuando el ADN sufre lesiones a consecuencia de la acción de elementos oxidantes, puede ser reparado por la acción de enzimas específicos. Cuando esto no es posible, el deterioro puede conducir a la formación de tumores.

El estrés oxidativo favorece y está muy relacionado con la inflamación. Los radicales libres que se generan a partir del oxígeno o del nitrógeno son capaces de estimular la formación de interleuquinas proinflamatorias a la vez que reducen las antiinflamatorias y, en consecuencia, favorecen la instauración de procesos inflamatorios y aumentan la muerte celular programada (apoptosis). También disminuye la producción de ATP (adenosin trifosfato), que es la forma en la que almacenamos la mayor cantidad de energía en nuestro organismo.

### **Muerte celular programada. Apoptosis.**

Es un proceso biológico obligado en los seres vivos pluricelulares con el fin de mantener en el tiempo las distintas estructuras y órganos que conforman al ser vivo en cuestión. Es un fenómeno muy importante en el ser humano: en cada momento se forman millones de nuevas células, por lo que es necesario que un número similar se destruya. El proceso permite eliminar células anómalas, alteradas genéticamente por daño del ADN inducido por factores diversos, células infectadas por virus y, fundamentalmente, células alteradas como consecuencia de cambios químicos que ocurren en su interior. Una vez iniciado, el proceso es irreversible: la célula se retrae y colapsa, el núcleo se destruye y la célula muerta acaba siendo fagocitada por los macrófagos del sistema inmunitario, sin que se produzcan daños de las células circundantes.

## **CÓMO INFLUIR EN EL PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO**

Desde tiempo inmemorial el hombre ha buscado desesperadamente el elixir de la eterna juventud, pues lo que interesa en realidad no es tanto aumentar la esperanza de vida como, sobre todo, vivirla con una suficiente calidad.

El declive de ciertas hormonas con la edad y los procesos que dan lugar a la oxidación, a la inflamación y a la muerte celular programada, son procesos normales, fisiológicos y se pueden conocer y medir con la tecnología actual disponible. Dado que estos procesos se incrementan con el envejecimiento, el objetivo para combatirlo es, conseguir reducir su progresión manteniéndolos en niveles más adecuados, que permitan a nuestro organismo un estado más saludable en el tiempo.

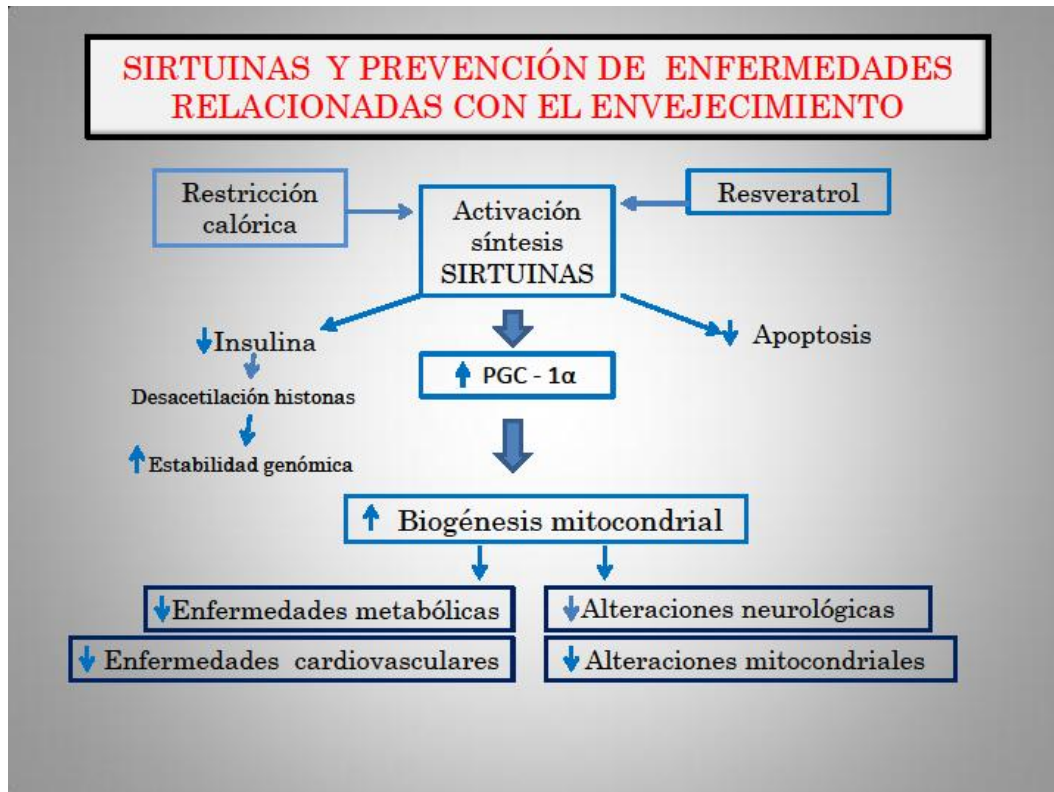
Se sabe, desde hace más de 60 años, que la restricción de la ingesta calórica de la dieta aumenta la esperanza de vida en los roedores. En el ratón, la restricción calórica duplica, prácticamente, su esperanza de vida, de 35 a 50 meses. Con el

fin de comprobar si algo similar ocurría también en los seres humanos, se realizó un estudio en primates, que se prolongó durante 20 años, aproximadamente, y cuyos resultados se han publicado recientemente. Consistió en alimentar a la mitad de los animales incluidos en el estudio (alrededor de 40) con una dieta normal, sin restricción alguna, y al 50% restante, con una dieta cuyo contenido calórico se había reducido en un 30% respecto a la dieta normal. El estudio reveló que el 37% de los animales que se alimentaron con dieta normal, sin restricciones, murieron de enfermedades relacionadas con la edad: alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes y diabetes), enfermedades cardiovasculares y tumores. Solamente el 13% de los monos alimentados con dieta con restricción calórica, murieron, sin llegar a desarrollar diabetes ni prediabetes y se redujo a la mitad, la aparición en este grupo de enfermedades cardiovasculares y tumores. Significativo fue encontrar que, en general, los animales del grupo sometido a dieta restringida, tenían una temperatura corporal más baja, niveles más bajos de insulina y niveles más elevados de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y mostraban una apariencia más saludable, de animales más jóvenes comparativamente a los animales del grupo alimentado con dieta normal. Estos resultados parecen ser extrapolables a los seres humanos, como demuestra el Estudio Longitudinal del Envejecimiento en Baltimore, realizado con la participación de 700 hombres.

Aunque las personas puedan beneficiarse de la restricción calórica, probablemente, la mayoría de ellas no estarían dispuestas a reducir su consumo calórico diario en un 30%. Por este motivo, se ha intentado buscar equivalentes que imitasen los efectos de esta dieta restrictiva, sustituyéndola por otra de contenido calórico normal, pero en la que se modifica alguno(s) de sus componentes. En este sentido el grupo del Dr. Barja, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado un estudio en ratas alimentadas con dietas isocalóricas, reduciendo aisladamente el contenido de grasas, de hidratos de carbono o de proteínas. Los resultados del estudio muestran que una reducción del 30% del contenido de proteínas de la dieta, disminuye en 30 – 40% la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, y disminuye las lesiones por oxidación del DNA mitocondrial; algo similar a lo que ocurre con la restricción calórica. En cambio, ninguna de estas alteraciones sucede en el caso de las ratas alimentadas con dietas cuyo contenido de grasas o hidratos de carbono se ha reducido en 30 – 40% respecto a la de las ratas alimentadas con dieta normal, no restringida.

Estos resultados son especialmente interesantes puesto que conseguir que los humanos adultos acepten una dieta con una disminución del aporte proteico es mucho más factible que llevar a cabo una reducción calórica global. Obviamente, no se debe restringir la ingesta de proteínas a niños ni a jóvenes en desarrollo, pero si es posible hacerlo con personas de edades comprendidas entre 40 y 65 años, lo que contribuiría, junto a otras medidas, a atenuar los efectos del envejecimiento. A partir de esta edad (65 años), no es conveniente reducir la ingesta de proteínas para evitar pérdidas importantes de masa muscular.

En el año 2002 se descubrió que la restricción calórica activaba el gen regulador SIR2, que codifica la síntesis de una proteína llamada Sirtuina2, que estimula la supervivencia de las células y, en consecuencia, está relacionada con el aumento de la esperanza de vida de los roedores. La dieta hipocalórica en ratones carentes del mencionado gen SIR2, no aporta a estos roedores ningún efecto beneficioso, dado que la síntesis de sirtuina 2 no es posible.



Los polifenoles, como el resveratrol, presente en el hollejo de la uva, en el vino tinto, son capaces también de activar dicha enzima, la sirtuina 2. A dosis bajas, el resveratrol es capaz de activar la sirtuina2 en ratas, como hemos podido demostrar en experimentos realizados en nuestro laboratorio. La administración de resveratrol no solo disminuye una serie de marcadores de estrés oxidativo como el  $\alpha$ -TNF (Factor de necrosis tumoral), algunas interleuquinas o la presencia de grasas oxidadas (lipoperóxidos), sino que también potencia la producción de sustancias antiapoptóticas. Además disminuye el grado de envejecimiento cerebral. Estos efectos beneficiosos del resveratrol y polifenoles en general, así como los derivados de la restricción calórica, desaparecen si se bloquea la producción de sirtuinas. Algunos científicos especulan con la posibilidad de aumentar la esperanza de vida de las personas a través del resveratrol del vino tinto administrado en cápsulas. Aunque los datos existentes no son tan concluyentes como para afirmar que sus efectos sean solamente beneficiosos, si permiten vislumbrar un futuro prometedor para mejorar nuestra

salud gracias a la restricción proteica en la dieta y la administración de resveratrol y otros polifenoles, combinados con el ejercicio físico, que es un factor importante de fácil realización y muy económico.

La Melatonina es una hormona de estructura indolamínica producida por la glándula pineal durante periodos de oscuridad y con acción cronobiológica conocida desde hace decenios. En el hombre, su secreción disminuye con la edad. Es inductora fisiológica del sueño, indicación para la que está disponible desde hace años en numerosos mercados farmacéuticos internacionales. En el año 2007 fue registrada como medicamento en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y también en la Agencia Española del Medicamento. La melatonina actúa como un quelante directo de radicales libres, tanto por sí misma como a través de sus metabolitos. Es capaz de incrementar algunas enzimas antioxidantes como la SOD (superóxido dismutasa) o la GRx (glutatión reductasa) para ejercer acciones antioxidantes indirectas como se ha demostrado en hepatocitos de animales viejos, reduciendo también su contenido en LPO (lipoperóxidos), marcadores del daño oxidativo. Incrementa la actividad de los complejos mitocondriales involucrados en la fosforilización oxidativa de las células, con lo que aumenta la síntesis de ATP, reduciendo en consecuencia el estrés oxidativo y la inflamación. Otros posibles mecanismos de protección de la melatonina, incluyen la inhibición de la apoptosis y ciertas acciones inmunoestimulantes, como la activación de las células NK ('Natural Killer', 'células asesinas') del sistema inmunitario y la expresión de varias citoquinas inmuno-moduladoras, como mecanismos de protección frente a infecciones.

Todo ello hablaría a favor del uso de melatonina no solo como medicamento inductor de sueño, indicación para la que actualmente está registrada, sino también como medicación anti-envejecimiento, aunque la ausencia de ensayos clínicos adecuados y de larga duración, así como la ausencia de estudios dosis-respuesta no lo hacen todavía posible. Como es un producto natural no patentable y de muy bajo coste, los grandes laboratorios farmacéuticos no están interesados en la realización de ensayos clínicos, sino más bien en el desarrollo de análogos, de coste más elevado y probablemente menos efectivos.

La secreción de hormona de crecimiento (GH) en el hombre a partir de los 40 años, es muy escasa. La administración exógena de esta hormona, revierte los efectos secundarios sobre piel, hueso, cerebro y otros tejidos que origina su falta. El tratamiento con GH es capaz de incrementar el número de neuronas en el animal viejo pero no aumenta la neurogénesis, por lo que parece actuar disminuyendo la apoptosis. Este hecho parece confirmarse porque en homogenizados cerebrales de rata, hay un aumento de las sustancias que impiden la apoptosis, Bcl2 (B-cell lymphoma 2), sirtuinas y glutatión peroxidasa, y una disminución de las que la favorecen, como las caspasas 3 y 9. Melatonina, estrógenos y fitoestrógenos actúan también estimulando la neurogénesis y no en cambio, sobre apoptosis. En el hígado, el envejecimiento disminuye la producción de ATP junto con un incremento de la producción de

NO, CO y lipoperóxidos (LPO) a la vez que produce un aumento de la fracción citosólica de citocromo C y una disminución de la fracción mitocondrial. El tratamiento con GH aumenta en el hígado la fracción mitocondrial y disminuye la citosólica de citocromo C con lo que aumenta el ATP, disminuye el estrés oxidativo y por ende, la apoptosis. Los estrógenos mejoran también algunas de las funciones deterioradas y también la melatonina, si bien no tan marcadamente como la GH. En la piel, el envejecimiento se acompaña de un adelgazamiento de la epidermis y de un aumento de la hipodermis que revierten casi totalmente con la administración de GH y parcialmente con melatonina y estrógenos. Los fitoestrógenos no tienen ninguna acción a este nivel. Los queratinocitos en cultivo procedentes de animales viejos muestran un aumento de nucleosomas, caspasa 8 y caspasa 3 y una disminución de Bcl 2 que se restablecen con GH y melatonina. Sobre el sistema inmunitario el envejecimiento disminuye la actividad NK, la linfoproliferación y la quimiotaxis. En ratas hembra, la castración empeora la situación. El tratamiento con GH mejora todos los parámetros y la melatonina y los estrógenos también tienen una acción destacada. Por todo ello, los tratamientos hormonales mencionados son capaces de mejorar los síntomas del envejecimiento en sistema nervioso central, hígado, sistema inmunitario y piel, bloqueando los mecanismos moleculares de inducción de estrés oxidativo y apoptosis.

Es conocido el efecto protector que los estrógenos tienen para la mujer durante el periodo de su vida fértil. Se producen en el ovario y en parte, por conversión periférica de precursores de origen suprarrenal. Al margen de su papel esencial en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y en el mantenimiento de la función reproductora en la mujer, los estrógenos tienen también efectos sobre el metabolismo de lípidos, sobre el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, y sobre la mineralización del tejido óseo, disminuyendo su resorción y aumentando en consecuencia, el índice de masa ósea. Otras acciones son la redistribución de la grasa corporal y la inmunomodulación y regulación de la respuesta inflamatoria. También se les ha asignado acciones antioxidantes.

Muy importante es su acción sobre la piel de la mujer, promoviendo la actividad mitótica de la epidermis y favoreciendo la formación de colágeno, síntesis de ácido hialurónico, fibras elásticas y vascularización de la dermis; la piel se mantiene así hidratada y elástica. En la mujer posmenopáusica se pierden desde el inicio estas características, apareciendo sequedad de piel y mucosas, sofocos, sudores, insomnio y, a la larga, toda una serie de alteraciones orgánicas (osteoporosis, alteraciones vasculares...) en cuya génesis, la falta de estrógenos participa en mayor o menor grado.

Con la instauración de la menopausia, que sucede aproximadamente hacia los 50 años, la mujer deja de estar protegida por los estrógenos.

Como se mencionó anteriormente, la expectativa de vida en España, en el año 1900, era similar en hombres y mujeres. Sin embargo, en 1990 dicha expectativa



era de 73.7 años en hombres frente a 81 años en mujeres (diferencia de 10% aproximadamente, mayor en mujeres).

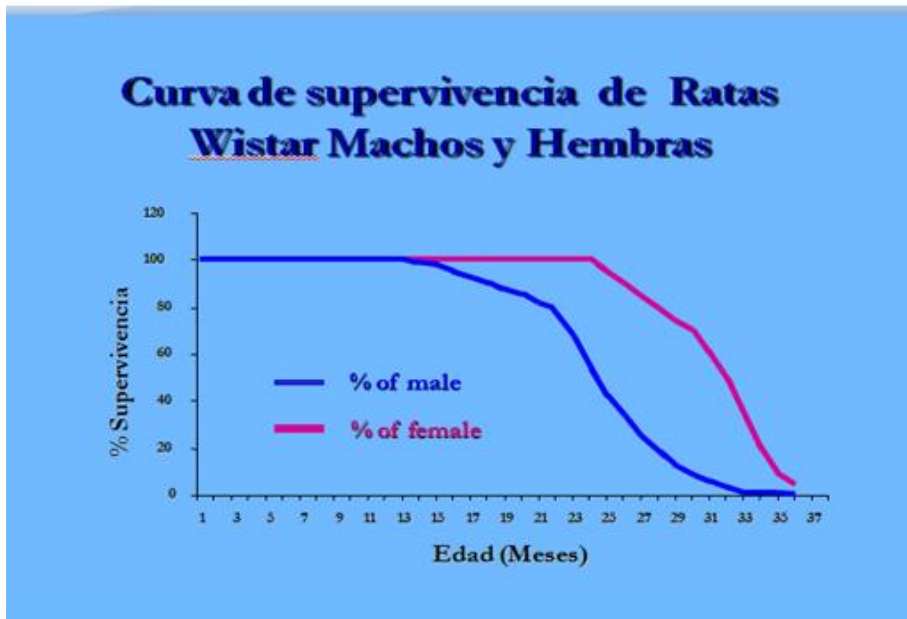
## EXPECTATIVA DE VIDA EN ESPAÑA

Longevidad en el periodo 1900 - 2020

Año	Hombres	Mujeres	Diferencia (%)
1900	33.8	35.1	3.8
1960	67.4	72.2	7.1
1980	72.5	78.6	8.4
1992	73.7	81.0	9.9
2020	77.7	83.8	7.9

Modificada de Fernández Ballesteros et al. Aging in Europe, 1999

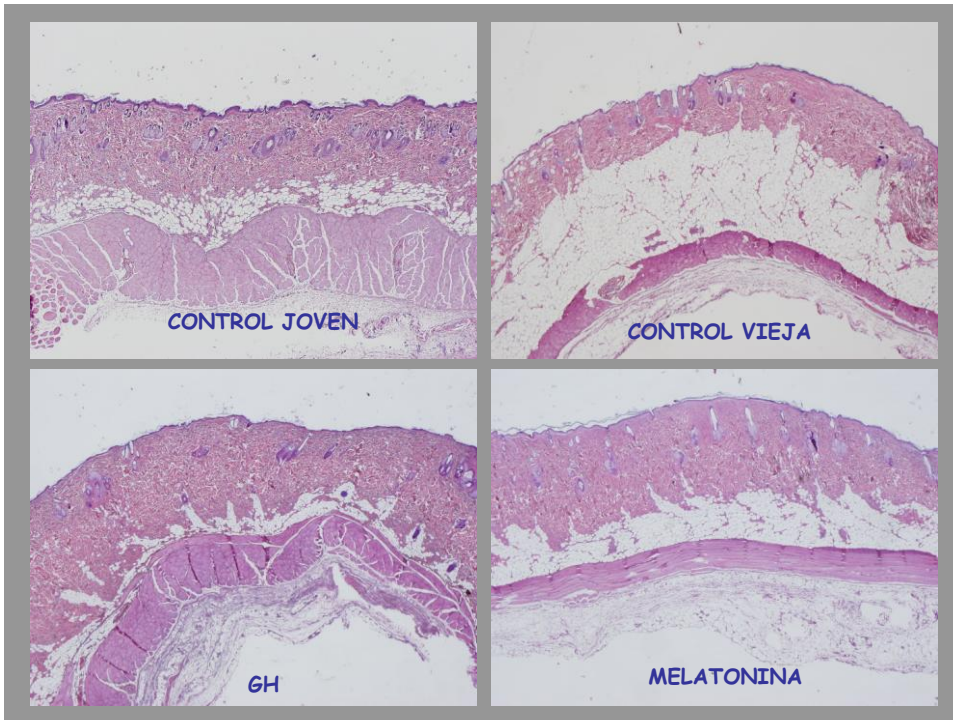
Antes de los años 50 del pasado siglo, las enfermedades infecciosas eran la causa más frecuente de muerte, sin distinción entre hombres y mujeres. Posteriormente, las enfermedades neurodegenerativas explican las diferencias observadas entre ambos sexos. Algo similar ocurre en roedores. La rata macho vive menos que la rata hembra. Esto es debido a diferencias en el grado de estrés oxidativo entre ambos sexos: en la rata macho se producen más radicales libres en las mitocondrias hepáticas y en cerebro, que en la rata hembra.



En ratas ovariectomizadas, la producción de radicales libres es similar a la encontrada en el macho. La situación revierte cuando se administra estrógenos a la rata ovariectomizada.

Por lo que respecta a la pared de los vasos sanguíneos, se ha comprobado que en la rata joven, la pared de la aorta es más delgada que en el animal viejo y conserva mejor su capacidad de dilatación. El tratamiento de sustitución con hormonas que disminuyen con la edad, revierte parcialmente estas alteraciones. A nivel hepático, el contenido celular de lipoperóxidos en los hepatocitos, conduce a la formación de hígado graso, con lo que se reduce la capacidad de formación de ATP por las mitocondrias. Las hormonas juegan aquí un papel importante. En efecto, si a ratas macho viejos se les administra GH, aumenta el contenido de ATP. También ocurre con la rata vieja hembra, siendo el incremento aún mayor cuando se asocian estrógenos. Estos hallazgos indican que es posible revertir algunas de las alteraciones cardiovasculares que aparecen con la edad, cuando se administran estas hormonas.

En piel sucede algo similar. En ratas de más de 24 meses (correspondería a una edad de 65 – 70 años en humanos), la epidermis se adelgaza considerablemente, la dermis aparece desestructurada, la hipodermis muestra un elevado contenido de grasa y el músculo subyacente aparece atrofiado. Es decir, el envejecimiento determina en la rata, importantes alteraciones en la piel. Si a estos animales se les trata con GH, la piel vuelve a adquirir características similares a la de la rata joven. Algo similar ocurre cuando se las trata con melatonina. Los cambios descritos se producen igualmente en ratas castradas: las lesiones en piel aparecen



Efecto del tratamiento con GH y con Melatonina sobre la piel de rata vieja

aunque la rata sea joven. En estos casos, la mejoría es mayor cuando se asocian estrógenos al tratamiento con GH y melatonina.

En el hueso los cambios son similares a los descritos para la piel. La osteoporosis, la consolidación de fracturas en personas de edad avanzada (también en animales de experimentación), el proceso de osificación y recuperación de las lesiones se acelera y aumenta con la administración de hormona de crecimiento. Lo que significa que si a estos animales de experimentación (también a los seres humanos) se les administra aquellas hormonas que la naturaleza les va retirando con la edad, mejoran considerablemente, tanto su hígado como su sistema cardiovascular, cerebro, piel y demás órganos, en general...

El sistema inmunitario juega un papel fundamental en la defensa del organismo frente a infecciones por virus y bacterias y ante agresiones por otros agentes, internos y externos. Interviene permanentemente eliminando aquellas células que potencialmente se malignizan por sufrir errores en el proceso de división celular normal, que suelen conducir a la formación de tumores. Por consiguiente, si el sistema inmunitario funciona adecuadamente durante un largo periodo de tiempo, probablemente esa persona vivirá bien durante más años. Experimentos en ratones han demostrado que la administración de hormona de crecimiento a ratones de edad superior a 16 semanas, aumenta su supervivencia respecto a la del grupo control.

En resumen, se puede afirmar que muchas de las alteraciones del sistema, cardiovascular, del hígado, del SNC y de otros tejidos y órganos relacionados con la edad, se deben al estrés oxidativo, a la inflamación y a la apoptosis. La secreción de hormona de crecimiento, de hormonas sexuales y de melatonina, disminuye con la edad, lo que genera alteraciones en varios de estos tejidos y sistemas. La terapéutica de remplazo con estas hormonas, es capaz de revertir, al menos parcialmente, el estrés oxidativo y la inflamación, reduciendo así las alteraciones que ocurren como consecuencia del envejecimiento.

En la mujer, durante su etapa de vida fértil, el estrés oxidativo es de menor intensidad que en el hombre, pues produce menos radicales libres y mayor cantidad de sustancias antioxidantes, lo que reduce en ellas la tasa de enfermedades cardiovasculares. La menopausia suprime ambas ventajas, que se pueden recuperar con el tratamiento sustitutivo con estrógenos. Los efectos beneficiosos de esta terapéutica tanto a nivel cardiovascular como en la piel, hígado y sistema nervioso central, son evidentes. La incidencia de efectos secundarios a esta terapéutica con estrógenos en mujeres, está sometida actualmente a revisión.

\*\*\*\*\*

*Septiembre 2017*