

**ASPECTOS GENERALES DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y  
PATOLÓGICO: FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.**

**JUAN CARLOS CABALLERO GARCÍA**

**Geriatra**

Profesor colaborador en el Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Oviedo  
Tutor de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Deusto-Arangoiti.  
Osakidetza (Bilbao)

## **ASPECTOS GENERALES DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL Y PATOLÓGICO: FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA**

### **INTRODUCCION.-**

Envejecimiento es el proceso de llegar a viejo independientemente de la edad cronológica. Senectud es un término que hace referencia al estado de vejez característico de los últimos años de la vida (1).

Desde un punto de vista clínico-práctico, se acostumbra a diferenciar el “envejecimiento normal”, debido al transcurrir de los años, del “envejecimiento patológico” que se atribuye a causas originadas por enfermedades agudas y/o crónicas, factores ambientales, hábitos tóxicos ( tabaquismo, el alcohol y otras drogas), presencia de tumores, traumatismos físicos, estrés cotidiano y reacciones secundarias a fármacos .

Tanto uno como otro (independientemente de las causas predisponentes y desencadenantes) hacen referencia a los cambios físicos, bioquímicos, funcionales, psicológicos y cognitivos que se producen, con mayor o menor rapidez, a partir de los 50 años de edad, en todas las personas.

La intensidad y el tiempo necesario para desarrollar los procesos del envejecimiento, varían de una persona a otra, dependiendo de numerosos factores, que van desde el tipo de alimentación, a la base genética tisular, la personalidad individual, los objetivos existenciales, el estilo de vida, el ámbito geográfico, etc.

En todas las etapas de la vida la fuerza directora de la herencia y las influencias moldeadoras de los ambientes externos e internos interaccionan en la determinación de la competencia fisiológica y la duración total de la vida (1).

La vejez se puede resumir como la edad de las pérdidas. Si el envejecimiento es un proceso, la vejez es una situación social. Todos los que han envejecido, a pesar de las diferencias individuales o de grupo existentes, conforman un todo con unas propiedades comunes que ofrecen suficiente relevancia para constituirse como un sector humano distinto al de otras edades.

Llegar a los 65 años es alcanzar una vejez social que viene definida, generalmente, por la jubilación. En la actualidad el umbral de la vejez se ha dilatado mucho y van a ser los 80 años cuando se entre en la ancianidad. La salud mal acomodada, la sensación de cansancio vital o el progresivo apartamiento social, señalarán la frontera entre ser mayor y ser anciano. Nuestros abuelos y los pensionistas de los años 90 del siglo XX son gente bien distinta. No obstante, nunca hubo tantos ancianos con invalidez como ahora. Este es un lado negativo inevitable, las personas con enfermedad viven más, y para muchos el precio de ese continuar existiendo va a ser la incapacidad y la dependencia (2).

## **ENVEJECIMIENTO.-**

A todos los cambios biológicos estructurales y funcionales que acontecen a lo largo de la vida, desde el desarrollo embrionario hasta la senectud denominamos envejecimiento. Se trata de un proceso deletéreo, dinámico, complejo, irreversible, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción genética de éste y su medio ambiente. Los cambios biológicos producen, en los órganos, pérdida de función y una disminución de la máxima capacidad funcional, pudiendo muchos sujetos seguir con su capacidad de reserva funcional (variable entre las personas y, también, entre los diferentes órganos de cada persona) más allá de las necesidades comunes. Los sistemas de reparación, durante la época posmadura, no van a ser capaces de eliminar completamente las lesiones de la acción de envejecer sobre las células, tejidos y órganos produciéndose, como resultado, el deterioro progresivo de los sistemas por acumulación de lesiones.

No existe una definición de envejecimiento lo suficientemente convincente y, dependiendo de las diferentes perspectivas que se consideren, podemos destacar las siguientes:

Según Frolkis (3) sería: “Un proceso biológico multifactorial, que comienza mucho tiempo antes que la vejez, y que evoluciona de forma continua, siguiendo un curso determinado por las propias características intrínsecas”.

Según Brocklehurst (4) sería: “Un proceso progresivo de desadaptación del individuo al medio que le rodea, que termina con la muerte”.

Según Bourliere el envejecimiento incluye (5) “Todas las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos”.

Según Rowe (6) el envejecimiento humano muestra como notas definidoras el ser:

- Lineal, como proceso que se extiende a lo largo de la vida y que cristaliza en un determinado momento.
- Inevitable, ya que no puede detenerse salvo en la muerte.
- Variable, por no ser semejante en los individuos que nacieron en la misma época y situación.
- Asíncrono, pues no se produce con el mismo grado de desgaste en los diferentes órganos.

Según Ollar (7): el envejecimiento “Es un proceso natural de duración variable, homogéneo para cada especie, sobre el que influyen numerosos factores condicionantes, algunos propios del individuo (genéticos) y otros ambientales o circunstanciales. Este proceso es dependiente del tiempo y consiste en un progresivo incremento de la vulnerabilidad y la disminución de la viabilidad del organismo, asociados con una creciente dificultad en las posibilidades de adaptación y una mayor susceptibilidad de contraer enfermedades, lo que eventualmente conduce a la muerte”.

Envejecimiento fisiológico es aquel que cumple una serie de parámetros aceptados en función de la edad de los individuos y, sobre todo, le permiten una buena adaptación

física, psíquica y social al medio que le rodea. La fisiología está enfocada a la estructura y función de los sistemas biológicos corporales (1).

El envejecimiento es patológico cuando la incidencia de procesos, fundamentalmente enfermedad, alteran los diversos parámetros e impiden o dificultan la correspondiente adaptación. Es decir, que cuando se dan situaciones especiales o adversas que producen un empeoramiento de la capacidad funcional orgánica el proceso de envejecimiento fisiológico natural se transformaría en patológico.

## **FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO.**

Fisiología es la ciencia que estudia las funciones de los seres vivos y su regulación, incluyendo la homeostasis y la adaptación. En la vejez ocurren una serie de cambios a nivel molecular, celular, de tejidos y de órganos que contribuyen a la disminución progresiva de la capacidad del organismo para mantener su viabilidad. Sin embargo, este declinar no es uniforme en velocidad ni magnitud. En ciertas funciones, la regulación del organismo se mantiene aceptable hasta una edad avanzada, por ejemplo el equilibrio ácido-base. En otras funciones el organismo empieza a declinar relativamente pronto, en la edad adulta, mantenido un descenso constante como ejemplo tenemos el deterioro de los órganos de los sentidos. Otras alteraciones, en último lugar, comienzan muy pronto en la vida, pero sus efectos solo se manifiestan cuando han progresado lo suficiente para poder objetivarse a través de sus complicaciones, por ejemplo la aterosclerosis. La heterogeneidad fisiológica es una de las características más consistentes de la población que llega a vieja (1).

A nivel biológico los cambios del envejecimiento suponen una involución caracterizada por la disminución del número de células activas, alteraciones moleculares, celulares y tisulares que afectan a todo el organismo, con progresión que nunca es de carácter uniforme. Los cambios más significativos se dan en el corazón, pulmones y riñones (8).

Todas las células experimentan cambios en el proceso de envejecer; se hacen más grandes, y poco a poco pierden su capacidad para dividirse y reproducirse. Por ello, pierden su funcionalidad o bien inician un proceso de funcionamiento anormal.

La célula puede morir por necrosis o por apoptosis. La necrosis es un proceso puramente antrópico, debido a la pérdida de la capacidad de la célula para transformar la energía externa. Por el contrario, la apoptosis es un fenómeno muy ordenado y regulado por el que la célula se suicida a través de un estímulo que puede ser una señal fisiológica o una agresión muy leve. Este proceso es esencial para el desarrollo y remodelación normales.

El cuerpo está formado por células, estas a su vez forman tejidos, los tejidos a su vez forman órganos, estos forman aparatos y, a su vez estos componen los sistemas que mantienen el cuerpo vivo.

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

- Factores genéticos: alteraciones de los cromosomas y de las divisiones celulares.

- Factores metabólicos: síntesis de proteínas anormales y toxicidad por radicales libres.
- Factores inmunológicos: reducción de la capacidad inmunológica humoral y celular.
- Factores de riesgo sobreañadidos: tabaco, alcohol, colesterol elevado, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, etc.
- Factores vasculares: arterioesclerosis con disfunción sobre la microcirculación.
- Factores hormonales.
- Factores accidentales: patologías sistémicas, intervenciones quirúrgicas, traumatismos....

En ausencia de un perfil completo del envejecimiento, y conscientes de la variabilidad temporal de los cambios en la vejez, los fisiólogos han dirigido gran parte de sus estudios a los cambios edad-dependientes que afectan a los mecanismos integrales. Estos mecanismos son los que mantienen la homeostasis, es decir, los que aseguran la constancia del medio interno a pesar de la variabilidad del externo. El envejecimiento representa, por lo tanto, una disminución en la capacidad de adaptación debida a una reducción de la flexibilidad de los mecanismos fisiológicos que regulan el equilibrio necesario para mantener constante el medio interno. El control de la homeostasis requiere que se mantenga intacta la función integrada de órganos y sistemas para una correcta actuación biológica del organismo (9).

El cuerpo humano posee variados sistemas de control y si uno de los sistemas falla, el equilibrio homeostático se ve en riesgo y en ocasiones el fallo puede ser incompatible con la vida. Los más complejos son los sistemas de control genético dentro de la célula, pero existen otros que se hacen patentes desde el punto de vista de un órgano o sistema como un todo. Dentro de estos mecanismos de control, tenemos la regulación de concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono, regulación de la presión arterial, la regulación de la temperatura corporal y regulación hormonal, entre otros.

#### Retroalimentación negativa (1)(9)

Si un factor cualquiera alcanza concentraciones excesivas o demasiado bajas, un sistema de control inicia una retroalimentación negativa que consiste de una serie de cambios que devuelven al factor antes mencionado hacia un valor medio determinado, con lo que se mantiene la homeostasis. Un buen ejemplo es la regulación de la concentración de dióxido de carbono en el organismo. Cuando existe una concentración incrementada de CO<sub>2</sub> en el líquido extracelular, se aumenta la ventilación pulmonar, lo que al mismo tiempo hace disminuir la concentración del gas en el medio interno, ya que aumenta su expulsión en cada respiración. Esto es lo mismo que decir que la respuesta es negativa con respecto del estímulo inicial. Del modo contrario, si el CO<sub>2</sub> disminuye de manera excesiva, se comienza el proceso del sistema de control para que los niveles del gas se incrementen a un nivel adecuado del mismo ya que es de vital importancia para el ser humano.

## Retroalimentación positiva (1)(9)

A la retroalimentación positiva también se le conoce como círculo vicioso y es regularmente fatal para el organismo que lo padece. Una retroalimentación positiva, al contrario de la retroalimentación negativa, no deriva en una estabilidad del sistema, si no en una inestabilidad peligrosa. Un ejemplo: cuando se padece una hemorragia severa de dos litros de sangre, el volumen circulatorio es tan bajo que el corazón no dispone del suficiente como para bombear con eficacia. Esto hace que la presión arterial caiga y también el flujo de las arterias coronarias, fallando el aporte de oxígeno al miocardio, lo que a su vez debilitará más al corazón haciendo que la función de bomba sea más débil y disminuida, continuando así hasta que el sistema se colapse por culpa del círculo vicioso generado.

En muchos casos el mismo organismo tratará de proveer una retroalimentación negativa para romper el círculo vicioso en el que se encuentran los factores. Si en el ejemplo de la hemorragia, a la persona en lugar de dos litros perdidos de sangre fueran solo un litro, los mecanismos de control normales proporcionarían la retroalimentación negativa para controlar el gasto cardiaco y la presión arterial compensando de manera eficaz la retroalimentación positiva. Durante el parto ocurre un efecto beneficioso de la retroalimentación positiva con la hormona oxitocina.

## **Características fisiológicas del envejecimiento (10).-**

1. La función fisiológica de muchos órganos y sistemas declina con la edad , considerando diferencias en el grado de afectación de los diferentes sistemas y con amplia variabilidad individual.
2. Los cambios fisiológicos asociados a la edad no tienen significación clínica cuando el organismo está en reposo, pero sí en situaciones de estrés (ejercicio, enfermedad, fármacos) donde el anciano tiene menor respuesta o capacidad reactiva.
3. Hay una alteración en los sistemas homeostáticos con el curso del envejecer.
4. Los cambios fisiológicos determinan la esperanza de vida o supervivencia máxima potencial de una especie (de 120 años en el ser humano), mientras que la expectativa de vida al nacer en los individuos de cada sociedad viene determinada por la interacción entre factores personales, ambientales y sociales.

## **Consecuencias clínicas de los cambios fisiológicos del envejecimiento (10).-**

- diferente forma de presentación de las enfermedades en el anciano
- susceptibilidad ante la enfermedad
- alteraciones o cambios en la cinética y dinámica de los fármacos en relación con cambios en la composición corporal y variaciones en la función hepática y renal.
- alteración de los rangos de referencia de las pruebas complementarias de diagnóstico usadas en la práctica clínica.

## **ENVEJECIMIENTO DE LOS APARATOS, ORGANOS Y SISTEMAS CORPORALES.**

El declinar fisiológico con el envejecimiento es un fenómeno cuasi universal entre los sistemas corporales, pero estos cambios varían, de forma amplia, entre los diferentes órganos (tabla 1) (11). Los órganos del cuerpo humano tienen una enorme reserva funcional, que indica su capacidad para hacer frente a agresiones externas. Esta reserva se va perdiendo con el paso de los años y, con ello, la posibilidad de enfrentarse a los agentes externos. Los procesos que mantienen la homeostasis están modulados por sistemas de control (fundamentalmente los sistemas neuroendocrino e inmunitario) y su envejecimiento provocará una pérdida de calidad en la adaptación del organismo al medio ambiente.

Como consecuencia del envejecimiento son muchos y complejos los cambios que se producen en nuestro organismo y todo él se ve afectado en mayor o menor medida, modificándose sus funciones y presentando una disminución sustancial crucial para las diferentes situaciones de enfermedad. Repasemos brevemente estos cambios:

### **1. Sistema cardiovascular**

Las principales características del envejecimiento del sistema cardiovascular reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel de la pared de los vasos, la relajación miocárdica, el llenado ventricular y la respuesta a las catecolaminas (12). Los principales cambios son (11):

- Aumento del colágeno subepicárdico y subendocárdico
- Aumento de los depósitos de lipofuscina y de amiloide
- Presencia de zonas de fibrosis (sobre todo si son superiores a 2 cms), que suelen asociarse a patología coronaria previa
- Modificaciones en el aparato valvular, sobre todo en los sitios de mayor movilidad, sobre todo en la válvula aórtica.
- Calcificación muy común de válvulas y anillos valvulares
- Degeneración mucosa de las valvas mitrales
- Modificaciones del sistema de conducción, con acúmulos grasos en torno al nodo sinoauricular y pérdida de células marcapasos de este nódulo (por encima de los 75 años sólo existen un 10% de las presentes en adultos jóvenes).
- Cambios en los vasos coronarios a nivel de las capas media e íntima con estenosis importante en al menos uno de los tres vasos principales en más del 60% de los varones a partir de los 50 años de edad y de las mujeres por encima de los 70 años.

En la tabla 2 se exponen los cambios a nivel vascular. Todas las modificaciones anatómicas que ocurren en el corazón sano, en relación con el proceso de envejecimiento dan lugar, como lógica consecuencia, a modificaciones importantes en el funcionalismo cardíaco.

En la vejez existe una tendencia a presentar respuestas cardiovasculares alteradas que generan mayor susceptibilidad del corazón a desarrollar trastornos clínicos específicos; aún en ancianos sin cambios fisiológicos evidentes, esta situación se ha denominado «presbicardia», así el corazón del anciano tiende a desarrollar arritmias y fallo cardíaco en situaciones de estrés. Por ello, el conocimiento de las repuestas determinadas por el proceso del envejecimiento normal, en oposición a las desencadenadas por la enfermedad cardiovascular, son esenciales para evitar intervenciones innecesarias y costosas (13).

### **2. Sistema respiratorio**

Las principales características del envejecimiento del sistema respiratorio reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel del retroceso elástico pulmonar, la distensibilidad de la pared torácica y la fuerza de los músculos respiratorios (14). Muchos de los cambios funcionales asociados con la edad están relacionados con estos tres fenómenos.

Debemos diferenciar dos grandes apartados: los cambios que tienen lugar en el aparato respiratorio propiamente dicho y aquellos otros que se producen externamente al pulmón, en localizaciones como la caja torácica o los músculos respiratorios, pero que van a condicionar también las modificaciones observables en la función pulmonar (tabla 3) (11).

Los cambios funcionales del aparato respiratorio pueden ser divididos en tres grandes grupos (15):

a) Cambios en los volúmenes y capacidades pulmonares

A consecuencia del estrechamiento de las vías aéreas secundarias a la pérdida de propiedades elásticas, existe una elevación progresiva del volumen residual. En íntima relación con estos datos se observa disminución de la capacidad vital CV (de 20-25 ml/año). Lo mismo ocurre con el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS), que alcanza cifras inferiores a 25-30 ml/año. Como consecuencia, nos vamos a encontrar con una reducción progresiva de la relación VEMS/CV (del 2% cada década).

b) Cambios gasométricos

Los cambios son mínimos y, en la mayoría de los casos, con poca significación clínica. Los shunts fisiológicos aumentan con la edad y producen un aumento del gradiente de oxígeno alveolo-arterial que colocan al anciano en una posición de riesgo para desarrollar hipoxemia.

c) Cambios en el control de la ventilación

Los mecanismos de respuesta a la hipoxemia e hipercapnia se encuentran alterados con el envejecimiento, aunque la significación clínica, en la población sana, de este hallazgo es mínima. Las pausas de apnea son mucho más comunes en el sujeto anciano cuando se compara con el sujeto adulto joven. El anciano tiene un mayor riesgo de desarrollar aspiración y neumonía. La disminución en el vaciamiento gástrico y del tono del esfínter esofágico inferior aumenta la incidencia de vómitos y regurgitación. El deterioro en el reflejo nauseoso también predispone a la aspiración.

### **3. Aparato digestivo (8)(16)(17)**

Dada la gran capacidad de reserva funcional de casi todo el tracto gastrointestinal, el envejecimiento tiene relativamente poco efecto sobre su funcionamiento. De las tres principales funciones que ejerce el tubo digestivo la que más se va a alterar es la motora.

Los cambios más frecuentes son, sobre todo, disminución del tamaño de encías y pérdida de piezas dentales. Aproximadamente el 50% de la población presenta edentulismo debido, sobretodo, a la mala higiene oral, y no al envejecimiento. Ello

condicionará una disminución en la capacidad de masticar los alimentos, y por tanto, limitaciones en la dieta del paciente.

También encontramos una disminución de la capacidad para generar saliva que dificultará la formación del bolo alimenticio y su deglución. Esta última es una acción compleja que requiere la coordinación fina de diversos músculos de la orofaringe, que están controlados a su vez por el sistema nervioso central. En los ancianos esta coordinación se ve alterada, explicando esto la mayor frecuencia con la que encontramos disfagia, atragantamientos o regurgitación de los alimentos.

Otros cambios también ocurridos en la cavidad bucal son la atrofia de las papilas linguales, que contribuye a la pérdida de apetito y a la disminución de las sensaciones gustativas.

En cuanto a la función motora esofágica, puede haber disminución de la respuesta peristáltica y aumento de la no peristáltica, retraso del tiempo esofágico y una mayor incompetencia del esfínter.

En el estómago puede haber trastornos de la motilidad, con retraso en el vaciamiento para alimentos líquidos, descenso de la secreción ácida y de pepsina que provoca disminución en la absorción de hierro y vitamina B12.. Igualmente, la mucosa gástrica está menos vascularizada a medida que avanza la edad.

En cuanto a la absorción de nutrientes por la pared intestinal, no se ha encontrado una disminución de ésta con la edad. Lo que sí se ha observado es un enlentecimiento en la motilidad del intestino delgado y grueso, que se explicaría por la disminución existente en el número de neuronas del plexo muscular que inerva estas porciones intestinales. En el intestino grueso encontramos un mayor crecimiento de las células mucosas, así como un aumento en la cantidad de colágeno de la pared del colon, que condiciona una disminución de su capacidad elástica. Todos estos factores son los responsables de la mayor frecuencia de estreñimiento en el anciano y de la aparición de divertículos.

El hígado disminuye de tamaño y de peso a partir de los 50 años. El tejido hepático ve alterado su flujo (35% entre los 40 y 65 años) por disminución del flujo esplácnico. Esta disminución junto con el menor peso explica la peor capacidad metabólica (eliminación hepática de algunos fármacos, por ejemplo). La vejez no altera los resultados de las pruebas de función hepática ni tampoco la síntesis de factores de la coagulación. La síntesis de proteínas desciende con la edad, si bien este descenso varía de forma amplia entre los distintos individuos. La degradación de proteínas (incluyendo la de algunas enzimas) disminuye con la edad. No existen cambios en las concentraciones sanguíneas de las enzimas hepáticas. Los cambios metabólicos se observan en la reducción de la oxidación (se mantiene la vía de la acetilación).

En el anciano encontramos, con mayor frecuencia, la existencia de litiasis biliar (30% de las mujeres y 20% de los hombres a los 70 años de edad y del 40% en las mujeres de 80 años). Este fenómeno se puede explicar por la mayor precipitación en la vesícula de determinados componentes del jugo biliar, como son el colesterol y el bilirrubinato cálcico. La mayoría de los varones no sigue acumulando cálculos después de los 65 años. Las concentraciones basales y tras estímulo de colcistoquinina son más elevadas en la vejez.

El páncreas experimenta cambios estructurales como disminución de su peso total, hiperplasia ductal y fibrosis lobular. No obstante, sorprende que dichos cambios no afecten de modo significativo a la función exocrina. Este órgano dispone de una gran reserva funcional, por lo que necesitaría un déficit superior al 90% para producir esteatorrea, por ejemplo. La vejez es un factor de riesgo bien conocido de intolerancia a los hidratos de carbono y de diabetes mellitus tipo 2 y ello se atribuye a la disminución de secreción de insulina como consecuencia de la menor capacidad de las células beta para responder a los cambios en la glucemia y al aumento de la resistencia a la insulina.

#### **4. Sistema musculoesquelético (8)(11)(18)**

Los cambios a este nivel son significativos, pero la inactividad es un factor más importante que el propio envejecimiento en la alteración de este sistema.

A partir de los 30 años y debido a una disminución de la actividad física, existe una pérdida progresiva y lenta de la masa muscular esquelética (sarcopenia) que se reemplaza por tejido conectivo fibroso y tejido adiposo. Existe una disminución de fuerza, entrecimiento de los reflejos musculares y pérdida de la flexibilidad.

Desde el punto de vista histológico a nivel muscular encontramos un aumento de depósito de lipofucsina, una reducción del número de miofibrillas y una marcada disminución en el sistema de actividad enzimática glucolítica oxidativo.

La liberación de acetilcolina y el número de sus receptores disminuye, por lo que la capacidad para mantener la transmisión del impulso nervioso desde el axón a la fibra muscular está alterada. Se produce atrofia de las fibras musculares de tipo I o de contracción rápida.

Los cambios en la estructura y composición ósea son universales, especialmente en lo que concierne a la disminución en la densidad. En la tabla 4 se detallan los principales cambios que influyen sobre la masa ósea. Toda la vida adulta del individuo se caracteriza por un continuo remodelado óseo en el que progresivamente las pérdidas van imponiéndose a las ganancias. La densidad ósea a cualquier edad es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso conseguida durante el crecimiento (masa ósea máxima) y el consiguiente ritmo de pérdida ósea.

El hueso trabecular pierde densidad (6-8% por década desde los 35 años), alcanzando a los 80 años una pérdida del 30-40%. El ritmo es más acelerado en las mujeres en los tres años siguientes a la menopausia. El hueso cortical se reduce un 3-4% por década.

La máxima funcionalidad articular se alcanza entre los 20 y 30 años, produciéndose después un lento declive tanto en la cápsula como en el tejido conectivo pericapsular. A nivel del cartílago articular con el envejecimiento el recambio metabólico del colágeno es muy lento pero no sufre modificaciones al revés de lo que sucede con los proteoglicanos. Se reduce el condroitin sulfato y se producen pérdidas en el contenido hídrico. La resultante de estas modificaciones es: a) una menor elasticidad, b) un cambio de color, c) una tendencia a hacerse la superficie más fina y friable, d) una mayor facilidad para los desgarros y e) una menor habilidad para su función en situaciones de estrés.

A nivel de los tendones, con la edad aumenta su rigidez y la predisposición a lesionarse especialmente en las uniones a huesos osteoporóticos. Además se produce pérdida

hídrica que contribuye a limitar la capacidad funcional del tendón. En los discos intervertebrales se produce degeneración con disminución del espacio discal intervertebral.

#### **5- Sistema nervioso (8)(11)(19)**

Disminuye su volumen del cerebro con aumento del tamaño de surcos y disminución de circunvoluciones, atrofia y muerte neuronal.

Existe una disminución del número de células (del 55% en la circunvolución temporal superior, del 10-35% en la punta del lóbulo temporal, del 10-60% en el hipocampo y del 20-30% de las células de Purkinje en el cerebelo y de las astas anteriores de la médula). Además se ven cambios en las ramificaciones dendríticas y disminución de las sinapsis, alteración de los neurotransmisores (principalmente los de tipo colinérgico, noradrenérgico y dopaminérgico), alteraciones en los circuitos neuronales y en las funciones cerebrales controladas por los neurotransmisores. También aparecen placas seniles, ovillos neurofibrilares y cuerpos de Lewi.

Con el envejecimiento disminuye el flujo sanguíneo cerebral (un 20% como promedio) y se acumulan pigmentos (lipofuscina en las neuronas y amiloide en los vasos sanguíneos). La sustancia gris disminuye desde los 20 a 50 años y a partir de ese momento también la sustancia blanca.

La velocidad de conducción nerviosa disminuye con la edad y la capacidad de reinervación tras lesión de nervio periférico se mantiene pero no es tan eficaz como entre los jóvenes.

El impacto de estos cambios en la función (tabla 5), sin embargo, no es suficiente para afectar al manejo clínico de los ancianos. La función no se deteriora mientras los procesos de neuroplasticidad sean eficientes. El rendimiento intelectual, caso de ausencia de enfermedad neurológica, se suele conservar hasta los 80 años. Lo que se observa es un enlentecimiento del procesamiento intelectual y una reducción de la habilidad para el proceso y manipulación de nueva información. Las capacidades verbales se conservan bien hasta los 70 años, a partir de entonces algunos ancianos sanos pueden presentar una disminución progresiva del vocabulario, errores semánticos y prosodia anormal.

La memoria sensorial y de fijación disminuyen, pero se mantienen la inmediata y de evocación. Se reduce la capacidad de integración visuoespacial y aumenta el tiempo de reacción. La inteligencia cristalizada no se modifica, mientras que sí lo hace la inteligencia fluida.

Se produce una disminución en las horas de sueño profundo y de las horas de sueño REM, con aumento en el número de despertares nocturnos.

#### **6. Organos de los sentidos (8)(11)(20)(21)(22)**

Dentro de los cambios que se producen en la vista se destaca, por su importancia, el deterioro de la visión nocturna y en la discriminación de colores que lleva a una visión borrosa. Se suele observar una opacificación del cristalino que, en último lugar, provocará catarata. Aún en ausencia de esa alteración, la cantidad de luz que llega a la retina a los 80 años es un tercio inferior que la que se alcanza en la edad adulta.

Disminuye la fuerza de los músculos orbiculares (responsables del cierre palpebral), además se da una progresiva flaccidez de los párpados (sobretudo el inferior). La presencia de lagrimeo espontáneo (epífora) se facilita por el paulatino fracaso en la función de la bomba lacrimal y por el desplazamiento del punto lacrimal. Se reduce la función secretora de los sacos lacrimales y el líquido lacrimal se vuelve más hipertónico.

La conjuntiva se hace más delgada y se torna más friable adquiriendo un tinte amarillento.

Aparece el arco corneano senil (gerontoxon) que traduce el acúmulo patológico de lípidos en forma anular.

El tamaño de las pupilas disminuye con la edad. El deslumbramiento ante el exceso de luz es muy común en el anciano y se debe a la lentitud en la respuesta del reflejo de constricción pupilar.

En el humor vítreo, a partir de los 40 años, se sustituye el tejido gelatinoso que posee por otro más líquido, merced al colapso parcial de su red de fibras colágenas, lo que favorece la aparición de cuerpos flotantes sin apenas repercusión funcional.

La retina se va haciendo cada vez más fina por la pérdida de células nerviosas y en su periferia pueden aparecer vacuolas (quistes periféricos degenerativos). También disminuyen las células fotorreceptoras (cilindros y conos) lo que explica la dificultad para ver en situaciones de penumbra y para procesar y transmitir con rapidez toda la información visual al nervio óptico.

Se da una pérdida progresiva de audición (presbiacusia) bilateral. Hay una pérdida de la audición para los tonos de alta frecuencia, lo que va a dificultar la comunicación. La presbiacusia se asocia a una dificultad adicional para la comprensión del lenguaje hablado (que traduce un defecto de integración a nivel del sistema nervioso central).

La pérdida del sentido del olfato (anosmia) es poco común como fenómeno ligado al envejecimiento. Lo que más se ve es la “hiposmia” o disminución de la intensidad olorosa. Un resumen de los cambios olfativos se expone en la tabla 6.

Se dan escasas modificaciones en el número y distribución de las papilas gustativas. Se pierde un cierto grado de capacidad gustativa global o, al menos, para la discriminación entre los cuatro tipos clásicos de gusto (amargo, ácido, salado y dulce). El uso crónico de ciertos medicamentos altera la sensibilidad al gusto.

## **7. Sistema endocrino (8)(23)**

El sistema endocrino constituye uno de los grandes sistemas de control y regulación de las diferentes funciones del organismo humano. Comparte este privilegio con los sistemas nerviosos central y autónomo, íntimamente ligados con él. También, en cierta medida, con el sistema inmunológico.

El sistema endocrino queda muy afectado por el envejecimiento. Se producen cambios en la anatomía: disminución de peso, atrofia, cambios vasculares, fibrosis y tendencia a la formación de adenomas. Los niveles hormonales no son afectados (salvo la renina, aldosterona y la dihidroepiandrosterona) dado que si bien hay una disminución de la secreción glandular también hay una disminución del aclaramiento hormonal. Los índices de secreción de casi la totalidad de las hormonas disminuyen con la edad

avanzada, independientemente de las correcciones de la masa corporal magra. No hay referencias standard de niveles hormonales en ancianos.

La producción de hormona de crecimiento disminuye y esto puede ser la causa de la atrofia muscular. La producción de hormonas tiroideas puede decrecer, provocando un descenso de la tasa metabólica, aumento de grasa corporal e hipotiroidismo. La concentración sanguínea de parathormona (PTH) aumenta y los niveles de calcitonina disminuyen lo que acentúa la pérdida de masa ósea y el riesgo de osteoporosis y fracturas. Las glándulas suprarrenales producen menos cortisol y aldosterona. El páncreas secreta insulina con mayor lentitud y, por lo tanto, la glucemia se incrementa. El timo está atrofiado aunque sigue siendo funcional. El tamaño ovárico disminuye y en su momento deja de responder a las gonadotropinas, disminuyendo la producción de estrógenos. La producción de testosterona se reduce aunque los efectos no suelen evidenciarse hasta una edad avanzada por lo que continúa la producción de espermatozoides activos. La secreción de aldosterona disminuye con la edad. Aunque la secreción de cortisol disminuye, su nivel en sangre permanece casi invariable..

## **8. Sistema inmunológico (24)**

La involución del timo es un evento característico del envejecimiento en humanos y animales. Los estudios anatómicos, señalan que el timo alcanza su máximo peso en la madurez sexual. Después, de la pubertad hay involución de su tamaño. A la edad de 40 o 50 años, su masa representa el 5 a 10% de la masa original. Es sorprendente que a pesar de la involución tímica, la mayor parte de estudios no encuentran disminución en el número total de linfocitos T o B en sangre periférica de humanos. Aunque el número de células T no disminuye con el envejecimiento, su funcionamiento se reduce.

Una de las características fundamentales para la generación de inmunoglobulinas, es que en la célula B se produzca una recombinación de genes y una hipermutación somática que dé origen a la diversidad de anticuerpos. La alteración en éste proceso por el envejecimiento puede explicar la disminución en la inmunocompetencia humoral. Las concentraciones de IgA e IgG en el suero humano se incrementan con la edad, mientras que las concentraciones de IgM no cambian o se elevan; se incrementan los niveles de los subtipos de IgG, como IgG1, IgG2, IgG3, pero no IgG4, además se detecta un decremento de células B circulantes relacionado con el incremento de la edad, ésta declinación puede estar relacionada a un cambio complejo en la reorganización de la función de la célula B y su compartimentalización en el sistema inmune.

La inmunosenescencia puede ser de relevancia clínica cuando la reactividad inmune de las personas ancianas está disminuida frente a algunos microorganismos. El sistema inmunitario pierde su capacidad para combatir infecciones a medida que la persona envejece, lo cual incrementa el riesgo de enfermarse y puede hacer igualmente que las vacunas sean menos efectivas. La capacidad del sistema inmunitario para detectar y corregir defectos celulares también declina, lo cual ocasiona un incremento de los cánceres asociados con el envejecimiento.

Con la edad avanzada se desarrollan trastornos autoinmunitarios. La aparición de una enfermedad intercurrente o el hecho de someterse la persona a una cirugía pueden

debilitar aún más el sistema inmunitario, haciendo que el organismo sea más susceptible a infecciones

Aparte de la disminución en la inmunidad, el envejecimiento también afecta el proceso de curación de la inflamación y de heridas. La inflamación a menudo indica infección, pero también se puede presentar debido a un ataque autoinmunitario. El proceso de curación en muchas personas de edad es más lento. Esto puede estar directamente relacionado con cambios en el sistema inmunitario o puede ser una consecuencia de otros problemas, como la diabetes o la arterioesclerosis, que lleva a que se presente disminución del flujo sanguíneo en algunas partes del cuerpo como las extremidades inferiores.

Podemos denominar inmunosenescencia al proceso natural de envejecimiento del sistema inmunitario que se manifiesta por la declinación progresiva de la función inmune que contribuye en forma significativa a la morbilidad y mortalidad producidas principalmente por enfermedades infecciosas y/o degenerativas en la tercera edad.

## **9. Sistema nefrourológico (8)(25)(26)**

Estudios epidemiológicos clásicos han demostrado que el declinar de la filtración glomerular es evidente en aproximadamente el 30% de los individuos de una población, mientras que otro 30% envejecen sin modificaciones significativas de este parámetro. El resto de los individuos muestran una reducción leve y progresiva del proceso de filtración (aclaramiento de creatinina se mantiene estable hasta los 30-40 años y luego disminuye a un ritmo medio de 8 ml/min por década).

El envejecimiento renal se caracteriza por un aumento progresivo de la matriz extracelular, con una reducción concomitante de células funcionantes. Se pierden al menos un 10% de glomérulos funcionantes existentes en la juventud. El flujo renal se reduce, como mínimo, un 10% por década, en la zona cortical, mientras queda bastante preservada la medular. Los túbulos reducen su capacidad, primero de concentrar y luego de diluir la orina.

La alteración de la función tubular renal por envejecimiento se manifiesta de varias maneras. Por ejemplo, la reducción de la excreción urinaria de sodio en respuesta a la privación de sal de la dieta es mucho más lenta en los ancianos comparado con los jóvenes. Este fenómeno tiene que ver con la mayor susceptibilidad de los ancianos a la hipovolemia. Al envejecer, el manejo del potasio se ve afectado negativamente, lo que explica la predisposición de los ancianos a la hiperpotasemia inducida por fármacos. La capacidad del riñón para concentrar y diluir al máximo la orina también disminuye con la edad (nicturia y predisposición a la deshidratación; hipernatremia o hiponatremia si se administra un exceso de líquido). Uno de las mayores consecuencias del envejecimiento es la mayor susceptibilidad a la toxicidad farmacológica. Esto, en parte, se debe a la alteración de la farmacocinética debida a la declinación de la capacidad funcional del riñón y también de los otros órganos, y la composición corporal (menor cantidad de agua y aumento de la grasa) por el envejecimiento.

Se observa, además, reducción de la producción de eritropoyetina (EPO) por el riñón. Aunque la EPO sérica aumenta con la edad en los sujetos sanos, quizás como una respuesta compensadora a la pérdida subclínica de sangre en envejecimiento, el

recambio eritrocítico aumentado o la mayor resistencia a la EPO, los niveles son inesperadamente inferiores en los ancianos anémicos comparado con los jóvenes con anemia, indicando una inhibición de la respuesta a la hemoglobina baja.

El riñón es el sitio más importante para el aclaramiento de la insulina en la circulación sistémica, removiendo aproximadamente el 50% de la insulina en la circulación periférica. Este clearance se hace mediante el filtrado glomerular y la captación y degradación en el túbulo proximal. En consecuencia, la declinación de la función renal en los ancianos provoca un clearance reducido de insulina. Esto, en parte, está contrarrestado por la disminución de la tolerancia a la glucosa debida a un defecto en la secreción y acción de la insulina en la vejez.

El peso promedio del riñón va disminuyendo después de la quinta década de la vida así como el adelgazamiento del ribete cortical, lo que coincide con la disminución del número de glomérulos. La masa renal se reduce de 250-270 grs a los 30 años a 180-200 grs a los 70 años.

Con el envejecimiento aumenta el número de divertículos que pueden desarrollarse en los túbulos distales, los que son precursores de los quistes renales simples presentes en la mitad de los sujetos >40 años, facilitando el crecimiento bacteriano y la mayor prevalencia de las infecciones renales en los ancianos.

En la función de los componentes hormonales se observan menores niveles de renina, lo que va a suponer una reducción entre el 30-50% del nivel plasmático de aldosterona. No se altera la respuesta de la aldosterona y del cortisol plasmático al estímulo con ACTH con la edad.

La musculatura lisa voluntaria pierde su tono y se manifiesta en el suelo de la pelvis y en la contracción y tono del esfínter urinario externo. La pared vesical se modifica mediante el reemplazamiento de su tejido elástico por tejido fibroso, lo que suscita una reducción en la elasticidad de la vejiga y, por lo tanto, una dificultad en el vaciado completo con la micción.

La próstata se hipertrofia y puede afectar al 100% de los mayores de 70 años, y este agrandamiento puede obstruir la uretra en los varones.

## **10. Piel y faneras (27)(28)**

La piel es el primer órgano en envejecer, y por ser visible, parece ser un buen indicador de la edad biológica del individuo aunque no siempre se corresponda con la edad cronológica. Esto es así, porque participa y refleja las alteraciones que existen en el organismo, con el paso de los años, mediante cambios irreversibles en su estructura y funcionamiento (ver tabla 7).

El envejecimiento produce enlentecimiento de la regeneración celular (cicatrización lenta en heridas), disminución de los melanocitos ( trastornos de pigmentación), reducción de las células de Langerhans (alteración de la capacidad inmune), disminución del grosor y vascularización de la dermis (flacidez, hipotermia ), alteración de las fibras elásticas y de colágeno (laxitud y formación de las arrugas).

El tejido celular subcutáneo también disminuye, acentuando el aspecto de delgadez de la piel, y los problemas de termorregulación. Las glándulas sudoríparas disminuyen en número y funcionalidad, así como las glándulas sebáceas (piel seca). Las uñas, aunque pueden presentar múltiples cambios en el proceso de envejecimiento, en general pierden brillo y se vuelven opacas y blanquecinas, apareciendo con frecuencia estrías longitudinales en su superficie. El cabello, no está exento de la influencia del proceso de envejecimiento, que condiciona una pérdida difusa en las personas mayores, debida a una reducción en la densidad de los folículos. La disminución de la cantidad de pigmento en los folículos da lugar a la aparición de pelo canoso.

El envejecimiento cutáneo es un proceso complejo, que afecta a la totalidad de las estructuras y anejos cutáneos, conllevando una peor capacidad defensiva y de barrera. Además, es característica la disminución progresiva de la función inmune, como consecuencia de la disminución de los linfocitos T ( aumento de infecciones micóticas y víricas, incremento de neoplasias) y secundariamente a la función deficiente de los linfocitos B ( incremento de las enfermedades autoinmunes).

## **TEORIAS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO**

Se desconoce el motivo por el que las personas experimentan cambios a medida que envejecen. Dada la gran complejidad de estos cambios, no nos puede sorprender que se hayan propuesto numerosas teorías para explicar este proceso. La mayoría de los investigadores creen que se produce por un proceso acumulativo de interacciones entre las distintas influencias a lo largo de la vida (8).

La mayor parte de los organismos muestran un declive relacionado con la edad en la capacidad funcional. Este declive puede estudiarse a diferentes niveles, desde el organismo intacto, ya sea planta o animal, a los órganos que la componen y sus componentes celulares, hasta la estructura molecular. Tanto el envejecimiento como la muerte son propiedades biológicas de todos los organismos. La biología se centra en la medición de la naturaleza y grado de cambio debido al envejecimiento, con la pretensión de entender como se produce y se controlan estos cambios, y para aprender como pueden modificarse o mitigarse los efectos del envejecimiento.

Tal y como se ha mencionado, la mayor parte de los mecanismos están sometidos a al proceso de envejecimiento. Es posible que algunas formas primitivas de algas y amebas puedan reproducirse simplemente mediante la división de células de manera indefinida si el medio en el que se mantienen se lo permite, pero las células y los organismos más complejos parecen tener un ciclo vital y una capacidad reproductiva limitada. La selección natural y el proceso de evolución operan modificando las características de los "nuevos" miembros de una especie. Es, por tanto, la reproducción en edades tempranas la que es de importancia biológica en términos de evolución. La supervivencia en la edad anciana es un suceso raro en el mundo salvaje, pues la mayor parte de los individuos desaparecen por accidente o depredación antes del desarrollo de la senectud. De esta manera, la selección natural puede haber permitido una acumulación de genes que operan para el bien del organismo en edades tempranas (cuando la mayor parte de los individuos sobreviven) incluso aunque estos mismos genes lleven al declive fisiológico más tarde en el ciclo vital. Se han postulado diferentes mecanismos

genéticos para explicar el fenómeno de envejecimiento y la determinación del ciclo vital.

Algunas de entre las más de 300 teorías del envejecimiento mencionadas y revisadas por Medvedev (29) han sido abandonadas, al no poder ratificarse con los datos obtenidos en las investigaciones en sujetos humanos y animales de laboratorio, mientras que otras teorías sí encuentran apoyo experimental. Por la naturaleza multicausal del envejecimiento, resulta improbable que una única teoría pueda explicar todos sus mecanismos. Hay que tener en cuenta dos puntos importantes (30):

1. El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad. También hay mutaciones múltiples que afectan a todos los procesos del envejecimiento.
2. El envejecimiento ocurre a todos los niveles: al nivel molecular, nivel celular y nivel de órgano.

En general, existen dos tendencias aparentemente opuestas. Por una parte, un conjunto de teorías afirma que el envejecimiento es un hecho "programado", lo cual supone que el envejecimiento depende de "relojes biológicos" que regularían la cronología de la longevidad, por ejemplo mediante genes que se activan y desactivan secuencialmente. Otro grupo de teorías, por el contrario, sostiene que no hay nada de programado en el envejecimiento, sino que éste sobreviene por un proceso estocástico de acumulación de daños. Algunos autores reclaman la conciliación de ambas tendencias, contemplando el fenómeno global como un conjunto de interacciones complejas de origen intrínseco (genético), extrínseco (ambiental) y estocástico (daño aleatorio a moléculas vitales). Según Carlson y Riley (31), el proceso que debe explicar las teorías del envejecimiento es complejo, difícil de definir, degenerativo y responsable de una progresiva pérdida de función y del aumento del riesgo de muerte - Como expresa Miquel (32), probablemente ninguna teoría aisladamente ofrece una explicación satisfactoria de todos los aspectos de este proceso, que se comprende mejor integrando una selección de ideas sobre aspectos aislados de la degeneración de los organismos que ocurre con el paso del tiempo.

## **1.- Teorías estocásticas**

Engloban aquellos fenómenos que comportan una serie de variables aleatorias que hacen que este fenómeno sea producto del azar y deba ser estudiado recurriendo a cálculos probabilísticos. Estas teorías cuentan con la acumulación fortuita de acontecimientos perjudiciales debido a la exposición de factores exógenos adversos. Dentro de estas existe un conjunto de teorías, que por un lado pueden considerar al genoma como principal protagonista y, por otro lado, incluyen un conjunto de fenómenos ambientalistas que consideran al entorno celular como responsable del deterioro de la homeostasis celular.

### **A. Teorías genéticas**

La longevidad es un concepto ligado a la edad cronológica y de significación relativa, ya que las edades consideradas como longevas, es decir, por encima de la actual esperanza de vida, están marcadamente por debajo del valor considerado como de

máxima duración. El periodo de vida del ser humano se cuantifica con un máximo de 120 años, cuando los fenómenos intrínsecos del crecimiento y del envejecimiento se desarrollan en un medio adecuado. Son varios los factores que influyen en la longevidad, uno de los cuales es la herencia.

- a) Teoría de la regulación génica: establece que cada especie posee un conjunto de genes que aseguran el desarrollo y la reproducción; la duración de la fase de reproducción depende de la capacidad de defensa del organismo ante determinados factores adversos. De acuerdo con esta teoría, el envejecimiento es el desequilibrio entre los diferentes factores que han permitido el mantenimiento de la fase de reproducción.(32)
- b) Teoría de la diferenciación terminal: en esta teoría, el envejecimiento celular se debe también a una serie de modificaciones de la expresión genética, pero que comportan una diferenciación terminal de las células. Se hace especial hincapié en los efectos adversos del metabolismo sobre la regulación genética (33)
- c) Teoría de la inestabilidad del genoma: se pone de relieve la inestabilidad del genoma como causa de envejecimiento, y pueden producirse modificaciones tanto al nivel del DNA como afectando a la expresión de los genes sobre el RNA y proteínas.(34)(35)

Estas tres teorías genéticas confieren al entorno celular el papel de ser el responsable de todos los daños provocados al azar en el DNA. Sugieren trastornos relacionados con la estabilidad del ADN a medida que transcurren los años.

Propone como causa principal, una serie de problemas en la transcripción de información desde el ADN cromosómico hacia el ARN del citoplasma celular (encargado de la síntesis de proteínas), siendo éstos unos procesos biológicos fundamentales, a tal punto que cualquier fallo en alguno de estos pasos esenciales para la vida, comprometería seriamente la reproducción celular.

## **B. Las teorías no genéticas, comprenden:**

a) Teoría de los Radicales Libres (36): Es la más difundida y aceptada y propone que el envejecimiento sería el resultado de una inadecuada protección contra el daño producido en los tejidos por los radicales libres. Vivimos en una atmósfera oxigenada, y por lo tanto oxidante. El oxígeno ambiental promueve el metabolismo celular, produciendo energía a través de la cadena respiratoria (enzimas mitocondriales). Como la utilización y manejo del O<sub>2</sub> no es perfecto, se producen radicales libres, entre ellos el radical súperóxido. Los radicales libres son moléculas inestables y altamente reactivas con uno o más electrones no apareados, que producen daño a su alrededor a través de reacciones oxidativas. Se cree que este tipo de daño podría causar alteraciones en los cromosomas y en ciertas macromoléculas como colágeno, elastina, mucopolisacáridos, lípidos, etc, interfiriendo por ello con los procesos de intercambio celular, lo que hace que los tejidos se vuelvan menos resistentes, y que se acorten sus ciclos vitales. La oxidación daña, sobretodo, a las lipoproteínas que conforman la estructura de las membranas celulares.

Esta teoría postula que el envejecimiento resulta de los efectos perjudiciales fortuitos causados a tejidos por reacciones de radicales libres. Estas reacciones pueden estar

implicadas en la producción de los cambios del envejecimiento, asociados con el medio ambiente, enfermedad y con su proceso intrínseco. Los radicales libres reactivos formados dentro de las células pueden oxidar biomoléculas y conducir a muerte celular y daño tisular. Harman (36)(37) con esta teoría pretendía explicar varios aspectos:

1. El origen de la vida y su evolución.
2. El aumento de la longevidad en especies animales sometidas a manipulaciones dietéticas y ambientales.
3. El proceso de envejecimiento.
4. El gran número de enfermedades en cuya patogenia están implicados los radicales libres del oxígeno.

Las reacciones de los radicales libres contribuyen considerablemente al desarrollo de desórdenes estocásticos observados durante el envejecimiento. Los radicales libres, además, están implicados en enfermedades degenerativas como arteriosclerosis, amiloidosis, demencia senil tipo Alzheimer, enfermedades autoinmunes y otras.(38)(39). Según la evidencia con la que contamos hasta el momento, si logramos disminuir la generación de radicales libres o neutralizamos sus efectos nocivos, lograríamos disminuir estas enfermedades y, entonces, seríamos capaces de prevenir una muerte precoz por estas patologías.

Lo que queda aún por esclarecer, es si logrando disminuir el daño por radicales libres, lograremos aumentar la longevidad máxima. Otro asunto sin una contestación definitiva es el de si los radicales libres contribuyen a la iniciación y/o propagación del envejecimiento.

b) Teoría del Reloj Celular: muchos de los acontecimientos que tienen lugar durante el crecimiento, el desarrollo y la reproducción se regulan mediante señales de los nervios o de las glándulas que secretan hormonas. Un área clave del cerebro en el control de estas hormonas es el hipotálamo, que está relacionado directamente con la glándula pituitaria. Varias teorías "reloj" del envejecimiento sugieren que los cambios en el envejecimiento se controlan por algún tipo de marcapasos cuya función fundamental es dirigir el horario del desarrollo hasta que se logran la madurez sexual y la capacidad reproductiva. Después, en la ausencia de un programa, las funciones del hipotálamo y la pituitaria se trastornan y dan lugar al declive fisiológico. Estas teorías son sugerentes, al menos en organismos complejos como en los mamíferos, pero difíciles de aplicar a las formas más simples.

c) Teoría del Entrecruzamiento de las Micro-fibrillas (Cross Linking) o Teoría del Tejido Conectivo: propone que si se llegaran a producir cambios en la producción de proteínas, se vería afectada la fabricación del tejido de sostén, ya que se elaborarían micro-fibrillas de elastina y colágeno orientadas de una manera diferente a la de los tejidos normales. Esto traería aparejado:

- 1º Pérdida franca de la elasticidad de algunos tejidos (arrugas)
- 2º Rigidez de musculatura lisa y estriada ( vasos sanguíneos, corazón, etc.);
- 3º Cambios degenerativos en tendones, músculos, cápsulas articulares y cartílagos;
- 4º Opacificación de estructuras visuales y presbicia;
- 5º Fallos en los filtros renales y hepático ( auto-intoxicación);
- 6º formación de ovillos neurofibrilares en el Sistema Nervioso Central ( disminución

del volumen cerebral y de los núcleos nerviosos),  
7º) Disminución auditiva para los tonos agudos, etc.

d) Teoría Inmunológica : refiere que con el avance de la edad, el sistema inmunológico se vuelve menos eficiente, y como resultado de esa menor capacidad de reconocimiento y respuesta ante un agente patógeno se producen reacciones auto-inmunes (auto-agresión) , que van mermando la vitalidad del organismo (30). Un aspecto importante son los cambios en la respuesta inmune con la edad creciente (40). Esta respuesta disminuida se ha demostrado más claramente con las células T, en particular en la capacidad de estas células para proliferar en respuesta a estímulos extraños, incluidos antígenos específicos y anticuerpos celulares anti - T. La involución notable de la masa y composición del timo que se observa en ratones viejos y humanos es responsable de la pérdida de la inmunidad defensiva. Se ha establecido que la proliferación de los linfocitos T depende de la interacción de la interleucina 2 (IL-2) con su receptor específico(41). Mientras las células T en reposo no poseen receptores para IL-2 ni producen IL-2, las células T activadas durante la linfoproliferación sintetizan estas dos proteínas. Por causa de la necesidad de IL-2 para la proliferación de las células T, se ha hipotetizado por muchos autores que la disminución en la linfoproliferación que ocurre con la edad creciente, se debe a una producción disminuida de IL-2 y/o expresión disminuida del receptor IL-2 (42) De aquí la idea de corregir el envejecimiento mediante la adición de IL-2 exógena, porque es un inmunomodulador potente. El deterioro del sistema inmune probablemente no explica todas las observaciones del envejecimiento, aunque está claro que retardar el envejecimiento conduce a retardar la senescencia inmune, incluida la pérdida de células T, funcionales (43).

e) Teoría de la acumulación de productos de desecho (30)(44)

Propone que el envejecimiento celular se puede explicar en términos de la acumulación de la ruptura de productos citoplásmicos, algunos de los cuales pueden ser perjudiciales para la célula; la única manera que las células podrían evitar su mortalidad inevitable sería creciendo y dividiéndose, diluyendo la ruptura acumulada de productos. Sheldrake sugirió que el pigmento de edad o lipofuscina podía ser un ejemplo de tal producto. Esta teoría esta basada en tres puntos:

- Las células producen un producto de desecho que es perjudicial para la reproducción. Ahora bien, con respecto a la lipofuscina se conoce su acumulación dentro de las células, pero no está claro si la lipofuscina es perjudicial para las funciones metabólicas celulares o para las funciones reproductoras.
- El producto de desecho no puede destruirse o transportarse a través de las membranas más externas de las células. Respecto a la lipofuscina, hay pruebas de que los lisosomas pueden degradarla.
- Su concentración puede reducirse por la "dilución" en la división celular.

## **2.- Teorías deterministas.**

Comprenden aquellos fenómenos que se describen mediante un número limitado de variables conocidas, que evolucionan exactamente de la misma manera en cada reproducción del fenómeno estudiado, sin recurrir a ningún cálculo probabilístico.

a) Teoría de la capacidad finita de replicación celular.

Durante muchos años, se pensó que las células humanas capaces de proliferar en el organismo, se replicarían indefinidamente en los cultivos celulares. Sin embargo, Hayflick y cols (45) demostraron que los fibroblastos humanos normales tenían una limitación del número de veces que podían dividirse (hasta 50 veces). Este "límite de Hayflick" describe el fenómeno de la esperanza de vida proliferativa finita que muestran las células humanas *in vitro*. Hay dos observaciones que tienen gran interés (30):

1. Que la capacidad de las células para duplicarse descende progresivamente con la edad del donante (46). Además, otros investigadores también encontraron una relación inversa entre la edad del donante y la división potencial de las células *in Vitro* (47)(48)(49).
2. El telómero podría ser el reloj que determina la pérdida de la capacidad proliferativa de las células(50). La longitud de los telómeros descende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo. La hipótesis del telómero del envejecimiento celular da un mecanismo que explica la capacidad replicativa finita de estas células somáticas normales (51). Esta hipótesis postula que la telomerasa, enzima responsable de mantener la longitud del telómero, es activa durante la gametogénesis, y permite la viabilidad a largo plazo de las células germinales. Pero esta enzima se encuentra reprimida durante la diferenciación de las células somáticas, lo que explica de este modo la pérdida de ADN telomérico, asociado con la capacidad replicativa finita de estas células. Esto demuestra que tanto la longitud del telómero como la actividad telomerasa son biomarcadores que pueden estar implicados en el envejecimiento celular e inmortalización (30).

#### b) Teorías evolutivas.

El envejecimiento sería una adaptación necesaria y perjudicial para el individuo que, en la mayoría de las especies, no llega a expresarse porque los sujetos no llegan a viejos, se mueren por otras causas. En los humanos, sin embargo, al alterarse el "orden natural" y los mecanismos de selección natural, sí se expresan los genes del envejecimiento, porque tiene el tiempo suficiente.

Weismann, citado por Moya (52), propuso formalmente que el envejecimiento era un rasgo evolutivo, una adaptación, que tenía un propósito evolutivo. Los parámetros esenciales del envejecimiento como la supervivencia media o la longevidad son, según esto, un rasgo intrínseco de cada una de las especies.

Las teorías evolucionistas se fijan en estos rasgos sin distinguirlos de cualquier otro en tanto que las leyes básicas de la evolución se cumplen para todos ellos. Se trata de explicar el mecanismo exacto por el cual surge en el transcurso de la evolución el envejecimiento, y porqué se selecciona una determinada longevidad. La mayor parte de los teóricos actuales han descartado las teorías adaptativas del envejecimiento utilizando uno o varios de los siguientes argumentos:

- Se considera "imposible" que el envejecimiento pueda ser una adaptación porque la teoría adaptativa está en conflicto con la teoría de la selección natural.
- El envejecimiento tiene un efecto aparentemente pequeño o despreciable en la adaptabilidad del individuo.

- No se ha demostrado la existencia de un mecanismo que explique la aparición de un rasgo antiadaptativo como el envejecimiento.
- Se duda que el envejecimiento tenga una utilidad evolutiva.

Aunque estos argumentos son de algún modo discutibles, no anulan en modo alguno el hecho de que los seres vivos tengan capacidad de modular su longevidad. En general, estas teorías coinciden en el hecho de considerar el envejecimiento como un proceso natural “programado”, una parte más de la ontogenia. Sin embargo, llegados a un punto, se aprecia que el envejecimiento puede ser un precio “que hay que pagar” por otros rasgos que permiten una mayor adaptabilidad a los individuos, probablemente porque es producido por mecanismos que mejoran la eficiencia de otros sistemas del organismo.

La idea de que un alto nivel de estrés oxidativo en las células diferenciadas de los metazoos probablemente altere su genoma mitocondrial (ADNmt), con la consiguiente pérdida de regeneración organelar y capacidad bioenergética, asunto que puede explicar las dudas del por qué las células de los metazoos, a diferencia de ciertos organismos unicelulares que no muestran envejecimiento en un medio óptimo, son incapaces de contrarrestar la involución senil causada por los radicales libres, así como las dudas del por qué surgen, en el curso de la evolución biológica, células destinadas a envejecer.

### **ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDAD.-**

Al estudio de cómo la fisiología se afecta en ciertas enfermedades o situaciones extrafisiológicas se denomina fisiopatología. En el proceso del envejecer se pueden diferenciar cinco elementos causales: la herencia, la configuración física, la personalidad, la biografía y el entorno. Estos factores son los mismos que van a influir en la enfermedad.

Los cambios que se producen en los diversos órganos y sistemas del organismo de la persona que envejece, pueden, en no pocas ocasiones, confundirse con los síntomas de una enfermedad y es que la enfermedad en los mayores posee unas peculiaridades que no permiten resaltar nítidamente sus perfiles. Puede ser difícil distinguir, en ocasiones, la enfermedad del envejecimiento normal. En el anciano las enfermedades asientan sobre un organismo envejecido y este envejecimiento hace que el sujeto sufra una pérdida o menoscabo en la reserva funcional (como ya se ha dicho). Por tanto, estímulos de baja intensidad pueden causar enfermedad en el mayor de edad. Esta predisposición se denomina fragilidad, y es más frecuente conforme avanza la edad.

El envejecimiento normal es compatible con el estado de salud en la medida que se acompañe de un buen ajuste social y un juicio personal de bienestar vital. El envejecimiento patológico es sinónimo de enfermedad, el apellido patológico es contundente. La salida de los límites de esa normalidad, funcional o estadística, constituye de por sí una de las propiedades de la enfermedad (2).

La enfermedad acontece a cualquier edad, pero en la ancianidad se presenta y configura su evolución de un modo diferente. Las notas que caracterizan el envejecer son (2):

- Deterioro de los sistemas y las funciones: originados por el desgaste de los años vividos.
- Menor adaptabilidad: por disminución de los mecanismos de reserva de los órganos.

- Mayor morbilidad: favorecida por la incrementada vulnerabilidad orgánica y psíquica.
- Disminución del valimiento personal: causado por la reducción en la capacidad de ser autónomo.
- Tendencia al aislamiento: al no disponer de suficientes recursos psicofísicos para permanecer en la corriente social dominante.
- Sensación de acabamiento: sostenido por la menor vitalidad y disponibilidad personal y la amenaza que representa la última edad.

La tendencia a enfermar es una de los rasgos característicos del envejecer y viene condicionada por la vulnerabilidad de la edad avanzada. En la vejez inciden todas las enfermedades que se ven en el adulto, por lo que no podemos hablar de “enfermedades de la vejez” sino de “enfermedades en la vejez”. Algunas son muy comunes y más prevalentes en los ancianos, tales como: artrosis, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, hernia de hiato, estreñimiento, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, EPOC, diabetes mellitas, neoplasias, deterioro cognitivo, infecciones, osteoporosis, fracturas de cadera, etc. La mayor parte de las enfermedades en el anciano responden a los principios de la patología general y a sus manifestaciones sintomáticas. No obstante, la disminución de la reserva funcional en órganos y sistemas, sus cambios y la falta de capacidad de adaptación condicionan que, en muchos casos, la expresión de los signos y síntomas de la enfermedad en el anciano sea diferente a la del adulto y joven. Se habla entonces de presentación atípica de la enfermedad en el anciano, que se caracteriza por (2)(8):

- síntomas inespecíficos
- manifestaciones oligosintomáticas o ausencia de las mismas
- multicausalidad, el cortejo causal, con un factor principal y varios secundarios, es una sobresaliente propiedad en el perfil diferencial de la vejez.
- pluripatología, ya que son diversos sistemas y funciones los que participan en la enfermedad. Al igual que en la etiología, se puede distinguir uno principal y los demás subordinados. Es constante que los sistemas cognitivos y psíquicos se vean siempre afectadas.
- tendencia a la cronicidad, debido a la lentitud en la reparación de las lesiones y de los trastornos funcionales, que no serán únicos, sino siempre diversos.
- riesgo de invalidez, efecto de la dificultad de alcanzar el grado óptimo de recuperación funcional en las últimas fases de la enfermedad, siempre con afectación múltiple de órganos y sistemas.
- prudencia terapéutica basada en la vulnerabilidad de los ancianos, referida en este caso a la acción de los fármacos y al habitual empleo de varios de ellos.

El hecho constitucional del envejecer se sustituye por la historia de enfermedad del individuo y por el estado de salud o enfermedad previo a la aparición de la enfermedad. El código genético mantiene una gran relevancia como factor etiológico en la enfermedad de la vejez. Lo mismo sucede con el estado premórbido, la situación en la que se encuentra el anciano antes de presentarse cualquier proceso, tal y como sucede en los cuadros que han de resolverse mediante intervenciones quirúrgicas. La historia de sus anteriores enfermedades permitirá anticipar como se desenvolverá cualquier proceso que emparente con aquellos. La personalidad y la biografía matizarán la respuesta personal a la acción patógena. Y por último, el entorno, será otro elemento causal de notable importancia en el inicio y en la evolución de cualquier proceso patológico.

Considerar la enfermedad como situación es una de las características de la Geriátrica, que posee un gran valor práctico para programar la intervención terapéutica frente a ella. Esta situación está conformada por el individuo enfermo, los factores causales que intervienen en la enfermedad, la manera como esta se manifiesta, el entorno familiar y físico en que se desarrolla y los recursos asistenciales de los que puede disponer. La terapéutica integral que debe adaptarse en cada caso, ha de tener presente estos elementos para conseguir la eficacia que es precisa. Por eso la praxis geriátrica se constituye como una tarea integradora según la cual, el enfermo y su circunstancia exigen una actuación en niveles de atención, pero siempre globalizadora, combinando los momentos parciales para alcanzar un final sintetizador.

Según la evolución, la enfermedad en el anciano, al igual que en otras edades, puede clasificarse en (2):

- Enfermedad aguda, de corta duración, con un incremento en sus atenciones, y que dará lugar, en ocasiones, al internamiento hospitalario.

- Enfermedad crónica, de larga duración, con curso estable o con frecuentes descompensaciones, y que pone a prueba al medio asistencial, tanto al enfermo, como a la familia y a los recursos sanitarios. Algunas de estas enfermedades se convierten en invalidantes, con reducción o pérdida de las capacidades para la movilización o el cuidado personal. Son numerosas en esta edad, y precisan de un prolongado esfuerzo asistencial. Una buena proporción de estos enfermos incapacitados han de ingresar en centros residenciales para dependientes.

- Enfermedad terminal, de naturaleza irreversible, con previsible corto final, aunque a veces prolongado. Son enfermedades que obligan a planteamientos asistenciales específicos, tanto en los domicilios y residencias como en las unidades de paliativos.

Las enfermedades que poseen una más frecuente presentación en los ancianos son las degenerativas, las tumorales, las infecciosas, las autoinmunitarias, las disregulativas, las traumáticas y las iatrogénicas.

Las enfermedades degenerativas tienen por base principalmente la aterosclerosis y buena parte de las cardiocirculatorias pertenecen a este grupo. Han cobrado gran importancia en las últimas décadas las enfermedades degenerativas cerebrales. De ellas la enfermedad de Alzheimer es la más conocida, aunque hay que situar entre ellas a la demencia frontal, la demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson y a los procesos degenerativos multisistémicos encefálicos.

Las enfermedades tumorales tienen una elevada incidencia en los ancianos. Los cambios inmunitarios que se producen en esta edad pueden ser los responsables, en parte, de la pérdida de efectividad de la vigilancia ante células extrañas. La mayor parte del cáncer y las muertes por éste se dan en personas de más de 65 años. En los ancianos, el cáncer afecta a su expectativa de vida y tiene un mayor efecto sobre la calidad de la misma (53). El cáncer es la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardíacas. El cáncer de pulmón y de mama son los más prevalentes en hombres y mujeres de 60 a 79 años de edad, respectivamente. A partir de los 80 años, en los varones es el cáncer de próstata el que predomina frente al de mama en mujeres. Le siguen el de colon en ambos sexos, en el grupo de los 60 a 79 años, frente al cáncer de pulmón y colon-recto entre los hombres

y mujeres de más de 80 años. La evolución de los tumores en los ancianos suele ser de menor agresividad, con mayor lentitud en su crecimiento (53). Es común que se opte por un tratamiento conservador y paliativo, aunque la decisión se basará en criterios de edad, de situación previa de salud y según las características de la neoplasia.

Las infecciones urinarias, respiratorias y de la piel y tejidos blandos suponen el 80% de las infecciones en el anciano (54). Las neumonías son los procesos infecciosos más graves que presentan los mayores en el área respiratoria. (55) En las personas de alta edad, y con algún grado de incapacidad, es común que el mecanismo de producción sea la hipostasis y la aspiración. Le siguen la gripe y las bronquitis. La infección urinaria (ITU), especialmente la recidivante, aparece muy a menudo en la vejez, favorecida por el residuo vesical, por las patologías prostáticas o vesicales, y por las maniobras de sondaje y la permanencia del mismo. Las ITU son las más frecuentes, con una relación varón/mujer de 1/2 en octogenarios (frente a una relación 1/30 en jóvenes) (56). La bacteriuria asintomática aumenta en octogenarios (20%), llegando hasta un 40% en los ancianos institucionalizados. Suelen cursar de forma asintomática, con deterioro funcional o sepsis, en lugar de con los síntomas clásicos de disuria, escalofríos, fiebre, dolor abdominal o en el flanco y náuseas (57). La infección de las úlceras de presión es otro proceso complicativo común en los ancianos. Esta suele ser causa de procesos sépticos de evolución subaguda.

**Tabla 1**  
**Algunos cambios observados en el proceso de envejecimiento**

<b>Función/Sistema afectado</b>	<b>Cambio observado</b>
Masa muscular años	descenso 5% por década, a partir de 40 años
Agua corporal	descenso 46-60%
Masa grasa años	aumento 25% a los 25 a. a 41% a los 75 años
Perfusión renal	reducción 10% por década
Peso total renal 70 años	de 250 grs a los 20 años a 180 grs a los 70 años
Glomérulos escleróticos >70 a.	del 1-2% a los 30-50 años hasta 12% en >70 a.
Filtración glomerular	1 ml/año u 8 ml/ por década
Flujo cerebral	reducción 20%
Peso cerebral años	disminución 5-10% de los 20 a los 90 años
Contenido óseo	disminución 25-30% (mujeres)
Luz sobre retina	reducción 70%
Capacidad vital años	descenso 20-25 ml/año, a partir de 30 años
VEMS años	descenso 25-30% ml/año, a partir de 30 años
VEMS/CV	descenso 2% por década
Sentido del gusto	reducción 70%
Metabolismo basal	disminución 1-2% por década
Consumo miocárdico máximo de 02 años	dismin. 5-15% por década, desde los 25 años
Espacios PQ, QRS, QT	alargamiento
Complejos QRS	disminución del tamaño
Onda T	disminución del voltaje
Eje ventricular	tendencia a la desviación izquierda
Nivel de glucemia ayunas 50 años	elev. 6-14 mg/dl.por década, desde los 50 años
Volumen hepático años edad	disminución 17-28% entre los 40-60 años edad
Flujo sanguíneo hepático edad	disminución 35% entre los 40-65 años edad

**Tabla 2**

---

**Cambios morfológicos a nivel vascular**

---

- Irregularidad en la morfología de las células endoteliales.
  - Fragmentación de la elastina en la lámina elástica interna y la media.
  - Calcificación de la media.
  - Aumento del diámetro y la rigidez de las grandes arterias.
  - Aumento del depósito y el entrecruzamiento del colágeno.
  - Incremento en el depósito de calcio y lípidos.
-

**Tabla 3**

---

**Cambios morfológicos respiratorios en relación con el envejecimiento**

---

A) EN LAS VIAS AEREAS EXTRAPULMONARES

- Aumento de la rigidez traqueal por calcificación de sus cartílagos
- Aumento de la luz traqueal
- Disminución de la cuantía de cilios y enlentecimiento de su actividad
- Aumento del tamaño de las glándulas mucosas bronquiales

B) EN EL PARENQUIMA PULMONAR

Pérdida del «resorte elástico» pulmonar que se traduce en:

- Aumento de la longitud de reposo de los tejidos
- Menor capacidad de retracción tisular
- Cambios en la localización y orientación de las fibras elásticas en torno a la boca de los alveolos
- Reorganización de la arquitectura alveolar

Cambios en la composición y propiedades del colágeno pulmonar

---

**Tabla 4**

---

**Principales factores influyentes sobre la masa ósea**

---

- genéticos: sexo, raza, algunas enf hereditarias
  - nutricionales (proteinas, fósforo, calcio)
  - hormonales
  - farmacológicos
  - mecánicos
  - hábitos (alcohol, café, tabaco)
  - patologías asociadas:
    - enf. Crónicas ( insuf renal, EPOC, artritis reumatoide)
    - neoplasias (mieloma, linfoma, leucemias, metástasis)
    - gastrointestinales (resecciones, malabsorción)
-

**Tabla 5**

---

**Principales cambios funcionales del sistema nervioso central**

---

A nivel somatosensorial:

Menor sensibilidad vibratoria, discriminativa y táctil  
Se mantiene la sensibilidad posicional.

A nivel motor existen pérdidas en:

Capacidad de coordinación motora  
Tono muscular.

A nivel cognitivo:

Pérdida de memoria reciente.  
Dificultad para aprendizaje.

A nivel de comportamiento:

Pérdida de adaptabilidad.  
Enlentecimiento general.

---

**Tabla 6**

---

**Cambios en el olfato ligados al envejecimiento**

---

- disminución de la capacidad olfativa a partir de los 50 años
  - mayores pérdidas en los hombres que en las mujeres
  - mayores pérdidas entre los fumadores
  - entre los 65 y 80 años, el 50% de las personas presenta trastornos importantes
  - más del 75% de los mayores de 80 años tiene trastornos olfatorios
  - disminución paulatina en el número de receptores olfativos y cambios cualitativos a partir de los 30 años
  - influencia de las patologías sobreañadidas y de los factores ambientales y culturales
-

**Tabla 7**

---

**Cambios que produce el envejecimiento en la piel**

---

- Adelgazamiento de la superficie cutánea, en un 15% a partir de los 60 años.
  - La dermis pierde un 20% de su espesor.
  - Disminución de la elasticidad y flexibilidad.
  - Disminución de la producción de sebo y aumento de la permeabilidad.
  - Se pierden 10-20% de melanocitos por década.
  - Menor número de glándulas sudoríparas.
  - Deterioro de la respuesta inmune relativa de la célula.
  - Alteración de la percepción sensorial.
  - Disminución del tejido adiposo.
  - Disminución del espesor y de la velocidad de crecimiento de las uñas.
  - Alteración de los vasos sanguíneos y disminución de su número.
  - Alteraciones del pelo.
-

## Bibliografía

1. Timiras PS. Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría. Editorial Masson. Barcelona. 1997.
2. Guijarro JL Las enfermedades en la ancianidad. Anales Sist Sanit de Navarra 1999, Vol. 22, Suplemento 1: 85-94
3. Frolkis VV. Ageing of the Central Nervous System. En Frolkis VV (ed) Topics in Gerontology. Karger. New York. 1979.
4. Brokkehurst JC. Geriatría. Editorial Marban. Madrid. 2006
5. Bourliere F. Gerontologic. Flammarion. Paris. 1982
6. Rowe J and Kahn R. Human aging: Usual and successful. Science, 1987, 237: 143-149
7. Ollar J. Envejecimiento y función cognitiva. De la declinación al deterioro. En: Mangone CA; Allegri RF y cols. Demencia: enfoque multidisciplinario. Sagitario editores. Buenos Aires. 1997.
8. Corujo E, De Guzman Pérez Hernández D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. En Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Tratado de Geriatría para residentes. IM&G. Madrid. 2007, cap 3: 47-58.
9. Guyton AC and Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Saunders. Edición: Tenth edition. 2005.
10. Isach Comallonga M e Izquierdo Zamarriego G. Fisiología del envejecimiento. Modificaciones de aparatos, sistemas y órganos. En Salgado Alba, A., Guillén Llera F y Ruipérez I (eds). Manual de Geriatría (3ª edición). Masson SA. 2002:63-78.
11. Gil Gregorio P. Fisiología del envejecimiento y su influencia ante la cirugía. Clin Univ de la Complutense, 1993, 2: 25-39.
12. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. Clin Geriatr Med 2000; 16: 419-444.
13. Gómez JF, Curcio CL. Valoración Integral de la salud del anciano. Manizales. Artes Gráficas Tizan; 2002. p. 32-39
14. Krumpe PE, Knudson RJ, Parsons G, Reiser K. The aging respiratory system. Clin Geriatr Med 1985; 1:143-175.
15. Ribera Casado JM Cambios morfológicos y funcionales del aparato respiratorio atribuibles a la edad. En Ribera Casado JM y cols. Patología respiratoria en Geriatría. Clínicas Geriátricas II. Aran. Madrid. 1986: 11-21..
16. Ribera Casado JM. El aparato digestivo en el contexto de la Geriatría Clínica. En Ribera Casado JM Patología digestiva en Geriatría. Clínicas Geriátricas III. Aran. Madrid. 1987: 13-
17. Horowitz M. La vejez y el tracto gastrointestinal. En: Beers MH and Berkow R et al. Manual Merck de Geriatría . 2 edit. Harcourt SA. Madrid. 2001: 1000-1006.
18. Ribera Casado JM. Envejecimiento del sistema osteoarticular. En Ribera Casado JM y Gil Gregorio P Patología osteoarticular en Geriatría. Clínicas Geriátricas IX. Editores Médicos SA. Madrid. 1993: 11-20.
19. Joynt RJ. La vejez y el sistema nervioso. En: Beers MH and Berkow R et al. Manual Merck de Geriatría . 2 edit. Harcourt SA. Madrid. 2001: 380-383.
20. Ribera Casado JM. Envejecimiento de los órganos de los sentidos. En Ribera Casado JM y Gil Gregorio P Alteraciones de los órganos de los sentidos en el anciano. Clínicas Geriátricas X. Editores Médicos SA. Madrid. 1994: 11-23.
21. Fukunaga A, Uematsu H, and Sugimoto K. Influences of Aging on Taste Perception and Oral Somatic Sensation J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005, 60: 109-113.
22. Markovic K, Reulbach U, Vassiliadu A, Lunkenheimer J, Lunkenheimer B, Spannenberger R, and Thuerauf N. Good News for Elderly Persons: Olfactory Pleasure

- Increases at Later Stages of the Life Span . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007, 62: 1287-1293
23. Ribera Casado JM. Envejecimiento del sistema endocrino. En Ribera Casado JM. Vejez y sistema endocrino. Clínicas Geriátricas VI. Editores Médicos SA. Madrid. 1990: 11-24.
24. Piscocoya J y Tafur JB. Inmunidad e inmunosenescencia. *Anales de la Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos*, 1999 .57, n°4
25. Macías Núñez JF. Cambios en el tracto urinario superior ligados al envejecimiento. *Clin Urol de la Complutense*, 1993, 2:55-64.
26. Rowe JW, Andrés R, Tobin JD, Norris AM, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* , 1976, 31: 155-163.
- The aging kidney. *Kidney International*, 2008, 74, 710–720.
27. Balin A, Dligman AM: *Aging and the Skin*. Raven Press, Nueva York. 1989.
28. Rubine J, Viglioglia PA: *Involución Cutánea*. Monog. *Dermatol*. 1992; 5:54-65.
29. Medvedev, Z. A. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990, 65(3):375-398.
30. Pardo Andreu G. Consideraciones generales sobre algunas teorías del envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed* 2003; 22(1): 58-67.
31. Carlson JC and Riley JCM. A consideration of some notable aging theories. *Exp Gerontol* 1998, 33 (1/2): 127-134.
32. Miquel Calatayud M. Envejecimiento celular y molecular: teorías del envejecimiento. En Salgado Alba, A., Guillén Llera F y Ruipérez I (eds). *Manual de Geriátrica* (3ª edición). Masson SA. 2002: 29-42.
33. Cutler RG. Recent progress in testing the longevity determinant and dysdifferentiation hypotheses of aging. *Arch Gerontol Geriatr* 1991;12:75-98.
34. Slagboom PE, Vug J. Genetic instability and aging: theories, facts, and future perspectives. *Genome* 1989;31:373-85
35. Mozzhukhina TG, Chabanny EL, Levitsky EL, Litoshenko AY. Age-related changes of supernucleosomal structures and DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin. *Gerontology* 1991;37:181-6.
36. Harman D. Aging: a theory based of free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
37. Harman D, Eddy DE. Free radical theory of aging: beneficial effect of adding antioxidants to the maternal mouse diet on life span of offspring: possible explanation of the sex difference in longevity. En: . Jonhson JE, Walford R, Harman D, Miquel J, eds. *Free radic age and degenerative diseases*. 1986:109-22.
38. Nohl H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. *Free Rad Med* 1993;49(3):653-67.
39. Halliwell B, Grootveld M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett* 1987;213:9-14.
40. Makinodan T, Kay MMB. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980; 29:287.
41. Cantrell DA, Smith KA. Transient expression of interleukin 2 receptors. Consequences for T-cell growth. *J Exp Med* 1983;158:1895.
- 42 Murasko DM, Goonewardene LM. T cell formation in aging: mechanisms of decline. *Ann Rev Geron Ger* 1990;71-96.
43. Miller RA, Harrison DE. Delayed reduction in T cell precursor frequencies accompanies diet - induced lifespan extension. *J Immunol* 1984;136:977-83.

44. Sheldrake AR. The ageing, growth, and death of cells. *Nature* 1974; 250:381-5.
45. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961 ; 25:585-621.
46. Martin GM, Spregue CA, Epstein CJ. Replicative lifespan of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue and genotype. *Lab Invest* 1970; 23:86-92.
47. Tassin J, Malaise E, Courtois Y. Human lens cells have an in vitro proliferative capacity inversely proportional to the donor age. *Exp Cell Res* 1979;123:388-92.
48. Volicer L, West CD, Chase AR, Greene L. Beta-adrenergic receptor sensitivity in cultured vascular smooth muscle cells. Effect of age and a dietary restriction. *Mech Ageing Dev* 1983; 21(3-4):283-93.
49. Walford RL, Jawaid SQ, Naeim F. Evidence for in vitro senescence of T-lymphocytes cultured from normal human peripheral blood. *Age* 1981; 4:67-70.
50. Harley CB, Futcher AB, Greider CM. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458-60.
51. Harley CB, Homayoun V, Christopher M, Counter R, Allsopp C. The telomere hypothesis of cellular aging. *Exp Gerontol* 1992; 27:375-82.
52. Moya A y Latorre A. Las concepciones internalista y externalista de la evolución biológica. *Ludus Vitalis*, 2004, XII, 21:179-196.
53. Caballero García JC. El cáncer en el anciano. Características y necesidades especiales. En Astudillo W., Montiano E y cols. *Manejo del cáncer en Atención Primaria*. Sociedad Vasca de Cuidados Paliativos. Michelena SA. San Sebastian. 2009: 249-266.
54. Manzarbeitia J. Algunas consideraciones sobre la patología infecciosa en el paciente geriátrico. En: *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. Infecciones en los ancianos*. Barcelona: Glosa Ediciones, 1999:11-23.
55. Vega Andión JM y Rodríguez Pascual C. Neumonía. En *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Tratado de Geriátrica para residentes*. SEGG. IM&C. Madrid. 2007: 417-428.
56. Antón Jiménez M, Esteban R y Ortés R. Infección urinaria. En *Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Tratado de Geriátrica para residentes*. SEGG. IM&C. Madrid. 2007: 429-433.
57. Ribera JM. Principios básicos sobre las infecciones en Patología Geriátrica. En: Ribera Casado JM y Gil P. (eds). *Patología infecciosa en Geriátrica*. Editores Médicos SA. Madrid. 1992: 10-23.