

CAPÍTULO

1

Determinantes de la longevidad humana

Dr. José H. Arcos Correa

Dr. J. Francisco González Martínez

*-Prolongar la vida sólo es deseable si lo que se prolonga es la juventud,
prolongar la vejez sería una calamidad||*

Alexis Carrell

Introducción

Un antiguo y preciado anhelo del ser humano ha sido conocer y entender los determinantes de la longevidad. La duración de la vida ha sido una preocupación constante desde hace miles de años, como se puede observar en diversos mitos de la antigüedad. Sin embargo, el conocimiento de los factores que propician la prolongación de la existencia es escaso y lo poco que se conoce en la actualidad lo hemos aprendido en años recientes. En este capítulo se exponen los factores ambientales, genéticos y médicos que de alguna forma explican el fenómeno innegable del periodo vital, cada vez más largo, de los seres humanos (cuadro 1-1).

El concepto de longevidad

La forma más común de abordar el concepto de longevidad surge cuando se formula la pregunta ¿cuánto tiempo puede vivir un humano? Esta interrogante puede dar lugar a diversas respuestas, pero si deseamos

2 Geriátría

Año	Esperanza de vida en años
2000 a.C	18
500 d.C.	22
1400	33
1790	36
1850	41
1900	50
1946	67
1991	76
2000	83.5

esgrimir argumentos con validez científica antes debemos definir los conceptos relacionados con la longevidad:

- Se llama esperanza de vida al nacimiento a la probabilidad en años que un sujeto puede vivir acorde con las condiciones prevalecientes en la comunidad en la que ha nacido. Es el promedio, en años de vida, esperado para un grupo específico de población según edad y género, o la extrapolación de la tasa de mortalidad actual al tiempo de vida que alcanzará el 50% de los individuos de la misma edad, género, situación geográfica y social.
- El lapso máximo de vida se refiere a la vida absoluta o duración total que está genéticamente determinada en un individuo de acuerdo con la especie a la que pertenece y que se puede alcanzar en condiciones ambientales óptimas. Hasta ahora se han documentado personas que han llegado a vivir 122 años.
- Se denomina envejecimiento al proceso en el que un ser humano aumenta de años, y no al deterioro progresivo de los órganos y sus funciones, lo que sucede a medida que transcurre la vida de los individuos.

Hoy en día es muy frecuente encontrar sujetos de 80 a 90 años, esto ha dado lugar al nuevo concepto de longevidad extrema, que se refiere a individuos de 100 o más años de edad.

Se tienen pruebas fehacientes de sujetos con longevidad extrema, quienes han vivido 110 años en Georgia, Cachemira, Okinawa y en los países escandinavos. Si bien hay individuos que dicen tener más de 145 años, no hay documentación convincente que pueda demostrarlo, pues el registro de nacimiento es un concepto relativamente nuevo, que se lleva de manera oficial y sistematizada desde hace poco más de un siglo en la mayoría de los países del mundo, con el certificado o acta de nacimiento. Hasta el momento, la poseedora del récord mundial de longevidad es la francesa Jeanne Calment, quien vivió 122 años con 164 días. El registro de los poseedores de estas marcas por sí mismo nos permite verificar que con frecuencia aquéllas se superan, y nos dan elementos para predecir que en el futuro habrá seres humanos que vivirán más allá de esta edad. Actualmente están en proceso muchos estudios acerca de las características epidemiológicas y sociales de los centenarios.

Teorías del envejecimiento

Se ha publicado gran cantidad de teorías que tratan de explicar las causas del envejecimiento y los mecanismos que fijan el límite de la duración de la vida de los animales y de los humanos; especialmente a partir del siglo XIX estas teorías se han ido modificando y aumentando conforme el avance de los conocimientos.

Este progreso permite la enunciación de hipótesis con explicaciones parciales de las causas del proceso de envejecimiento. Se han propuesto más de 300 teorías del envejecimiento, algunas sólo con valor histórico, en tanto que otras están basadas en el envejecimiento fisiológico, y estos conceptos derivan de estudios que muestran que con la edad disminuyen el rendimiento funcional y la homeostasis, y aparecen cambios histológicos en los órganos. La mayoría de los investigadores piensa que el deterioro asociado con la edad avanzada es causado por fallas en múltiples sistemas fisiológicos resultantes de variadas agresiones físicas; sin embargo, no ha sido posible hasta el momento dar una explicación única a todos los cambios que ocurren en el envejecimiento, por lo que muchas de dichas teorías siguen vigentes porque no se han podido descartar. A continuación se mencionan algunas de las más destacadas.

Teoría inmunológica. Se refiere a la incapacidad del sistema inmunológico de reaccionar con los mecanismos de defensa habituales a las infecciones y a las alteraciones de la síntesis de proteínas que protegen a

los organismos de la producción de algunas células neoplásicas, dando como resultado infecciones o tumores mortales.

Teoría del límite mitótico. Al ser las células los componentes fundamentales de los organismos, se piensa que los fibroblastos humanos son incapaces de dividirse de nuevo después de haber experimentado cierto número de mitosis y que la involución fisiológica que ocurre con el paso del tiempo se debe a la limitada capacidad de proliferación celular.

Teoría de los telómeros y telomerasa. Los telómeros son secuencias repetidas de ADN y proteínas asociadas presentes en los extremos de los cromosomas y que se acortan cada vez que una célula se divide, de manera que este acortamiento cuenta el número de mitosis que ha experimentado una población celular. Los telómeros protegen a los cromosomas y apoyan la transcripción exacta del ADN nuclear, y cuando son demasiado cortos para que tenga lugar una nueva división celular se observa el fin de la capacidad mitótica. Por el contrario, las células inmortales (que se pueden mantener *in vitro*) se protegen contra el acortamiento de los telómeros gracias a la actividad de la telomerasa que sustituye la actividad de las secuencias teloméricas perdidas.

Teoría de la programación genética del envejecimiento. Por el papel clave del genoma nuclear es lógico suponer que las alteraciones que ocurren en las células que envejecen podrían derivar de una inestabilidad de la información genética que reside en el ADN, pues una mutación de este ADN debe alterar la fidelidad de la síntesis de proteínas con la consiguiente pérdida funcional.

Teoría del error-catástrofe. El envejecimiento podría ser resultado de errores en los mecanismos de transcripción del ARN que llevaría a la síntesis de proteínas anormales que finalmente terminarían con la vida del individuo.

Teoría de la membrana. Es muy probable que al envejecer se desorganicen las membranas plasmática y de los organelos subcelulares. Las membranas son esenciales para controlar el medio intracelular gracias a su permeabilidad específica y a la presencia de mecanismos de transporte selectivo, y estas propiedades pueden alterarse debido a la peroxidación de sus ácidos grasos no saturados por los radicales libres de oxígeno. Se ha observado que las membranas de neuronas viejas muestran importantes cambios, como un descenso de su excitabilidad eléctrica y un aumento de la duración de su potencial de acción, lo que sugiere un predominio de los canales del calcio sobre los del sodio.

Teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo. Los radicales libres son fragmentos moleculares muy reactivos que pueden dar lugar a reacciones desorganizadoras no programadas y no sólo podrían causar el envejecimiento, sino también otros procesos degenerativos como el cáncer,

la aterosclerosis, la amiloidosis y la inmunodeficiencia. Estas reacciones nocivas de los radicales libres que tienen lugar continuamente en las células y en los tejidos podrían causar procesos funcionales mortales. Por otro lado, la acción del oxígeno que asocia los efectos nocivos de este gas con un aumento en la concentración intracelular de radicales libres, igual que sucede en las células irradiadas, propone al oxígeno como causa del envejecimiento debido a que las defensas antioxidantes del organismo no contrarrestan bien este ataque oxidativo, y las oxidaciones incontroladas que derivan de una pequeña insuficiencia del sistema de defensa antioxidante podrían ser un factor crucial en el proceso de envejecimiento en la duración de la vida.

Teoría de la muerte celular apoptótica. La apoptosis o muerte celular programada ha sido relacionada con la senescencia *in vitro* de células y cultivos que incluyen fibroblastos, linfocitos T, células epiteliales y endoteliales, neuronas y músculo. La apoptosis es un mecanismo esencial para evitar la acumulación de un exceso de células en las poblaciones celulares que proliferan a menudo. Este mecanismo se puede alterar con el envejecimiento. Por otra parte, si en los organismos viejos se observa un aumento del número de células apoptóticas en los tejidos que preservan la mitosis, esto puede ser benéfico, pues al envejecer se acumula un mayor número de células con lesiones genéticas que conviene eliminar para prevenir las neoplasias. Es decir, si la producción de nuevas células a través de la mitosis normal equilibra la pérdida de células por apoptosis, ésta tendrá un efecto positivo pues se eliminarán células lesionadas que pueden dar origen a tumores, y el tejido continuará funcionando normalmente; en cambio, si la apoptosis se desequilibra con la edad, un aumento de la actividad apoptótica no compensado por la mitosis, con el consiguiente descenso de la población celular, tendrá un efecto negativo sobre el rendimiento funcional.

Teoría mitocondrial del envejecimiento celular. El envejecimiento está ligado a un proceso de desorganización progresiva de las mitocondrias con formación del pigmento lipofuscina que se deriva en gran parte de membranas mitocondriales oxidadas que sólo alcanzan niveles importantes en las células terminalmente diferenciadas, y puesto que las mitocondrias contienen un sistema genético casi independiente, el genoma mitocondrial puede tener un papel fundamental en el envejecimiento celular. Este genoma regula la síntesis de varias proteínas hidrofóbicas de la membrana interna que son componentes esenciales de los citocromos, citocromo oxidasa y ATPasa, y por tanto, si este genoma mitocondrial sufre con el tiempo mutaciones u otro tipo de cambios ligados al estrés oxidativo, se perderá progresivamente la capacidad de regenerar la población mitocondrial, con la subsecuente pérdida de rendimiento y de resistencia al estrés que tiene lugar al envejecer.

Es importante destacar que ninguna de estas teorías da una explicación satisfactoria de las causas celulares y moleculares del envejecimiento en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. Es probable que varias teorías expliquen de forma integradora el deterioro celular y que otros mecanismos aún no identificados podrían tener más importancia en la explicación de los procesos de envejecimiento que los hasta ahora conocidos.

Métodos eficaces para promover la longevidad

Sin lugar a dudas los hábitos de vida saludables constituyen la mejor forma de prevención posible a cualquier edad. Éste es un objetivo que debe seguirse desde la infancia, pero nunca es tarde para llevarlo a la práctica. Los tres aspectos más importantes son los relativos a la actividad física, la alimentación y la suspensión de hábitos de riesgo.

a) *Ejercicio.* La gente tiende a asociar a la edad avanzada con decrepitud y senilidad, pero no hay razón para asumir que la debilidad es inevitable en la vejez; el ejercicio es la clave para evitarla. El aumento del nivel de la actividad física se acompaña de una reducción de las tasas de morbimortalidad, tanto en la prevención primaria como en la secundaria; en los pacientes obesos contribuye a la pérdida de peso, modifica el perfil para la obtención de energía, reduciendo la formación de LDL y VLDL, así como una disminución del colesterol total y aumento de las HDL, es decir, modifica de manera benéfica todo el perfil de lípidos. El ejercicio debe ser promovido no solamente por sus efectos benéficos sobre la presión arterial, condición cardiovascular, la homeostasis de la glucosa, la densidad mineral ósea y el insomnio, sino porque es el principal factor de promoción de la longevidad, mejora el estado de ánimo y la interacción social, reduce la constipación y previene las caídas. Aunque no existe consenso entre la intensidad y cantidad de ejercicio que una persona debe realizar para preservar la salud y aumentar el lapso de vida, es evidente que poco ejercicio es mejor que ninguno y, por lo general, los pacientes de edad avanzada no requieren sofisticados estudios o valoraciones

médicas para realizarlo, pues el riesgo que conlleva no hacer ejercicio es mayor que el riesgo de no hacerlo. Hoy se sabe que el ejercicio físico regular no sólo mejora los síntomas clínicos en pacientes enfermos, sino que también frena el avance de la aterosclerosis. Al menos en parte, esto explica la mejoría que ejerce sobre la función endotelial.

- b) *Dieta*. Hasta el momento la única evidencia experimental en modelos animales para prolongar significativamente la vida es la restricción calórica que se refiere a una dieta con 30 o 40% menos calorías de lo aceptado como normal, pero que contiene todos los micronutrientes necesarios para cubrir las necesidades vitales y mantener la salud. En todos los estudios realizados que incluyen ratones, peces, gusanos o moscas, entre otros, se ha conseguido aumentar la longevidad entre un 40 y 50% del promedio proporcionando a los animales dietas enriquecidas con vitaminas y minerales, con una restricción calórica de un tercio de los controles. Se piensa que este tipo de dietas retrasa el proceso de envejecimiento en los animales de laboratorio al aumentar consecuentemente el tiempo de vida, pero además reduce la incidencia de las enfermedades relacionadas con la edad. Los efectos de la restricción calórica fueron descritos hace más de 70 años, desde entonces se han realizado muchas investigaciones sobre esta intervención experimental. Ha sido difícil relacionar los hallazgos de estos estudios con los posibles efectos que tienen en los humanos, sin embargo, hay estudios en proceso que incluyen primates y humanos voluntarios sanos, si bien tienen el inconveniente de la larga duración planeada. Richard H. Weindruch realiza estudios en monos *Rhesus* que, comparados con el grupo control, tienen niveles más bajos de insulina con un mejor control de la glucosa, así como niveles más bajos de triglicéridos que los hace poco susceptibles a desarrollar aterosclerosis, lo que probablemente les permite vivir más.

La llamada dieta mediterránea se asocia con una disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se piensa que esto se debe a su alto contenido de alimentos antioxidantes, grasas poliinsaturadas (primordialmente aceite de oliva), pastas y pan de granos enteros, abundantes vegetales y carne de pescado, así como cantidades moderadas de alcohol, en especial vino, en el que se han detectado sustancias llamadas polifenoles (como el resveratrol), a los que se les han atribuido efectos enzimáticos y metabólicos benéficos para promover la longevidad.

- c) *Suspensión de los hábitos de riesgo y control de factores de riesgo cardio-*

vascular. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en casi todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la patología cardiovascular seguirá siendo la primera causa de muerte en los países industrializados, con una incidencia creciente en los países en vías de desarrollo, por lo que el control de los factores de riesgo cardiovascular tendrá que ser una de las pautas más importantes para evitar la muerte y prolongar la vida en los sujetos de edad avanzada. Algunos de los factores de riesgo no son modificables, por ejemplo la edad, el sexo y la predisposición genética, pero muchos de ellos sí pueden ser modificados y tienen una alta prevalencia en la población, como son la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes. Otros están relacionados con el estilo de vida, como son el sedentarismo, el tabaquismo y una dieta inapropiada.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular presente (enfermedad coronaria, insuficiencia arterial periférica, isquemia cerebral transitoria o secuelas de enfermedad vascular cerebral) deben tener una detección y control más estricto de estos factores de riesgo; este control se denomina prevención secundaria.

- d) *Tabaquismo*. En los últimos 50 años, múltiples estudios han demostrado en forma inequívoca e irrefutable los efectos nocivos del tabaquismo relacionados proporcionalmente con la cantidad de cigarrillos consumidos. Además de aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, el uso de cigarrillos se relaciona con la muerte súbita, aneurismas aórticos, insuficiencia arterial periférica e isquemia cerebral transitoria. Es importante destacar también que en los últimos años se ha descartado que el tabaquismo pasivo sea capaz por sí solo de aumentar el riesgo de enfermedad coronaria y de otras enfermedades relacionadas con el tabaco.

El tabaco tiene un efecto tóxico sobre las células endoteliales, por lo que estimula la aterosclerosis, aumenta la formación y el desarrollo de trombos al incrementar la adhesividad plaquetaria, favorece la vasoconstricción, y aumenta en forma aguda la actividad simpática, que puede desencadenar el desarrollo de arritmias. Se ha relacionado con el desarrollo de múltiples neoplasias, destacando primordialmente las que aparecen en el aparato respiratorio y la vejiga. Es indispensable abandonar el hábito de fumar, pues esto constituye por sí solo la medida más importante de prevención en las enfermedades cardiovasculares.

- e) *Sobrepeso y obesidad*. La dieta guarda estrecha relación con el proceso de aterosclerosis a través de su influencia sobre otros factores de

riesgo como son la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. El aumento del consumo de colesterol en la dieta se asocia con una elevación de sus concentraciones en plasma. La influencia mayor del colesterol dietético se observa con un consumo entre 0 y 300 mg diarios, cifra máxima recomendada en la actualidad. Los ácidos grasos saturados, abundantes en la grasa animal (excepto la del pescado), son los principales causantes del aumento del colesterol total y LDL.

El exceso de peso se ha convertido en un problema de salud en prácticamente todo el mundo. Un índice de masa corporal mayor de 30 se considera como obesidad aunque el riesgo coronario empieza a aumentar cuando este índice supera 25. El perímetro abdominal (menos de 94 cm para hombres y menos de 88 cm para mujeres) también se ha relacionado con diferentes niveles de riesgo, pero no todos los tipos de obesidad son igualmente perjudiciales, pues se sabe que la obesidad central típica de los varones, donde la grasa se deposita fundamentalmente en el abdomen y el tórax, se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, pero además se ha relacionado con la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión arterial.

- f) *Sedentarismo*. Estudios epidemiológicos han demostrado que la inactividad física promueve un aumento de riesgo de muerte por todas las causas, especialmente por enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer. El sedentarismo también guarda estrecha relación con una gran cantidad de discapacidades físicas que finalmente propician enfermedades.
- g) *Dislipidemias*. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos están claramente relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis, riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Es bien conocido el proceso por el que el colesterol LDL participa en la formación de placas de ateroma, lo mismo ocurre con los triglicéridos que han demostrado ser un factor de riesgo independiente y que parecen contribuir más al riesgo cardiovascular de las mujeres. Ahora se sabe que la reducción de los niveles de colesterol en la sangre con el tratamiento farmacológico se asocia a un menor desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Existen múltiples sustancias hipolipemiantes que se utilizan en la práctica clínica diaria solas o en combinación, y en pacientes con cifras normales este efecto puede asociarse a un retraso en la progresión de la aterosclerosis, con una consecuente reducción de las enfermedades cardiovasculares e incluso la muerte.

El efecto de algunos de estos medicamentos parece no sólo estar en

Cuadro 1-3 Pruebas de tamiz recomendadas para el paciente adulto

Estudio de tamiz	Enfermedad que detecta
Coloscopia con Papanicolaou	Cáncer cervicouterino
Mastografía y autoexamen mamario	Cáncer mamario
Densitometría mineral ósea	Osteoporosis
Medición de perfil de lípidos	Enfermedad cardiovascular
Proteína C reactiva	
Glucosa sérica	Diabetes mellitus
Sangre oculta en heces y colonoscopia	Cáncer de colon
Pruebas de función tiroidea	Disfunción tiroidea
Estudio de fondo de ojo y presión intraocular	Degeneración macular y glaucoma
Valoración odontológica	Salud bucal
Medición de la presión arterial	Hipertensión arterial esencial
Antígeno prostático específico y valoración urológica	Cáncer de próstata
Peso y talla (índice de masa corporal)	Obesidad
Radiografía de tórax y citología del esputo	Cáncer pulmonar

relación con la disminución de los niveles del colesterol, sino en la mejoría de la disfunción endotelial, estabilizando la placa aterosclerótica y con un probable efecto antiinflamatorio.

- h) *Examen médico periódico*. La detección oportuna de enfermedades en el paciente adulto asintomático ha demostrado grandes beneficios en el tratamiento temprano de padecimientos como algunos tipos de cáncer, osteoporosis, disfunción tiroidea, enfermedad cardiovascular y depresión, entre otros. La realización de estudios de tamiz de manera periódica se ha relacionado con un aumento de la calidad y cantidad de vida, por lo que es recomendable promover esta práctica de manera sistemática (cuadro 1-3).

Conclusiones

El conocimiento de los determinantes de la longevidad humana es aún escaso y hay un número de factores asociados con la mortalidad que pueden ser identificados entre la población. A nivel particular estas aso-

ciaciones son muy débiles como para poder predecir el tiempo de vida de una persona. Por otro lado, las intervenciones médicas en la actualidad pueden modificar en forma individual la probabilidad de vida de una persona. Las perspectivas para entender más los determinantes de la longevidad humana pueden ser muy buenas. El progreso rápido de la genética puede añadir un considerable entendimiento a nuestra sobrevida y los procesos de envejecimiento en especies como las levaduras, gusanos, insectos y ratas pueden ser similares a los que ocurren en los humanos. Los avances en la gerontología experimental van a ser decisivos. Los estudios demográficos y epidemiológicos en las poblaciones humanas también van a desempeñar un papel importante mientras se acumulan datos más confiables y extensos para ser analizados. Los estudios de los centenarios cada vez son más amplios y acumulan más individuos, ofreciendo información de las características de los sujetos en el extremo más avanzado de la vida.

El descubrimiento de que muchas personas mayores de 95 años gozan de muy buena salud y están en muy buena forma, puede reformular la planeación de los sistemas de salud para mejorar la satisfacción de las necesidades de los viejos.

Finalmente, podemos concluir que:

1. Cabe esperar que la esperanza de vida no supere los 90 años en el siglo XXI, salvo que se produzcan inesperados avances científicos.
2. No existe ningún método clínico que permita conocer la verdadera edad biológica de un individuo.
3. No hay ninguna sustancia que haya demostrado reducir, interrumpir o revertir el envejecimiento.
4. El efecto de las dietas hipocalóricas aún no está bien establecido, y su eficacia para aumentar la longevidad humana es debatible.
5. La medicina geriátrica actualmente no combate en forma activa el envejecimiento sino sólo sus efectos.
6. Los estilos de vida saludables ayudan a conseguir mayores expectativas de vida al posponer o evitar las enfermedades relacionadas con la edad.
7. Jóvenes sanos generarán viejos sanos.
8. La posibilidad de una hipotética inmortalidad todavía está fuera de contexto científico.

Bibliografía

1. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, Cheng S, Shuldiner AR. *Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity*. JAMA, 2003;290(15):2030-2040.
2. Brach J, FitzGerald S, Newman A et al. *Physical activity and functional status in community – Dwelling older women*. Arch Inter Med, 2003;163:2565-71.
3. Christensen K, Vaupel JW. *Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors*. J Inter Med, 1996;240(6):333-341.
4. Finkel T, Holbrook NJ. *Oxidants, oxidative stress and the biology of aging*. Nature, 2000;408:239-247.
5. Gregg W, Cauley J, Stone K, et al. *Relationship of changes in physical activity and mortality among older women*. JAMA, 2003;289:2379-86.
6. Hawkes K. *The grandmother effect*. Nature, 2004;428:128-129.
7. Manton KG, Vaupel JW. *Survival after the age of 80 in the United States, Sweden, France, England and Japan*. N Engl J Med, 1995;333:1232-1235.
8. Perls T, Kunkel LM, Puca AA. *The genetics of exceptional human longevity*. J Am Geriatr Soc, 2002;50:359-368.
9. Post SG, Binstock RH (eds). *The fountain of youth: cultural, scientific, and ethical perspectives on a biomedical goal*. Nueva York: Oxford University Press, 2004.
10. Schächter F. *Causes, effects, and constraints in the genetics of human longevity*. Am J H Genet, 1998;62:1008-1014.
11. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. *Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population*. N Engl J Med, 2003;348(26):2599-608.
12. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. *The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans*. Exerc Sport Sci Rev, 2004;32(4):129-134

<http://bookmedico.blogspot.com>