

El proceso del envejecimiento

I. Las hormonas y el proceso de apoptosis

Aquiles R. Ayala*

Introducción

Se ha visto más de una vez, que los seres humanos son las únicas criaturas de la Tierra asediadas por la conciencia de su propia mortalidad. Las personas saben que la vida es desesperadamente frágil y que un número grande de intrusiones puede destruirlos instantáneamente: un aneurisma, una hemorragia cerebral, un ataque cardíaco, un incendio, un terremoto, un accidente de tráfico o la bala de un agresor. También saben que a pesar de poder escapar del desastre repentino, el fin es inevitable. Si no hay otra cosa, los años por sí mismos cumplen con el destino fatal. Los músculos se debilitan, la visión se dificulta, la memoria falla y la gente se hace más conciente de la discrepancia entre lo que fueron y lo que han llegado a ser; en suma, envejecen.

Darwin y Wallace establecieron que la fuerza impulsora de la evolución, es la búsqueda para optimizar el éxito reproductivo; el objetivo mejor realizado se obtiene dejando el número máximo de copias de los propios genes para futuras generaciones. Como dirían los sociobiólogos: "La gallina es el medio por el que un huevo hace otro huevo". En general, las especies que envejecen siguen el mismo patrón: mueren más pronto, pero se reproducen tempranamente en la vida y con más éxito, que aquellas contrapartes que no se hacen viejas (por ejemplo el "pez piedra", que no envejece pero su desempeño reproductivo es pobre). El tiempo ha permitido a los biólogos reconocer que

tanto las especies con envejecimiento, la mejora de su fecundidad en etapa temprana de la vida, como la frecuencia elevada de mortalidad tardía, podría ser la expresión de un signo evolutivo. La esencia de esta idea, que ha adquirido una forma de designio prohibido, el "pleiotropismo negativo", es que los genes han evolucionado confiriendo ventajas ostensibles a un organismo en ciertas etapas de su vida a un costo, cuyo pago es diferido a otra etapa determinada. Así, mientras la senectud puede ser un ejemplo de pleiotropismo negativo sobre el tiempo, la anemia de células falciformes puede concebirse como un pleiotropismo negativo sobre el espacio: el portador del gen de anemia de células falciformes, tiene ventajas en territorios donde la malaria se ha extendido, pero le es adverso en otras latitudes.

Los gerontólogos han buscado por lo común una sola causa de envejecimiento: el gen crítico, una hormona o un órgano que se deteriore; pero la evidencia ha llevado a muchos investigadores a adoptar otra hipótesis: la senectud es el resultado de un deterioro celular gradual pero sostenido, que con el tiempo es menos eficaz en su mantenimiento y autorreparación. Una clase de restos o "basura" fisiológica, pueden ser los radicales libres de oxígeno: estas moléculas pueden alojarse en la membrana celular, afectar el metabolismo de grasas y proteínas, adhiriéndose en forma inadecuada y tal vez limitando las funciones del DNA. Un ejemplo es el fenómeno AGE, acrónimo anglosajón

* Académico numerario, Director de Investigación y Enseñanza, Hospital Juárez de México, SS.

que denota la "glucosilación avanzada de productos terminales", implicando que la glucosa al adherirse a las proteínas, a través del proceso denominado glucosilación no enzimática, inhabilita sus propiedades biológicas.

Las hormonas corticosuprarrenales como la cortisona, están a la mano en cualquier urgencia física: debe liberarse una gran cantidad de energía en forma abrupta como por ejemplo, al huir de un predador. Los glucocorticoides trabajan movilizandole la glucosa, mediante su extracción en sitios de almacén y envío a la sangre. Al mismo tiempo aumentan la frecuencia cardíaca y elevan la tensión arterial, para acelerar la entrega de glucosa a los músculos. Los glucocorticoides, los procesos o proyectos consumidores de energía a largo plazo, quedan en suspenso, hasta que la urgencia haya pasado; entre estos procesos se hallan: la digestión, el crecimiento, la reproducción, la reparación de tejidos y el mantenimiento del sistema inmune entre otros.

Muerte celular programada

El proceso de envejecimiento en el humano es de todos advertido pero poco conocida su causa. Todo mundo acepta, sin que sea objeto de análisis profundo, el fenómeno de la caducidad. Tal vez por obviedad, también por temor, la caducidad no ha estimulado tanto al hombre como sus consecuencias metafísicas. Así de obvio resulta la prioridad del estudio de los factores existentes alrededor del nacimiento, el crecimiento y la reproducción, pero escapan a nuestra comprensión cuáles son los elementos que determinan nuestra caducidad. Podría citarse a la enfermedad como excepción al accidente que trastoca el vigor físico y puede ser causa de muerte. En efecto, la enfermedad puede acelerar la caducidad y por ello ha sido objeto de toda atención en Medicina. Sin embargo, las enfermedades no dejan de ser accidentes, pues se ha documentado en los humanos, como en otras especies animales, que se dispone de un reloj biológico; es decir, que genéticamente se está programado para vivir un tiempo determinado, lo que Gompertz¹ ha estimado para los humanos de 100 a 120 años y lo que impide vivir por tal tiempo son los accidentes *v. gr.* infarto, neumonía, cáncer, etc. De lo contrario, la vida quedaría supeditada al reloj biológico, es decir, a un tiempo de existencia

genéticamente programado. Este programa de caducidad o muerte programada y sus causas, han sido motivo de investigación hasta hace algunos años.

En los organismos multicelulares, la morfología y la función de los tejidos u órganos determinados por la interacción de múltiples procesos celulares, incluyen al crecimiento celular, su replicación y diferenciación. Empero otro requisito que moldea tanto a la forma de los tejidos como su función, es la muerte celular. En efecto, la progresión ordenada del crecimiento tisular y su diferenciación, requiere de la muerte sistemática y de la eliminación de poblaciones selectas de células, para que otra nueva serie de células diferenciadas puedan repoblar el sustrato y así, mantener o iniciar las funciones tisulares alternas. La muerte celular en estas circunstancias debe ser un proceso altamente regulado, de tal suerte que sólo una población reducida de células sea eliminada a un tiempo particular. La especificidad de la muerte celular está mediada por señales externas, como en el caso del mensajero hormonal que activa la maquinaria propia de la célula que promueve el proceso de suicidio. Esta forma de muerte celular inducida por señales, es conocida como muerte celular programada, ya que el genoma de la célula susceptible contiene la información genética necesaria para mediar su propia destrucción. El término sinónimo que se emplea para designar este proceso es el de apoptosis, una expresión griega utilizada por Kerr y col.² que significa "desprendimiento de los pétalos de una flor". Así, el fenómeno de apoptosis o muerte celular programada, contrasta con otros tipos de muerte celular conocidos como la necrosis, en donde las células mueren en forma desregulada en respuesta a un estímulo tóxico. La muerte celular necrótica se halla asociada a daño tisular en inflamación; en tanto que la muerte celular programada es un proceso inducido por señales que requieren expresión genética y ocurre sin activarse la respuesta inflamatoria.^{3,4}

Cambios morfológicos en la muerte celular programada

La muerte celular programada puede apreciarse en múltiples sistemas biológicos; entre los más elementales destaca la embriogénesis, en donde la muerte celular regulada para el desarrollo del tejido neural, cardíaco, intestinal y reproductivo

está mediado por mecanismos apoptóticos; tal y como es el caso de las extremidades digitales, cuyo desarrollo se encuentra asociado a una delección selectiva de las palmas interdigitales. La apoptosis también es orquestadora de los cambios en la metamorfosis de los insectos, el crecimiento de los tejidos normales y la delección inmunológica de las células inmunes autorreactivas y células blanco extrañas.

La involución de los tejidos hormonodependientes sufrida al privárseles de hormona, también está mediada por la muerte celular programada. La atrofia de la próstata ventral de la rata⁵ y del epitelio uterino de conejas⁶ seguido de castración, la regresión de la corteza suprarrenal al desaparecer el estímulo corticotrópico⁷ y la involución de la glándula mamaria después de lactar,⁸ son ejemplos de apoptosis mediada por hormonas. Además, las hormonas también pueden activar la atrofia tisular; por ejemplo, la involución de tejido linfoide mediada por corticoides, ocurre por mecanismos de apoptosis.⁹⁻¹¹

La apoptosis afecta a las células únicas o a grupos pequeños de células en forma asincrónica. Estudios de ultraestructura revelan que los primeros cambios por apoptosis, incluyen pérdida de las uniones celulares y otras estructuras de membrana como las microvellosidades. Simultáneamente, el citoplasma se condensa y la cromatina nuclear se fusiona dentro de una o varias masas. Conforme el proceso continúa, el núcleo se rompe en varios fragmentos.

La contracción del volumen citoplásmico, se asocia aparentemente a la pérdida de iones y líquidos intracelulares, como resultado de una dilatación del retículo endoplásmico y vesículas que aparecen y se funden con la membrana celular, para vaciar su contenido en el espacio extracelular. Posteriormente, la célula se rompe dejando varios cuerpos apoptóticos unidos a la membrana celular y de superficie lisa que contienen varios organelos citoplásmicos intactos y algunos fragmentos nucleares. Los cuerpos apoptóticos varían mucho en tamaño y en número, y son fagocitados por células circunvecinas. Estas células fagocíticas son con frecuencia miembros del sistema fagocítico-mononuclear, pero también puede tratarse de células normales del endotelio vascular o células tumorales. Al parecer,

los cuerpos apoptóticos son un estímulo potente de fagocitosis y rara vez se les encuentra en el espacio extracelular exentos de algún proceso fagocitario.^{12,13}

Una vez que es ingerido el cuerpo apoptótico, es objeto de degradación rápida. En ocasiones, los cuerpos apoptóticos no son fagocitados y en su lugar son expelidos al intersticio adyacente, en donde van a presentar dilatación progresiva y degradación de los organelos citoplásmicos, un proceso que se ha dado en llamar "necrosis secundaria".

Es importante señalar que los cuerpos apoptóticos están encapsulados por tejido membranal y excluyen colorantes vitales hasta que son degradados, lo que probablemente evita la exposición del contenido celular al espacio extracelular, así como la reacción inflamatoria.

Bioquímica

Mientras que los cambios morfológicos inherentes al proceso de apoptosis han sido de relativa fácil documentación, no ha sido así el reconocer los mecanismos moleculares y bioquímicos involucrados, tal vez, debido a lo pequeño de las poblaciones de células apoptóticas existentes en los tejidos. Sin embargo, una excepción a esta regla, por ser el sistema del que más información se ha obtenido hasta ahora, lo constituye el análisis de muerte celular programada, inducida por glucocorticoides en timocitos (Cuadro I). Por ejemplo, el tratamiento con dexametasona de timocitos inhibe el transporte transmembrana de glucosa, aminoácidos y nucleótidos en la medida que disminuye la incorporación de precursores dentro de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. En forma semejante, hay disminución de la actividad de RNA polimerasa de timocitos, así como de la producción de adenosintrifosfato (ATP) cuando son expuestos a glucocorticoides, produciéndose además aumento de proteínas y degradación de RNA.^{14,16} Es de interés, que a pesar de que los glucocorticoides influyen o afectan funciones metabólicas numerosas, por la magnitud de las respuestas individuales, sería suficiente explicar su efecto timolítico. Sin embargo, la acción combinada de estos cambios son tal vez componente

importante en el proceso de muerte y de éstos, los más sobresalientes son: la degradación de la cromatina y las señales intracelulares.

Cuadro I. Tejidos o células donde la muerte celular programada (apoptosis) se asocia a la degradación de DNA

No. Tejido/célula	Activador	Referencia
1 Timocitos	Glucocorticoides	8, 9, 10
2 Timocitos	Anticuerpos anti-receptor de células T	13
3 Timocitos	Ionóforos de calcio	11
4 Linfocitos	Toxina diftérica	13
5 Epitelio uterino	Ooforectomía	5
6 Células luteinizadas y de la granulosa	Gonadotropinas	11, 13
7 Próstata	Castración	4
8 Células cancerosas de mama	Antiestrógenos y anti-progestinas	18

Degradación de la cromatina

Este es un efecto bien evidenciado de los glucocorticoides, pues se ha demostrado que en timocitos de rata *in vitro*, inducen degradación extensa del DNA,⁹ caracterizada por fragmentación de DNA internucleosomal (hasta 200 pares de bases), lo que incluye activación de adenosina, AMP-cíclico, (AMP-c), ionóforos de calcio, irradiación, hipertermia, ATP, 2, 3, 7, 8 tetraclorido benzo - p - dioxina (TCDD) y tributina. Cuando la cromatina se aísla de timocitos tratados con glucocorticoides y se analiza por electroforesis en gel de agarosa, la degradación de DNA se hace aparente 2 horas después del tratamiento, mientras que la viabilidad de timocitos comienza hasta las 8 horas. Debe aclararse, sin embargo, que el patrón internucleosomal de degradación del DNA, no es privativo de la timocitolisis mediada por glucocorticoides, sino que es común a otras instancias de muerte celular programada. Por ejemplo, la degradación de DNA internucleosomal, se ha encontrado en otros tejidos hormono-dependientes con regresión atrófica como el endometrio del útero, las células de la granulosa, el epitelio prostático y las células mamarias (Cuadro I). Es

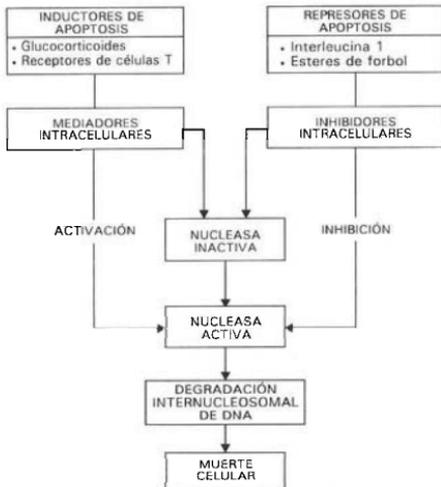
evidente entonces, que la degradación de DNA se trata de un fenómeno indicativo de apoptosis y podría ser un primer paso de irreversibilidad. La degradación del genoma puede alterar la transcripción del gen y dar como resultado una biosíntesis protéica inadecuada y homeostasis progresivamente desbalanceada.

Las señales intracelulares

El calcio, la proteína-quinasa A, la proteína quinasa C, el RNA de síntesis protéica y los cambios en la expresión del gen, conforman el intercambio intracelular que influye en la degradación de la cromatina. El sistema más estudiado para reconocer las señales que inducen apoptosis de acuerdo a lo expuesto, ha sido el receptor de glucocorticoides. Dicho receptor es indispensable en la transducción de señales, ya que los linfocitos con receptores mutantes de glucocorticoides no mueren como respuesta al tratamiento esteroideo. Por otro lado, los antagonistas de glucocorticoides inhiben la respuesta apoptótica. Así, en el proceso de linfocitólisis, se ha encontrado captación de calcio del medio, mismo que se utiliza en la activación de la nucleasa responsable para la degradación de DNA, fenómeno que se repite con ionóforos de calcio. Aparte de la elevación intracelular de calcio, se requiere también la participación de proteinquinasas. La proteína quinasa C aumenta los niveles de calcio citosólico, aunque paradójicamente bloquea la degradación de DNA y apoptosis. Algo semejante ocurre con la interleucina -3 y los agentes que elevan la concentración de AMP-c sin alterar el calcio del citosol. De modo que el papel del calcio en la apoptosis parece ser ambiguo.

La degradación extensa de DNA, activa los mecanismos de reparación vía RNA polimerasa, lo que consume grandes cantidades de nicotinamida adenosin dinucleótido y ATP. De modo que la muerte celular puede deberse no sólo a la degradación de DNA, sino también a una depleción de reservas energéticas. Por último, habrá que identificar aquellos genes y sus productos que influyen en el proceso de apoptosis; hasta ahora, el análisis de proteínas nucleares en timocitos indican la existencia de una proteína de bajo peso molecular con propiedades de nucleasa regulada por el

tratamiento glucocorticoide.^{14,17} En la Figura 1 se resume un modelo hipotético de regulación de apoptosis.



Los conocimientos adquiridos en el estudio de la muerte celular programada, permiten vislumbrar un futuro clínico de interés en el tratamiento de algunas enfermedades, como las autoinmunes por ejemplo, ya que la apoptosis puede constituir el modo fundamental de selección selectiva de las células inmunes autorreactivas. En el terreno oncológico existe la información promisoría para el tratamiento de linfoma y cáncer pancreático. Quizá por esta vía podría reconocerse el secreto de la inmortalidad celular.

Referencias

- Merry BJ, Phillips, JG. Basic Gerontology. Clin Endocrinol Metab 1981; 10:3-22.
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26:239-257.
- Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. Int Rev Cytol 1980; 68:251-306.
- Wyllie AH. Cell death. Int Rev Cytol 1987; 17:755-785.
- Kyprianon N, Isaacs JT. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. Endocrinology 1988; 122:552-562
- Rotello RJ, Hocker AMB, Gerschenson E. Biochemical evidence for programmed cell death in rabbit uterine epithelium. Am J Physiol 1989; 134 491-495.
- Wyllie AH, Kerr JFR, MACASKELL IAM, Currie AR. Adrenocortical cell deletion: The role of ACTH. J Pathol 1973; 11:85-94.
- Walker NI, Bennet RE, Kerr JFR. Cell death by apoptosis during involution of the lactating breast in mice and rats. Am J Anat 1989;185:19-32.
- Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. Nature 1980;24:556-556.
- Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. J Immunol 1984; 132: 38-42.
- Compton MM, Cidiowski JA. Rapid in vivo effects of glucocorticoids on the integrity of rat lymphocyte genomic deoxyribonucleic acid. Endocrinology 1986; 118:38-45.
- Schwartzman RA Cidiowski JA. Apoptosis: The biochemistry and molecular biology of programmed cell death. Endocr Rev 1993; 14: 133-151.
- Walker NI, Harmon BV Gobé GC, Kerr JFR. Patterns of cell death. Methods Achiev Exp Pathol 1988; 13-54.
- Compton MM, Cidiowski JA. Thymocyte apoptosis. A model of programmed cell death. TEM 1992; 3:17-23.
- Mac Donald RG, Martin RP, Cidiowski JA. Glucocorticoids stimulate protein degradation in lymphocytes: a possible mechanism of steroid-induced cell death. Endocrinology 1980; 102:1512-1524.
- Cidiowski JA. Glucocorticoids stimulate ribonucleic acid degradation in isolated rat thymic lymphocytes in vitro. Endocrinology 1982; 111:184-190
- Compton MM, Cidiowski JA. Identification of a glucocorticoid-induced nuclease in thymocytes: a potential "lysis gene" product. J Biol Chem 1987; 62:8288-8292.
- Bardon S, Vignon F, Montcourrier P, Rochefort H. Steroid receptor mediated cytotoxicity of an antiestrogen and an antiprogesterin in breast cancer cells. Cancer Res 1987; 47: 1441-1448.

II. El reloj biológico

Daniel Vasconcelos D.*

Introducción

Abordar un tema de actualidad, tanta como la tiene el que motiva en Rapp la pregunta: ¿Por qué son rítmicos tantos sistemas biológicos?, contenido de su artículo publicado en 1987,¹ requiere de asimilar dos conceptos de reciente cuño: ritmo biológico y reloj biológico. Bajo el primero, llamado también ritmo circadiano, se entienden las fluctuaciones periódicas que los cambios cíclicos del medio ambiente provocan sobre la biología del organismo. En cambio, con reloj biológico se indican el o los mecanismos internos merced a los cuales, el fenómeno biológico se da en el organismo y permiten que él mismo mantenga la ritmicidad, aún cuando falten los estímulos ambientales.

Viñeta histórica

Sin embargo, ubicarse en la realidad implica indagar su origen. En este caso, las raíces se remontan al siglo V a c, cuando con su tratado "Del aire, el agua y los lugares", Hipócrates asienta una reflexión significativa acerca de los cambios corporales según la hora del día y cómo, a su vez, éstas iban modificando su relación con los puntos cardinales;² según él, la madrugada apunta al noreste y por eso el ambiente y el cuerpo están más fríos; hacia el mediodía el calor aumenta en los dos y la dirección es sudoeste; con el anochecer ambos se van templando y entonces la referencia es hacia el occidente. De sus observaciones surgen consejos respecto de hábitos y costumbres con el fin de lograr una vida más saludable.

El destino de las ideas es incierto y, con el tiempo, el interés médico por lo sano hubo de ceder terrenos ante la enfermedad y sus causas. Sin embargo, hoy por hoy las conductas respecto de la salud, aunque parecieran ser sólo moda y no permitan definir a satisfacción qué es salud, de alguna manera sí evocan al de Cos.

Los vericuetos del pensamiento hasta conseguir el científico actual son complejos, pero en busca del reloj biológico es válido avanzar hasta el siglo XIX, época florida donde aquéllos se integran y propician el dinámico crecimiento de las ciencias.

En Viena se gesta un cambio fundamental para la práctica, la enseñanza y la investigación en medicina. Las funciones de clínicos y patólogos se independizan. Carl Rokitansky destaca en anatomía patológica con base a los siguientes cuestionamientos: ¿Cómo pudo suceder esto?, ¿Qué condiciones físicas y fisiológicas pudieron provocar las alteraciones que hay en el cadáver? y asienta su teoría de las crasias y las discrasias, elementos que se sirven de la sangre -misma que consideraba como único tejido presente en todas partes- para llegar a todo el organismo. La idea pareció sucumbir al encono crítico de Virchow; sin embargo, los avances en la química y la serología actuales validan el principio del concepto y justifican las palabras de Rokitansky en su alocución final. "...pude señalar el fundamento de una fisiología patológica y la doctrina elemental para la investigación básica en medicina..."³ De manera paralela, en la ciudad Luz, la clínica esplendece y, por años, para aprender medicina, es obligado llegar allí. Entre la pléyade de nombres, signos y síntomas, el del autor de *Introduction a l'étude de*

* Académico numerario

la *médecine expérimentale*, Claude Bernard, revisite particular interés para el tema presente. Bernard se singulariza por estudiar los procesos vitales mediante la experimentación y, por ende, ubica la fisiología en un ambiente de clínica y clínicos muy refinados; pero, sobre todo, fija el concepto *milieu intérieur* diciendo "...todos los mecanismos vitales, por más variados que sean, sólo tienen un objeto que es preservar constantes las condiciones de vida en el ambiente interior..."⁴ En este sentido, ya en años recientes, Walter B Cannon se refiere al *milieu intérieur* como la "matriz-fluida" del cuerpo, y sugiere el término homeostasis para esos estados, definiéndolo así "...esta palabra no implica algo fijo e inmóvil, ni un estancamiento. Significa una condición que puede variar, sin embargo, es relativamente constante..."⁵ Ambos conceptos se perfilan convergentes y los escritos aducen al sistema nervioso simpático como regulador de las respuestas adaptativas del organismo. El cúmulo de datos experimentales, estudios y reflexiones acerca de las funciones corporales, a la fecha resulta inabarcable. Sin embargo, para seguir con el hilo del tema, se recuerda que Karplus y Kreidl publican entre 1909 y 1924 las primeras experiencias relativas al área hipotalámica; ellos registran los efectos del estímulo sobre las paredes del tercer ventrículo (cambios del ritmo cardíaco y la presión arterial, dilatación pupilar y sudoración) y demuestran que las respuestas son mediadas por el simpático.⁶ Con todos esos antecedentes, Hans Selye reconoce el papel central que juega el sistema hipotálamo-pituitario-adrenocortical en la respuesta del organismo a las influencias ambientales y acuña el síndrome de adaptación general como concepto unificador, iniciando el ya polifacético camino del estrés para el género humano.^{7, 8}

El reloj biológico

Timiras y su grupo⁹ vislumbran el desarrollo de las funciones vitales como un continuo de interacción entre las funciones neurales y endócrinas que, desde centros cerebrales ubicados en el hipotálamo, actúan cual marcapasos, se modifican según la edad

y controlan al reloj biológico. (Figura 1) Esas relaciones le confieren sentido al movimiento neuroendocrínico continuo que comienza en el momento de la fertilización y termina con la muerte. Las señales de los centros hipotalámicos se pueden manifestar como neurotransmisores, acetilcolina, monoaminas y péptidos que, por acción directa sobre los sistemas piramidal y extrapiramidal, manejan los músculos esqueléticos, y por ende, la actividad motora; o bien alcanzan células neuroendócrinas para provocar estímulos autonómicos que inducen el control simpático y parasimpático sobre el corazón, el músculo liso y las glándulas de secreción externa, las hormonas hipotalámicas gobiernan la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior y controlan así las secreciones exógenas; de igual forma, las hormonas de crecimiento, las tirotróficas, la prolactina, las sexuales y las adrenales, actúan sobre sus órganos blanco de manera específica y, conforme a la edad, regulan las funciones metabólicas, las reproductivas

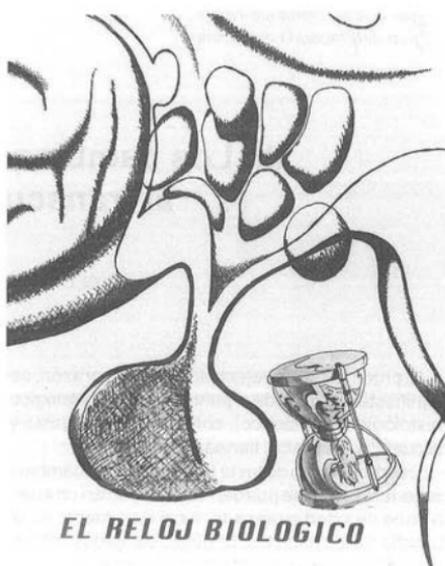


Figura 1. Representación esquemática de la región hipotálamo-hipofisiaria, asiento del reloj biológico.

y de adaptación al medio circundante. El sistema es en extremo complejo y sus conexiones e interconexiones generan el vaivén propio y necesario del estar vivo. Se han descrito incluso fibras retino-hipotalámicas que, al registrar los cambios luminicos del día y la noche, así como los estacionales, influyen sobre la reproducción y las conductas relativas a ella; de esto es posible figurar una explicación para el cómo y el por qué, las de la noche son las horas óptimas para lo amoroso, aunque también sean las preferenciales para nacer y morir. Pero cómo, cuándo y sin lugar a dudas, fatalmente dejará de fluir este reloj, ya de la manera suave e imperceptible, la violenta e inesperada o la consecutiva a desarreglos graves de las constantes internas, es otra gran pregunta. Su respuesta requeriría de varios simposia, pero la poesía de Porfirio Barbajacob la contesta diciendo:

*"Ah de la vida parva
que no nos da sus mieles
sino con determinado ritmo
y en determinada dimensión*

III. Los cambios cardiovasculares al transcurrir la edad

José Fernando Guadalajara*

El proceso del envejecimiento en el corazón, se manifiesta tanto desde el punto de vista morfológico (histológico, anatómico), como funcional (gasto y frecuencia cardíaca, llenado diastólico).

Desde el punto de vista histológico, los cambios degenerativos que pueden observarse en un sujeto sano de edad avanzada, es el incremento en el tamaño de los miocitos, depósito de lípidos, dilatación de túbulos y depósito de lipofusina, así como una franca disminución en la fosforilación oxidativa

Referencias

1. **Stetson MH, Horton TH, Donhan RS.** Prenatal and Postnatal Functions of the Biological Clock in Reproductive Development. En: Development, Maturation and Senescence of Neuroendocrine Systems. A comparative Approach. Academic Press, Inc. 1989; 10: 173-194.
2. **Daremborg Ch.** Ouvres choisies d'Hippocrate. Paris. LABE éditeur, Libraire de la Faculté de Médecine 1855: 301.
3. **Sigerist HE.** Grosse Aerzte. Munchen SF Lehmanns Vrig. 1965: 267.
4. **Pérez Tamayo R.** Principios de Patología. México La Prensa Médica Mexicana. 1959. 510.
5. **Cannon WB.** The Wisdom of the Body. New York. WW Norton & Oc., Inc. 1932: 24.
6. **Fulton JF.** Fisiología del Sistema Nervioso. México D. F. Editorial Atlante S. A. 1941: 225.
7. **Selye H.** The Stress of Life. New York. Mc Graw Hill Book Co., Inc. 1956.
8. **Timiras PS.** Developmental Physiology and Aging. New York The Macmillan Co. 1972: 542.
9. **Timiras PS.** A Neuroendocrine Pacemaker May Regulate Development, Maturation and Senescence of Cells. Organs and Organisms. En: Development, Maturation and Senescence of Neuroendocrine Systems. A comparative Approach. Academic Press, Inc. 1989; 15: 275-288.

mitocondrial. Es posible que los gránulos de lipofusina representen pigmentos lipoidicos oxidados que provienen de las membranas mitocondriales peroxidadas (daño mitocondrial). Se ha encontrado que hay una pérdida progresiva de miocitos en estrecha relación con la edad, aún cuando el volumen de estas células por núcleo, está aumentado en ambos ventrículos. En el nodo sinusal después de la 8a. década de la vida, sólo el 10% de las células están funcionando con

* Académico numerario

relación a las que normalmente son a los 20 años; ello explica la aparición de bradicardia sinusal y del síndrome de seno enfermo en personas de edad avanzada; lo mismo se ha encontrado a nivel de los tractos internodales, nodo AV, haz de His y ambas ramas del haz de His.

Por otro lado, se encuentra depósito de amiloide, depósito de fibras colágenas y focos de fibrosis y calcificación, especialmente en los anillos valvulares mitral y aórtico. En las arterias coronarias aparece engrosamiento subendotelial por tejido conectivo y calcificación, cambios que tienden a incrementar la rigidez del vaso (arteriosclerosis).

Desde el punto de vista funcional se puede decir que el gasto cardíaco tiende a disminuir conforme avanza la edad, después de los 60 años, tanto en el reposo como durante el ejercicio. Estos cambios reflejan la progresiva disminución en las demandas y en la masa muscular; así mismo, la frecuencia cardíaca es menor tanto en el reposo, como en el ejercicio (reducción de las células tipo marcapaso) y finalmente, el llenado protodiastólico (llenado rápido) se reduce de tal forma, que a los 70 años es 50% menor que a los 30 años; de tal manera que el llenado ventricular se hace dependiente de la contracción auricular; todos estos factores influyen para que el gasto cardíaco disminuya. Por otro lado, con el paso del tiempo aumenta la rigidez de la aorta y de las arterias periféricas (arteriosclerosis), lo cual incrementa a la postcarga aún en ausencia de hipertensión arterial, y ello da lugar a la aparición de hipertrofia ventricular izquierda y también limita el aumento del gasto cardíaco.

Con respecto a la función diastólica, se ha demostrado que ocurren dos sucesos de importancia; el tiempo de relajación isovolumétrica se prolonga y la distensibilidad ventricular disminuye; estos cambios funcionales son provocados por los cambios degenerativos del miocardio y por la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, dando lugar a una elevación de la presión diastólica dentro de las cavidades ventriculares. Estos cambios funcionales en la presión diastólica también son influenciados por la incapacidad parcial del retículo sarcoplásmico, para captar calcio proveniente de la maquinaria contráctil (sarcómera), durante la relajación ventricular.

Los cambios anatómicos y funcionales antes mencionados traen cambios en la hemodinámica cardiovascular del anciano; así se pierde la capacidad de ajuste entre el volumen diastólico y el gasto sistólico, retardando los mecanismos de adaptación haciéndolos insuficientes; ello explica la lipotimia o síncope postural, el síncope postprandial que aparece durante la defecación o micción; así mismo, discretas reducciones de la concentración plasmática de Na dan lugar a una marcada hipotensión postural. Por otro lado, el incremento del gasto cardíaco provocado por el ejercicio, depende más de la posibilidad de aumento de la precarga, que del efecto adrenérgico y la capacidad para aumentar el volumen diastólico ventricular, proveniente del aumento del retorno venoso, que está disminuida por el decremento de la distensibilidad ventricular.

Las consecuencias clínicas que tienen los cambios cardiovasculares inducidos por la edad son:

- a) Bradicardia sinusal.
- b) Reducción del gasto cardíaco.
- c) Incapacidad para incrementar significativamente el gasto con el ejercicio que puede manifestarse como fatiga.
- d) Aumento de la presión diastólica intraventricular que puede traducirse en disnea con el ejercicio.
- e) Lipotimia o síncope postural, post prandial, post micción o post defecación.

Vale la pena mencionar que el entrenamiento físico puede revertir parcialmente algunos de los efectos adversos que sobre la función ventricular tiene la edad avanzada, la que sugiere que dichos cambios, más que causados por el envejecimiento, son producto de la vida sedentaria.

Referencias

1. **Lie TJ, Hammond PL.** Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 year old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:552-64.
2. **Koobs DH, Schutz RL, Jutzy RV.** The origin of lipofuscin and possible consequences to the myocardium. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:66-68.
3. **Isoyama S, Grossman W, Wel JY.** Effect of age on myocardial adaptation to volumen overload in the rat. *J Clin Invest* 1988;81:1850-1857.

4. Yin FCP. The aging vasculature and its effects on the heart. In: Weisfeldt ML ed. The aging heart: its function and response to stress. Vol. 12 of aging New York Raven Press. 1980:137-214.
5. Lipsitz RA, Jonsson PV, Marks BL, Parker JA, Royal HD, Wei JY. Reduced supine cardiac volume and diastolic filling rates in elderly patients with chronic medical conditions; implications for postural blood pressure homeostasis. J Am Geriatr Soc 1990;38:103-107.
6. Shannon RP, Maker KA, Santing JT, Royal HD, Wei JY. Comparison of differences in the hemodynamic response to passive postural stress in healthy subjects greater than 70 years and less than 30 years of age. Am J Cardiol 1991;67:1110-1116.
7. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH III y cols. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. Circulation 1992;86:494-503.
8. Shannon RP, Wei JY, Rosa RM, Epstein FH, Rowe JW. The effect of age and sodium depletion on cardiovascular response to orthostasis. Hypertension 1986;8:438-443
9. Sartori MP, Quiñones MA, Kuo LC. Relation of Doppler derived left ventricular filling parameters to age and radius/trickness ratio in normal and pathologic states. Am J Cardiol 1987;59:1179-82
10. Wei JY. Age and the cardiovascular system New F. J Med 1993;327:1735-1739.

IV. Gerontonefrológica

Alejandro Treviño-Becerra*, María Eugenia Miranda-Chávez

Introducción

La expectativa de vida se ha incrementado 25 años en los países industrializados y el número de personas muy viejas se incrementa rápidamente cada año, formando una pirámide de edad con crecimiento cilíndrico.^{1,2}

El conocimiento de la fisiopatología geriátrica forma parte importante en las actividades del médico y los nefrólogos no son la excepción.^{3,4} Esto hace que la nefrología geriátrica cobre mayor interés.

Las alteraciones fisiológicas que están asociadas con los ancianos, incluyen cambios en la composición de líquidos, en la disminución de la masa corporal, en la disminución del consumo máximo de oxígeno con el ejercicio; el proceso biológico de la vejez incluye el deterioro de la función renal y su estructura; los cambios funcionales del organismo son los más dramáticos en esta etapa de la vida, tanto que los octogenarios tienen la función renal disminuida a la mitad o

menos. Cuando una enfermedad adquirida se agrega, el deterioro de la función renal se acelera, sin tratamiento específico.⁵⁻⁷

Se discute cuál es la causa del deterioro de la función renal. En estudios de sujetos normales no se ha demostrado este hecho y permanecen desconocidas las causas de la pérdida de las nefronas, la declinación celular, así como cuáles funciones renales que permanecen estables, hasta que un proceso patológico produce un efecto agudo o crónico y deterioran el funcionamiento renal residual.

Por otra parte, los estudios longitudinales de seguimiento de la edad que evidencian la pérdida de la función renal con la edad, pueden ser el resultado de intervenciones de alguna patología, más que de los procesos involutivos. La bacteriuria asintomática, puede contribuir a la disminución de la función renal con la edad. Se ha encontrado que hasta 27% de los pacientes ancianos sanos presentan bacteriuria con la función renal disminuida, comparativamente con los que no presentan bacteriuria.

* Académico numerario

Los cambios estructurales renales

En un estudio realizado en necropsias de sujetos de edades entre el nacimiento y los 90 años de edad sin padecimiento renal o cardiovascular, se midieron los volúmenes de la corteza, médula y pelvis renal, demostrando que el volumen de la corteza renal se incrementa desde el nacimiento, alcanzando un volumen máximo a los 30 años de edad y la pérdida de la masa medular se asocia a los cambios intravasculares intrarrenales.^{6, 7, 8}

En estudios histológicos se han identificado patrones de cambios arterio-glomerular, caracterizados por hialinización y colapso del penacho glomerular y obliteración del lumen de la arteriola preglomerular.⁷

Un segundo patrón encontrado fue en el área yuxtglomerular caracterizado por continuidad anatómica entre la arteriola aferente y eferente, resultando en la pérdida de los glomérulos por la formación del "shunt" de arteriola aferente a la eferente, desviando el flujo sanguíneo y manteniendo la perfusión básicamente a nivel medular, dando lugar a "glomérulos obsoletos o arteriolas aglomerulares"; entre otros cambios se encuentran el adelgazamiento de la membrana basal, que se condensa con material hialino y un colapso del penacho glomerular, también existe una dilatación de la arteriola aferente cerca del hilio, con degeneración del glomérulo en la corteza renal y atrofia de las arteriolas aferente y eferente con esclerosis glomerular.⁹

Los diferentes patrones que se presentan ocurren principalmente a nivel yuxtglomerular y se han encontrado también en pacientes con alguna enfermedad renal primaria. La incidencia de glomérulos escleróticos se incrementa con la edad, así que a los 40 años existe una esclerosis glomerular de 5% y a los 90 años, la esclerosis glomerular es de 40%.^{6, 8}

Los cambios funcionales renales

1. Filtración glomerular

Los cambios morfológicos a nivel renal que se presentan con la edad, resultan en profundas modificaciones funcionales, incluyendo alteraciones hemodinámicas renales y alteraciones a nivel

tubular. Se ha demostrado que existe una disminución del flujo plasmático renal a partir de la tercera década de la vida. Pruebas funcionales con P-aminohipurato, diotrast e inulina, demuestran una disminución de la depuración renal relacionadas con la edad. La prueba más frecuente utilizada para estimar la función renal es la filtración glomerular. Numerosos estudios han demostrado que existe una reducción progresiva del filtrado glomerular: en el anciano tiene importantes implicaciones el manejo médico y terapéutico.⁷

La reducción de la depuración de creatinina con la edad, tiende a disminuir la excreción urinaria de creatinina, reflejo de una reducción de la masa muscular. Los esquemas de dosificación de los diversos fármacos se basan en la función renal, dado que existe una disminución de 30 y 40% en el filtrado glomerular.^{10, 11}

Varios estudios han sido publicados demostrando que la disminución de la función renal, comienza después de los 30 años de edad. La filtración glomerular es baja al nacimiento; durante la edad adulta la filtración es de 140 ml/min por 1.73 m de superficie corporal hasta los 30 años de edad, posteriormente declina en forma lineal aproximadamente en 8 ml/min por 1.73 m² por década. La creatinina sérica de 1 mg/dl representa una depuración de creatinina de 120 ml/min, a los 20 años de edad, pero a los 80 años significa sólo 60 ml/min.^{7, 8, 9, 10}

2. Flujo plasmático renal

Con la edad, la disminución del flujo renal sin presentar una proporción igual con la presión arterial, es indicativo de alteraciones estructurales vasculares (ateromas, esclerosis) o de un incremento de la resistencia vascular renal, debido a la vasoconstricción.

Hollenber realizó estudios con xenón marcado, encontrando que la disminución de la perfusión renal a las nefronas corticales es mayor que para las nefronas corticomedulares, debido a que existe una disminución selectiva de la perfusión renal cortical,^{12, 13, 14} debido a los cambios anatómicos escleróticos en las arteriolas arcuatas, o bien, presentan una vasoconstricción selectiva en la vasculatura periférica.^{5, 7}

El flujo renal de jóvenes es de 649 ml/min hasta la cuarta década de la vida, posteriormente dismi-

nuye progresivamente hasta 289 ml/min en la novena década de la vida, aproximadamente un 10% por década.⁹

Otros estudios más específicos con infusiones de un vaso dilatador (acetilcolina) y un vasoconstrictor (angiotensina), demostraron que con la acetilcolina el efecto es mayor en los jóvenes, en contraste con la respuesta vasoconstrictora de la angiotensina, que fue similar en sujetos jóvenes y ancianos. Estos estudios sugieren que existe un mayor estado de vasodilatación renal en los ancianos que en los jóvenes.¹¹

3. Transporte tubular

La capacidad tubular máxima de transporte para el diodrast o para aminohipurato disminuye con la edad, paralelamente con la disminución de la depuración de inulina. El transporte tubular máximo para la glucosa, también disminuye paralelamente con la depuración de inulina. A pesar de que la reducción de la capacidad secretora y la reabsorción tubular decrece con la edad, podría explicarse por la pérdida funcional de nefronas.¹⁵

Esto significa que la vejez no sólo reduce la población de nefronas funcionantes, sino que además se producen profundos cambios bioquímicos en las células tubulares.^{16, 17}

4. Capacidad de concentración urinaria

La capacidad de concentración urinaria, disminuye con la edad. Apoyado en el estudio longitudinal de Baltimore en la que se realizó una privación de agua de 12 hrs. y se midió la osmolaridad urinaria, encontrándose un incremento en los jóvenes, de 1109 mmol/K, a 1105 mmol/K en sujetos de mediana edad y de 1109 a 882 mmol/K en sujetos ancianos.¹⁸

Se sugiere que la continuidad entre arteriolas aferentes y eferentes yuxtamedulares, podría incrementar el flujo medular, que a su vez incrementa relativamente el flujo medular con nefrona, lo que podría aumentar la depuración de solutos del intersticio medular. En el estudio se demostró que los ancianos tienen menor capacidad que los jóvenes o los sujetos de edad mediana, para regular la osmolaridad, la depuración osmolar y el flujo urinario, después de una depu-

ración osmolar; y el flujo urinario después de una privación de agua de 12 horas.¹⁸

La similitud en la excreción total de solutos al inicio de la prueba, sugiere que la ingesta de sal o solutos no explica las diferencias en la excreción de solutos durante la privación de agua. Los autores concluyen que a pesar de la disminución de la filtración glomerular con la edad, no constituye un factor determinante en la capacidad de concentración.

Función renal y farmacocinética

Se ha demostrado en diversos grupos de edad, que la llamada reserva renal tiene un efecto nefroprotector; sin embargo, en los mayores de 60 años la reserva funcional renal no se ha podido determinar, por lo que requiere un cuidado médico específico y un adecuado manejo de medicamentos. Recordemos que la filtración glomerular disminuye progresivamente en 0.8 ml/min/1.73 m² por año, durante toda la vida, considerándose como normal.¹⁹

Existen cuatro modificaciones hipotéticas de la reserva funcional renal en el anciano. 1.- El flujo renal puede disminuir primero con relación en la reducción de la filtración glomerular. 2.- El flujo renal puede ser menor en proporción a la disminución de la filtración glomerular. 3.- El flujo renal puede presentarse en sujetos ancianos de igual forma que en sujetos jóvenes. 4.- El flujo renal puede ser mayor en sujetos viejos que en jóvenes. Esto sucedería en el caso de que la reducción de la filtración glomerular se debiera a la disminución del parenquima renal.¹³

En un estudio realizado en 800 sujetos ancianos, se encontró que el 60% recibía prescripciones médicas, el 20% tomaba 2 a 3 medicamentos, entre ellos diuréticos y vasodilatadores coronarios, de los cuales muchos fueron autorrecetados.²⁰

Existe poca información específica acerca de la absorción y la distribución de los medicamentos en ancianos, en especial en aquellos que tienen problemas gastrointestinales y que acostumbran tomar antiácidos. El metabolismo hepático y la excreción de medicamentos también declina con la edad, tal como la función renal. La distribución de las drogas en la vejez puede variar dependien-

do de la cantidad de grasa corporal y de las cantidades de proteínas séricas.²¹

La incapacidad del anciano para responder fisiológicamente a estímulos por medicamentos puede traer consecuencias adversas, en particular en pacientes con enfermedad renal, por ejemplo, no toleran las cargas de sodio. Los diuréticos pueden provocar depleción importante de volumen causada por la débil respuesta reguladora y las adaptaciones del sodio urinario; y la privación de agua es lenta en pacientes ancianos, así como la estimulación disminuida de la renina-angiotensina, agravando el efecto hipotensor que produce desmayos, caídas, fracturas y otras lesiones. Esta información indica que el manejo de medicamentos en ancianos debe ser en extremo cuidadoso, especialmente cuando intervienen en administración de líquidos, sodio y otros nutrientes.^{22, 23}

El primer paso para prescribir medicamentos en ancianos, es conocer la función renal; la creatinina que manejan los ancianos es normal debido a la baja ingesta de proteínas y a la menor masa muscular.

La fórmula propuesta por Cockcroft y Gault es útil para estimar la función renal con base en la creatinina sérica, peso corporal y edad.¹¹

$$\text{Ccr} = \frac{(140 - \text{edad}) (\text{peso corporal/dg})}{72 \times \text{creatinina sérica mg/dl}}$$

El valor calculado se multiplica por 0.85 en el sexo femenino, debido a la menor masa muscular.

En resumen, la disminución de la función renal de la depuración de creatinina aunada a la disminución funcional y hepática en los ancianos, puede producir reacciones mayores adversas con dosis habituales, agregando además que si existen enfermedades degenerativas como arterioesclerosis, hipertensión arterial o nefrosclerosis, el cuidado farmacológico debe ser más riguroso.

La enfermedad renal en el anciano

Diversas publicaciones recientes han destacado clínicamente la enfermedad renal en el anciano, describiendo más a fondo las enfermedades glomerulares primarias, las características clínicas y las histológicas.²⁴ Aportan nuevos conocimientos de las patologías de los

ancianos, por lo que se describen diversas formas de presentación de la enfermedad renal como la glomerulonefritis, con deterioro de la función renal. Otras maneras de presentación de la enfermedad renal son: el edema, proteinuria, piuria o eosinofilia; la población anciana es más susceptible de presentar insuficiencia renal aguda, siendo en ellos las causas más frecuentes, la necrosis tubular aguda, la deshidratación, la hipotensión por sobredosis de diuréticos, el empleo de los amino-glucósidos, la cirugía y las infecciones.^{25, 26}

El pronóstico de la insuficiencia renal aguda en ancianos es menos alentador que en sujetos jóvenes, ya que se incrementa la mortalidad de 5 a 25%, con recuperación más lenta de 2 a 4 meses, y la creatinina sérica pocas veces regresa a la normalidad.²⁷

La hipertensión arterial puede ser reflejo de una enfermedad renal o se puede manifestar por enfermedades sistémicas a nivel renal como son: la diabetes mellitus y la vasculitis. También se pueden descubrir enfermedades renales durante los procedimientos de estudios coronarios.^{27, 28} Además existen otras enfermedades renales no glomerulares, en el anciano, como son la uropatía obstructiva, la oclusión arterial y la enfermedad ateroembólica.²²

La incidencia de varios tipos de glomerulonefritis en los ancianos ha sido descrita de forma variable, reportándose hasta del 25%. La idea de que la glomerulonefritis en el anciano es rara y de que el pronóstico en la gente joven es mejor, ya es incorrecto. Se sabe que la glomerulonefritis postestreptocócica es común en ancianos.^{20 - 29}

Las glomerulonefritis en ancianos tienen una presentación subclínica y, por lo tanto, su diagnóstico es difícil, ya que los síntomas que se presentan, generalmente se atribuyen a otras patologías sistémicas pulmonares o cardiovasculares, hipertensión, etc.

La presentación clínica de la glomerulonefritis en los ancianos es: hematuria 89%, proteinuria 81%, oliguria 72%, disnea 67%, edema 67%, hipertensión 54% y cilindros eritrocitarios 28%.^{20, 24, 26}

La evidencia de antecedentes de enfermedad estreptocócica es de 29%, pero puede ser hasta de 60%, sobre el 16% de los pacientes ancianos con glomerulonefritis que se diagnostican en los estudios en vida y el resto en la necropsia.²⁵

El pronóstico de la glomerulonefritis aguda en pacientes ancianos es poco favorable, con alto

porcentaje de insuficiencia renal aguda no oligúrica, menor recuperación de la insuficiencia renal y mayor mortalidad comparativamente con jóvenes. La mortalidad por nefritis postestreptocócica en niños es de 15% y en viejos es de 60%.^{20, 24, 26}

Es difícil determinar la verdadera incidencia de las enfermedades renales en el anciano, ya que no existen estudios prospectivos, y si en cambio, diversos criterios para seleccionar a los pacientes ancianos a una biopsia renal, siendo ésta muy selectiva.²⁶ Se menciona que la nefropatía membranosa es la enfermedad glomerular primaria más común. Otras glomerulopatías tienen menor frecuencia, se presentan en forma crónica y su diagnóstico se realiza años después de su inicio; se puede asociar con neoplasias, ingesta de medicamentos antiinflamatorios (penicilamina, sales de oro); el pronóstico de esta patología es favorable, ya que ocurren remisiones hasta de un 25% o persisten con proteinuria; los resultados y efectos con el tratamiento son dudosos aún.

Gran número de revisiones de biopsias realizadas en pacientes de todas las edades, ha reportado que la glomerulonefritis rápidamente progresiva es de 2 a 4%; sin embargo, en pacientes de más de 60 años se ha encontrado hasta del 16%, y en pacientes menores de 60 años un 4%.

Se menciona que la glomerulonefritis rápidamente progresiva es causa común de insuficiencia renal aguda en pacientes ancianos hasta en un 28 a 40%. Sin embargo, su diagnóstico es difícil, ya que no tienen las características comunes de hemoptisis, anticuerpos antimembrana basal, y los hallazgos por biopsia no demuestran fácilmente los depósitos granulares por IgG. Esta patología tiene alta mortalidad por las complicaciones y los efectos de la dosis alta de inmunosupresores utilizados, más que por la patología en sí.

Entre otras glomerulopatías se encuentran la de cambios mínimos, la amiloidosis renal, glomerulonefritis proliferativa, focal y segmentaria y membrano-proliferativa. El análisis de las glomerulopatías con base en la biopsia renal, ha incrementado los conocimientos de estas enfermedades, gracias a que se han ampliado los criterios para la realización de la biopsia en ancianos.

La atención del anciano con enfermedad renal crónica permanente

Todo lo anterior ha provocado un aumento de sujetos de edad avanzada con insuficiencia renal crónica que son tributarios de hemodiálisis, diálisis peritoneal e inclusive trasplante renal, lo que ha ocasionado una serie de problemas de recursos, de facilidad de atención, de diferentes resultados y de aspectos económicos, éticos y sociales, a los que la nefrología de otros países ya se están enfrentando, de tal manera que en próxima revisión analizaremos esta información, para poder prepararnos en nuestro país, a fin de atender a los pacientes con estas características, ya que en la actualidad no se puede negar bajo ningún concepto la atención sustitutiva a estos sujetos.

Referencias

1. **Viron B, Mentre F, Mignon F.** Worldwide demographics and future trends of management of renal failure in the elderly. *Kidney Int* 43 suppl 41 a18-19.
2. **Lakatte G, Timikas M.** The Aging process. *An Intern Med* 113:455, 1991.
3. **Coman B, Mitchel JB.** Glomerular filtration renal flow and solute excretion in conscious aging rats, *Am J Physiol* 253: R555, 1987.
4. **Reckeloff JF, Samsell LJ,** Baylis glomerular hemodynamics in the aging, *Kidney Int.* 37:517 1990.
5. **Deneve V, Van Der Niepen P, Sennesa EL.** The elderly on dialysis: some consideration in compliance. *Am J Kidney Dis* 16:346 1990.
6. **Epstein M.** Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 80: 435 1986.
7. **Linderman R.** Overview: Renal Physiology and pathology on aging.
8. **Effects of aging on the Kidney,** *Federation Proc* 38:168, 1979.
9. **Davies DR.** Anatomic and physiology age changes in the Kidney. *Exp Gerontology* 21: 379 1986.
10. **Shollmeyer PM, Reetze R, Gleer B.** Renal function reserve in the elderly, *Clin Nephrology* 39: 145 1993
11. **Bennet W.** Geriatric Pharmacokinetic and kidney *Am J Kidney Dis* 16:283 1990.
12. **Rowe J, Andres R, Tobin J.** The effect on the age on creatinine clearance in men a cross sectional and longitudinal study. *J Gerontology* 31 (2): 1976.
13. **Hollenber**
14. **Nicoll S, Sainsbury R.** Assessment of creatinine on healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* 59:6211;1991.

15. Jiver B, Ribstein J. Aging and sodium homeostasis. *Kidney Int* 43 Suppl 37: S107 1992.
16. Solomon L, Lye M. Hypermagnesemia in the elderly patients. *Gerontology* 36: 171 1990.
17. Effects of age sodium homeostasis and its relevance to sodium sensitivity. *Am J Med* 82 Supl IB 9, 1987.
18. Linderman R, Tobin J, Shock N. Longitudinal studies on the rate decline in renal function with age. *J Am Geriatric Soc* 32 278 1985.
19. Davies DF, Shock NN. Age changes in glomerular filtration rate effective renal flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 5 469 1989.
20. Lobal Z, Meguir S. Geriatric diabetic nephropathy. *An Am J Kidney Dis* 16: 283 1990.
21. Schena Cameron JS. Treatment of proteinuria glomerulonephritis in adults. *Am J Med* 85: 312. 1988.
22. Moerley JE, Reese SS. Clinical implication of aging heart. *Am J Med* 323:1 1990.
23. De Leeuw P. Renal function in the elderly: Results from the european working part on high blood pressure in the elderly trial. *Am J Med* 323:1 1990
24. Samily PH. Renal disease in the elderly. *Med Clin North Am* 67:463 1983.
25. Donadio J. Treatment of glomerulonephritis in the elderly. *Am J Kidney Dis* 16:307 1990
26. Levinson S. Renal disease in the elderly the role of renal biopsy. *Am J Kidney Dis* 16:300 1990.
27. Crecelius CH, Rich M. Incidence risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 150: 1237 1990.
28. Applegate WB. Hypertension in the elderly patients. *An Intern Med* 110: 905 1989.

V. El deterioro de la inmunidad por *cronos*

Alejandro Ruíz-Argüelles*

El sistema inmunocompetente, al igual que muchos otros en el organismo, sufre cambios importantes con la edad. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros órganos y sistemas, los cambios que con la senectud se observan en el sistema inmunocompetente, podrían no ser sólo consecuencia del paso del tiempo "cronos", sino que cabe la posibilidad de que sus alteraciones contribuyan importantemente con el proceso del envejecimiento del resto del organismo.

En primera instancia, es necesario definir con claridad cuáles son los cambios propios del envejecimiento y cuáles son el resultado de hábitos poco adecuados que, al sostenerse por largo tiempo, son capaces de deteriorar la salud de un individuo. Por ejemplo, el síndrome "X", caracterizado por hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión, no resulta de la edad *per se*, sino de una forma de vida sedentaria, desprovista de ejercicio físico y con desmedida ingesta de grasas y azúcar en la dieta, que de volverse sostenida, provoca los

cambios mencionados, igual a los 45 que a los 80 años de edad, dependiendo de cuando se estableció dicha forma de vida. Por otro lado, existen cambios que ocurren en las personas de edad avanzada, de manera totalmente independiente de sus hábitos y que, por ende, deben ser considerados como los verdaderos cambios inherentes a la senectud. Entre estos cabe destacar la glucosilación no-enzimática, el estrés oxidante (y su efecto en la metilación del ADN), la respuesta de choque térmico, la inhibición de la expresión de proto-oncogenes y los fenómenos autoinmunes. El efecto de toxinas del medio ambiente en el proceso de senectud, si bien no está directamente asociado con los hábitos de un determinado individuo, sí dependen en forma importante del *hábitat* del mismo y, por ello, no pueden considerarse como efectos propios de la senectud.

La característica de los cambios ocasionados por la senectud que se observan en la mayoría de los órganos y sistemas, son por deterioro. Así, los vasos pierden su elasticidad, los huesos su resis-

* Académico numerario. Laboratorios Clínicos de Puebla

tencia y la piel su tersura; sin embargo en el sistema inmunocompetente se observan dos tendencias aparentemente encontradas: por un lado existe el deterioro en la capacidad del mismo para responder a los estímulos exógenos; y por el otro, es claro el incremento en su capacidad para expresar reacciones autodirigidas.

Aunado a esto, los tejidos seniles parecen hacerse más susceptibles a los efectos de las reacciones autoinmunes, permitiendo entonces suponer que las reacciones autodirigidas pudieran contribuir al deterioro de otros tejidos del organismo.

La glicosilación no enzimática que resulta en la formación de bases de Schiff, que a su vez se transforman en productos "Amadori" y finalmente en productos terminales de glicosilación avanzada, o AGEs (por sus siglas en inglés *Advanced Glycosylation Endproducts*), es responsable del entrecruzamiento covalente e irreversible de múltiples proteínas (Figura 1). Este entrecruzamiento puede ser por sí mismo causa del deterioro en la función de varias proteínas, pero también puede condicionar la modificación de antígenos tisulares propios, que sean reconocidos por el sistema inmunocompetente. En este contexto, se sabe por ejemplo que los eritrocitos viejos son más susceptibles a la fagocitosis que los eritrocitos jóvenes, y

que esta susceptibilidad se acentúa notablemente con la presencia de suero de sujetos seniles.

Los autoanticuerpos, cuya producción no parece depender del reconocimiento antigénico por las células T, son con mucho, más frecuentes en sujetos sanos seniles que en sus contrapartes jóvenes; en tanto que la capacidad de reconocer antígenos exógenos por las células T, se deteriora paulatinamente con la edad. Este deterioro selectivo de las células T se ha asociado y tratado de explicar por la atrofia que sufren la corteza y la médula tímicas a lo largo de la vida, misma que se inicia al momento en que nacen los mamíferos, en el que ha sido posible analizarla.

En síntesis, el sistema inmunocompetente podría participar activamente en el proceso del envejecimiento tisular, colaborando con otros mecanismos bien conocidos de deterioro como el estrés oxidante y la expresión inadecuada de proteínas de choque térmico y de proto oncogenes. Así, de manera análoga al proceso de apoptosis o muerte celular activa, es menester concebir que el proceso de envejecimiento, que eventual pero inevitablemente lleva a la muerte, no es únicamente la pérdida de las facultades propias de la juventud, sino un proceso activo, programado genéticamente, que determina la longevidad de las especies.

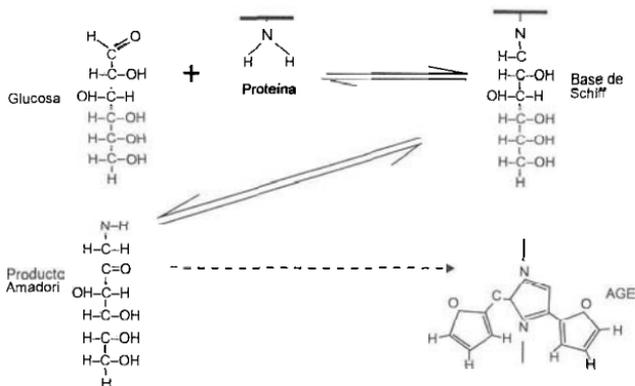


Figura 1