

# Envejecimiento de un reloj (cronobiología de la vejez)

Cátedra especial "Dr. Ignacio Chávez"

*Manuel Ángeles-Castellanos\*, Carla Becerril\*, Gabriela Cervantes\*, Adelina Rojas-Granados\*, Roberto Salgado-Delgado\* y Carolina Escobar\**



Patrick Nijhuis

*Vieja madera para arder, viejo vino para beber, viejos amigos en quien confiar, y viejos autores para leer.*

Sir Francis Bacon (1561-1626)

## Resumen

El envejecimiento es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas generadas como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos. Entre estas modificaciones se debe de incluir la incapacidad de adaptación y de responder a los cambios medioambientales, por cada uno de los órganos, aparatos y sistemas. El envejecimiento de los organismos, y particularmente del hombre, es motivo de preocupación desde hace años debido a que nuestra expectativa de vida ha aumentado significativamente y este hecho ha acrecentado el número de habitantes con problemas de envejecimiento, que presentan procesos de deterioro paulatino de órganos y sus funciones asociadas.

Muchas enfermedades, entre ellas ciertos tipos de demencia, enfermedades articulares, cardíacas y algunos tipos de cáncer, han sido asociados al proceso de envejecimiento. Uno de los trastornos más notorios en la senectud es la alteración del ritmo de sueño-vigilia, reflejo de un mal funcio-

namiento del reloj biológico y en consecuencia del sistema circadiano. En este escrito se abordan las bases fisiológicas de la desincronización interna que sufre el hombre en edad adulta así como sus consecuencias fisiológicas y algunas recomendaciones para coadyuvar al tratamiento de este trastorno.

**Palabras clave:** desincronización, ritmos biológicos, sueño/vigilia, núcleo supraquiasmático.

## Ageing of a clock (cronobiology of old age)

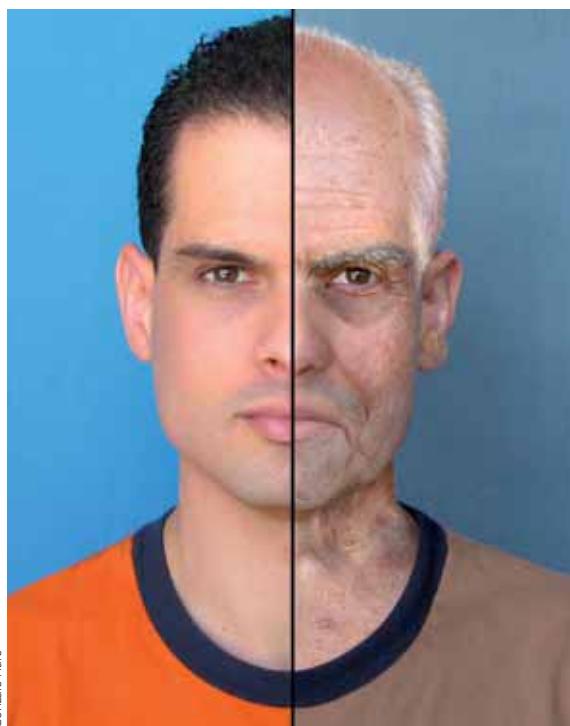
### Abstract

Aging is the set of morphological and physiological changes generated by the action of time on living beings. These changes include the inability to adapt and respond to environmental challenges, by organs, apparatus and systems. Aging of organisms and particularly of man, has become a concern in recent years, because our life expectancy has increased significantly and this has increased the number of individual ailing from the effects of aging, which includes a series of processes of gradual deterioration of organs and their associated functions. Many diseases, such as dementia, joint disease, cardiovascular disease and some cancers have been associated with the aging process. One of the most notorious

\*Laboratorio de Ritmos Biológicos y Metabolismo. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. UNAM.  
Solicitud de sobretiros: atatu3@hotmail.com

disorders in aged people is the alteration of the sleep-wake rhythm, a reflection of a malfunctioning biological clock and thus of the circadian system. This manuscript addresses the physiological basis and consequences of internal desynchronization suffered by aged people and numbers recommendations for the treatment of this disorder.

**Key words:** aging, desynchronization, circadian rhythms, sleep/wake cycle, suprachiasmatic nucleus.



Desde el nacimiento hasta la muerte nuestro organismo sufre cambios propios del desarrollo, en cada una de las etapas de la vida (infancia, adolescencia, adulterz y vejez) experimentamos cambios adaptativos al medio, necesarios incluso para la existencia. La organización rítmica de estas variables no sólo depende de la información temporal externa, también depende y es generada por un sistema endógeno de medición temporal denominado sistema circadiano.

## INTRODUCCIÓN

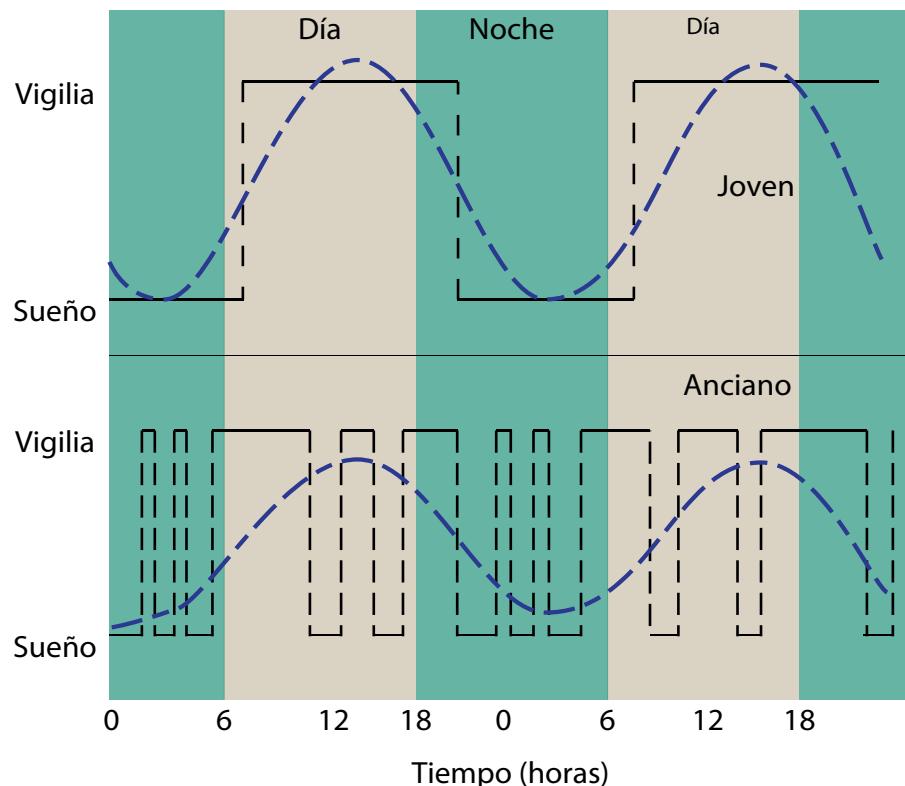
Aunque el proceso de envejecimiento en México tomará más de la mitad del tiempo en alcanzar las proporciones que en los países más desarrollados, el Consejo Nacional de Población (Conapo) y el Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM) señalan que actualmente viven en el país 8.8 millones de personas de 60 años o más, y que para el 2030, dicho sector crecerá a 20.7 millones de ancianos.

México se transformará paulatinamente en un país con más viejos que niños. El ritmo de crecimiento de los adultos mayores es más acelerado que el del conjunto de la población. Se espera que a mediados de siglo haya poco más de 36 millones de adultos mayores, de los cuales más de la mitad tendrán más de 70 años. Por este motivo es importante encaminar los estudios de investigación hacia los trastornos propios de la vejez, ya que en muy poco tiempo será un problema de salud pública. En este artículo abordamos de forma breve algunas de las consecuencias de la edad sobre el sistema circadiano y damos algunas recomendaciones para coadyuvar en las alteraciones circadianas en las personas mayores.

## ADAPTACIÓN Y SISTEMA CIRCADIANO

Desde el nacimiento hasta la muerte nuestro organismo sufre cambios propios del desarrollo, el ser humano en cada una de las etapas de la vida (infancia, adolescencia, adulterz y vejez) experimenta una serie de cambios adaptativos al medio en el que se desarrolla, necesarios incluso para la existencia. Además, el ser humano tiene que adaptarse a los cambios geofísicos y responder adecuadamente a ellos. Una de las señales más importantes para el organismo es la alternancia del ciclo luz/oscuridad (día/noche) generada por la rotación de la tierra. Alrededor de este ciclo de luz/oscuridad se organizan las actividades diarias de los seres humanos así como una serie de múltiples variables fisiológicas e incluso patológicas que en su momento se han tocado en reportes previos en esta revista.<sup>1,2</sup>

Cabe aclarar que la organización rítmica de estas variables no sólo depende de la información temporal externa, también depende y es generada por un



**Figura 1.** Perfil de sueño durante 2 ciclos en un paciente joven (arriba) y en un anciano (abajo). Se observan los cambios en el ciclo sueño-vigilia con el envejecimiento, mayor fragmentación del sueño y somnolencia diurna. Además, se produce un avance de fase, es decir, se adelanta la hora de inicio de sueño y de despertar. (Modificada de Mena-Barreto y Ceolim, 2007).

sistema endógeno de medición temporal denominado sistema circadiano. La expresión de los ritmos biológicos es una capacidad inherente a los seres vivos, ya que bajo condiciones de aislamiento de señales externas se sigue expresando independientemente de los ciclos ambientales, y los seres vivos mantienen un periodo similar al que se muestra, asociado a los ciclos geofísicos. Se sabe que la expresión de los ritmos biológicos depende de relojes endógenos o marcapasos, los cuales le confieren al organismo un orden temporal.<sup>3</sup>

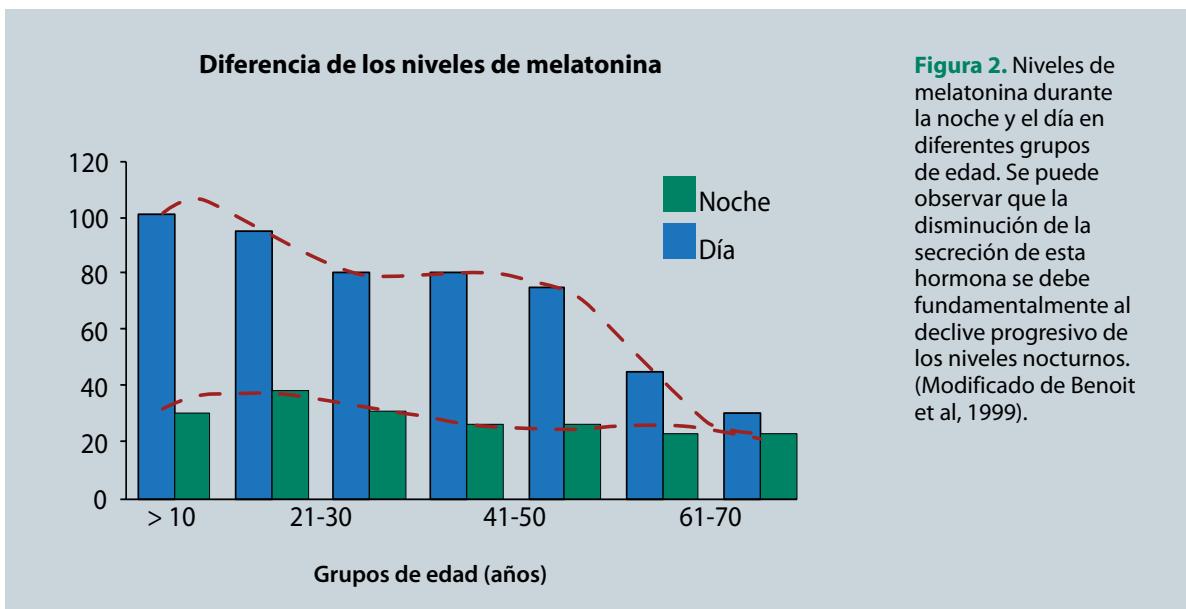
En mamíferos, el reloj o marcapasos circadiano principal se localiza en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ). Se trata de 2 pequeños núcleos de unos pocos miles de neuronas, localizados a cada lado del tercer ventrículo y en posición dorsal con respecto al quiasma óptico.

El NSQ es el principal marcapasos endógeno, ya que su manipulación o destrucción produce la alteración de prácticamente todos los ritmos circadianos, sobre todo los correspondientes a la actividad motora, ingestión de alimentos, temperatura,

conducta sexual, ciclo sueño-vigilia y a diversas hormonas incluyendo la melatonina.<sup>4</sup> El ajuste de los ritmos endógenos con el medio ambiente cíclico se lleva a cabo principalmente por señales lumínicas que interactúan con el NSQ por el haz retino hipotalámico. Los mecanismos circadianos que regulan cada proceso rítmico, maduran a diferente velocidad y, por lo tanto, su ritmicidad circadiana alcanza los niveles típicos del adulto a diferentes edades.

## ENVEJECIMIENTO Y PÉRDIDA DE PROCESOS ADAPTATIVOS

Resulta evidente que una de las características del envejecimiento es la pérdida o reducción de la eficacia de los mecanismos homeostáticos que actúan ante estímulos externos o desequilibrios internos del organismo. El proceso que conduce al envejecimiento comprende un conjunto de fenómenos que interactúan entre sí, donde los ritmos biológicos participan y regulan múltiples aspectos; implica, además, una alteración de la homeostasis predictiva o reostasis,



entendida ésta como la capacidad de modulación de las respuestas homeostáticas para permitir la anticipación a los cambios periódicos y por tanto previsibles del entorno.

Se sabe que el anciano presenta alteraciones de los ritmos circadianos de metabolismo, en la nutrición y alimentación, del ciclo de sueño/vigilia, de temperatura corporal, cortisol y melatonina; sin embargo, se conoce muy poco acerca de cómo envejece el sistema circadiano, que es el principal regulador de la homeostasis predictiva.<sup>5</sup>

### ENVEJECIMIENTO Y PÉRDIDA DE RITMOS CIRCADIANOS

En particular, los ancianos muestran numerosas alteraciones del ciclo sueño/vigilia, que en ellos se caracterizan por despertares más frecuentes y tiempos de sueño más cortos, por lo tanto, el ritmo de vigilia-sueño comienza a fraccionarse.<sup>6</sup> El anciano toma siestas y empieza a dormir por períodos cortos durante el día. La fragmentación del sueño en ellos hace que los períodos de vigilia nocturnos aumenten, hasta ocupar entre el 12 y el 25% del tiempo del día dedicado al sueño; por lo tanto, su capacidad para dormir por la noche disminuye dramáticamente (**figura 1**), de lo cual resultan etapas de vigilia que se interpretan como insomnio y

pueden llegar a causar angustia a quien lo padece y a sus familiares.<sup>7</sup>

En algunos individuos se incrementa la necesidad de sueño, por lo que deben aumentar el número de horas dedicadas a éste para obtener un descanso similar al que conseguían con menos horas cuando eran jóvenes. La latencia de sueño no parece estar alterada, la aparición de despertares precoces y la imposibilidad de volver a conciliar el sueño son quejas frecuentes.<sup>8</sup>

Asociado a estas alteraciones del ritmo de sueño/vigilia, se sabe que otros ritmos endocrinos y metabólicos sufren una disminución en su amplitud y va desapareciendo la diferencia de oscilación entre el día y la noche que caracteriza a estas variables, hasta que se presentan en valores constantes, o dicho de otro modo, sufren un aplanamiento en el ritmo circadiano.<sup>9-11</sup>

También asociada a esta alteración en el ritmo de sueño/vigilia se encuentra la disminución en la producción, y por ende liberación, de la hormona melatonina, que muchos han denominado como la hormona del sueño o de la juventud.

La melatonina es una hormona producida en el cerebro de todos los mamíferos, en particular en la glándula pineal situada en el diencéfalo. Su síntesis y liberación muestran un marcado ritmo circadia-

no; su pico máximo de secreción se produce durante la noche<sup>12</sup> (**figura 2**). Este ritmo circadiano en la producción de melatonina proporciona al organismo una valiosa información sobre el inicio de la noche, como resultado, este ciclo hormonal dirige y acopla a otros ritmos circadianos.

Esta ritmidad en la secreción de melatonina puede ser explicada por la conexión entre la glándula pineal y el NSQ, este último controla el ritmo circadiano de la síntesis de melatonina a través de una vía multisináptica de tipo simpático.

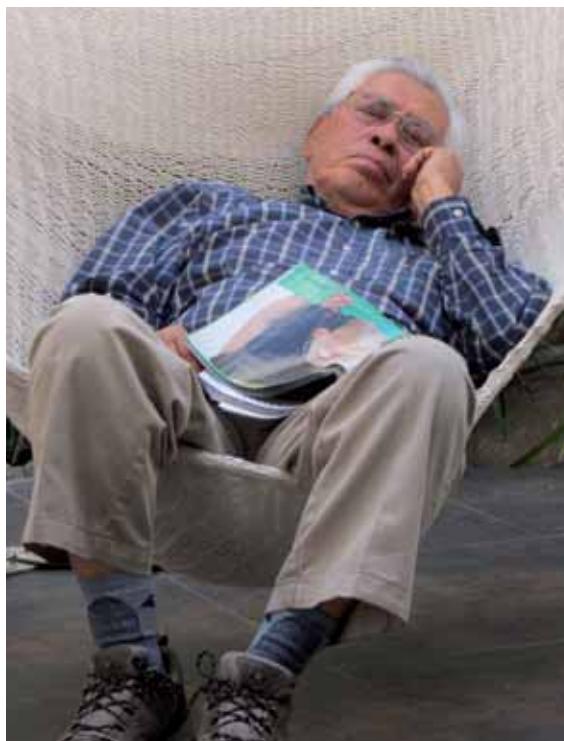
La producción de melatonina varía también con la edad y a lo largo de la vida (además de las variaciones diarias); los niveles más altos son en la infancia, luego declinan en la edad adulta y, finalmente, disminuyen considerablemente en la vejez.<sup>10,13,14</sup>

Múltiples factores pueden contribuir a la disminución de las concentraciones séricas de melatonina, aunque se desconocen los mecanismos por los cuales la melatonina disminuye en las personas de edad avanzada. Por ejemplo se piensa que la calcificación de la glándula pineal, que es una característica común en los humanos, podría ser la responsable de la disminución de la melatonina en los ancianos,<sup>15</sup> sin embargo, estudios morfológicos sugieren que la calificación de la glándula pineal no altera la histología de los pinealocitos, ni la actividad pineal de la hidroxyindol-O-metiltransferasa, una enzima involucrada en la síntesis de melatonina.<sup>16,17</sup>

Si la disminución natural en la producción de melatonina asociada con la edad es o no responsable de algunos de los síntomas del envejecimiento, está aún por demostrarse. Por lo pronto se han notificado mejorías importantes en la calidad de sueño nocturno y por ende en la calidad de vida de personas de edad avanzada, tras la administración exógena de esta hormona. El envejecimiento del núcleo supraquiasmático.

Por otra parte, se propone que la relación existente entre el sistema circadiano y el envejecimiento es bidireccional, ya que no solamente el sistema circadiano muestra síntomas de envejecimiento sino que, también, se considera la posibilidad de que la alteración primaria del sistema circadiano puede ser causa de envejecimiento.

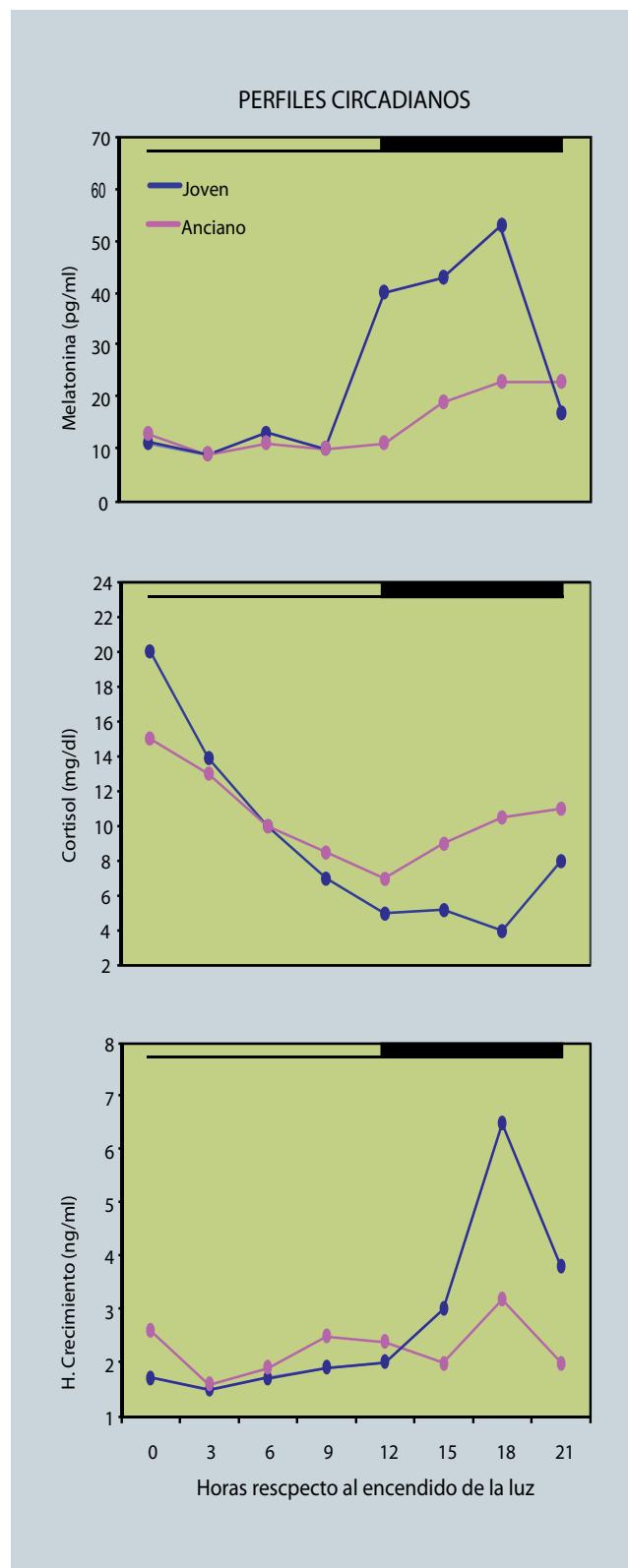
En ratas viejas y cuando el NSQ envejece, se han observado alteraciones electrofisiológicas y una dis-



Nayeli Zaragoza

**El adulto mayor toma siestas y empieza a dormir por períodos cortos durante el día. La fragmentación del sueño en ellos hace que los períodos de vigilia nocturnos aumenten, hasta ocupar entre el 12 y el 25% del tiempo del día dedicado al sueño; por lo tanto, su capacidad para dormir por la noche disminuye dramáticamente.**

**A esta alteración en el ritmo de sueño/vigilia está asociada la disminución en la producción, y por ende liberación, de la hormona melatonina, que muchos han denominado como la hormona del sueño o de la juventud.**



minución sustancial en la actividad metabólica de las células que lo componen. También se ha descrito una respuesta disminuida en la activación neuronal del NSQ de ratas viejas después de estímulos lumínicos.<sup>6</sup> Además, se han realizado estudios experimentales con hámsters viejos con patrones rítmicos desorganizados o arrítmicos a los que se les trasplantaba un NSQ fetal y como resultado, además de reorganizarse nuevamente sus ritmos circadianos, tenían un 20% más de sobre vida con respecto a los animales intactos.<sup>18</sup>

Por lo tanto, podemos considerar que el sistema circadiano, además de mostrar datos de envejecimiento, puede a su vez ser causa del propio envejecimiento del organismo. Por lo tanto, un buen estado funcional es un factor que influye en la calidad y cantidad de vida, como se ha puesto de manifiesto en los estudios experimentales.

### ALGUNAS RECOMENDACIONES IMPORTANTES

El poder alargar la vida y mejorar la calidad de la misma en las personas adultas es uno de los propósitos que muy pronto estarán entre los objetivos del sistema de salud en México por el rápido envejecimiento de nuestra población. Desde el punto de vista cronobiológico y cronoterapéutico, podemos establecer una serie de recomendaciones básicas para mantener sano y funcional al sistema circadiano, puesto que reparar directamente la maquinaria del reloj (NSQ) es más complicado y no se dispone aún de las herramientas terapéuticas adecuadas.

Lo más accesible es actuar sobre las señales externas que llegan al reloj, es decir controlar o adecuar los sincronizadores de los ritmos biológicos. Esta

**Figura 3.** Perfiles circadianos de niveles séricos de melatonina, cortisol y hormona de crecimiento. En la gráfica podemos observar la comparación entre personas jóvenes y viejas; nótese que en los 3 ejemplos se puede apreciar una disminución de la amplitud del ritmo por disminución de las acrofases. (Modificado de Magri et al, 1997).



El poder alargar y mejorar la calidad de la vida en las personas adultas es uno de los propósitos que muy pronto estarán entre los objetivos del sistema de salud en México. Desde el punto de vista cronobiológico y cronoterapéutico se pueden establecer recomendaciones básicas para mantener sano y funcional al sistema circadiano, puesto que reparar directamente la maquinaria del reloj es más complicado y no se dispone aún de las herramientas terapéuticas adecuadas.

manipulación ha resultado de utilidad para mejorar el funcionamiento del sistema circadiano:

- *Exposición a luz brillante durante el día y completa oscuridad durante la noche.* Es importante comentar que la contaminación lumínica en las grandes ciudades da como resultado que en la noche sólo tengamos un estado de penumbra y no una verdadera oscuridad por eso se recomienda la utilización de cortinas que eviten el paso de la luz de las luminarias y de la ciudad durante la noche. Además, es recomendable la exposición por períodos de media a una hora a pantallas de luz brillante de aproximadamente 10,000 lux durante el día el cual tendrá efectos sincronizadores sobre el supraquiasmático. En personas seniles se recomienda realizar este pul-

so de luz a últimas horas de la tarde ya que estos pacientes sufren de adelantos de fase crónico y con esta fototerapia se puede enfatizar la duración del día y contrastarlo con la noche.

- *Ejercicio físico.* Entre las recomendaciones que se dan con objeto de mejorar la calidad de vida de los ancianos se encuentra la realización de ejercicio físico moderado, recomendación que también es válida para preservar en buen estado el sistema circadiano, enfatizando que debe realizarse de forma regular y aproximadamente a la misma hora del día, todos los días, de este modo los efectos del ejercicio por la liberación de serotonina favorecen la sincronización del NSQ.
- *Horario regular de alimentación.* La sincronización por horarios regulares de alimentación es sin duda un potente sincronizador de los ritmos

### Las recomendaciones para controlar o adecuar los sincronizadores de los ritmos biológicos son:

- Exposición a luz brillante durante el día y completa oscuridad durante la noche.
- Ejercicio físico.
- Horario regular de alimentación.
- Consumo de melatonina.

biológicos, el alimento tiene su efecto principalmente sobre los osciladores periféricos, es importante mencionar que este efecto sincronizador sólo se logra con el hábito de comer todos los días a las mismas horas.<sup>19</sup>

- **Consumo de melatonina.** En algunos países se ha extendido el uso de melatonina tanto para prevenir los efectos de la edad por efectos antioxidantes de la melatonina, como por su papel sincronizador de los ritmos circadianos; sin embargo, cabe mencionar que sus efectos son dependientes del momento de administración; se recomienda su administración en las primeras horas de la noche exactamente antes de ir a la cama. En algunos casos la utilización de melatonina puede estar contraindicada por lo que recomendamos su uso bajo supervisión médica.

Esperamos que con este breve escrito hayamos podido generar la motivación por la búsqueda de mayor información en relación con el tema de la vejez y la cronobiología. ●

### AGRADECIMIENTOS

Dirección General de Asuntos de Personal Académico-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (DGAPA-PAPIIT) (IN 205809-2), Cátedra Especial “Dr. Ignacio Chávez” 2010.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, et al. Cronobiología médica: fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med UNAM. 2007;50(6):238-41.
2. Angeles-Castellanos M, Rojas-Granados A y Escobar C. De la frecuencia cardíaca al infarto (cronobiología del sistema cardiovascular). Rev Fac Med UNAM. 2009;52 (3):117-21.
3. Escobar C, Martínez-Merlos MT, Ángeles M, et al. El alimento como sincronizador de los ritmos biológicos: su relevancia para la identificación de un oscilador circadiano. Rev Fac Med UNAM. 2001;44(2):58-62.
4. Waterhouse J, DeCoursey P. The relevance of circadian rhythms for human welfare. En: Dunlap J, Loros J and DeCoursey P (eds.). Chronobiology biological timekeeping. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers; 2004. p. 325-56.
5. Aujard F, Cayetanot F, Bentivoglio M, et al. Age- Related Effects on the Biological Clock and its Behavioral output in a primate. Chronobiol Int. 2006;451-60.
6. Satinoff E, Hua L. Fetal tissue containing the suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1998;275:1735-44.
7. Mena-Barreto L y Colin F. Envejecimiento del sistema circadiano. En Madrid JA, Rol de Lama A. Editores. Cronobiología básica y clínica. Madrid: Editec@red; 2007. p. 425-46.
8. De la Calzada-Álvarez MD. Modificaciones del sueño en el envejecimiento. Revista de Neurología. 2000;30:157-580.
9. Gruart, Agnès, Belgado J, Escobar C, et al. Los relojes que gobiernan la vida, México, Fondo de Cultura Económica, La ciencia para todos, 2002; núm.188.
10. Magri F, Lacatelli M, Balza G, et al. Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging. Chronobiol. Int. 1997;385-90.
11. Shiromani PJ, Lu J, Wagner D, et al. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000;278:125-33.
12. Benloucif S, Masana MI, Dubocovich ML. Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1997;273:1855-60.
13. Benoit S, Goberna R, Reiter RJ, et al. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. J Pineal Res. 1999;27:59-64.
14. Touitou Y, Fevre M, Lagoguey M, et al. Age and mental health-related circadian rhythm of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. J Endocrinology 1981;91:467-475.
15. Reiter RJ, Richardson BA, Johnson L, et al. Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters. Science. 1980;210:1372-3.
16. Tapp E, Huxley M. The histological appearance of the human pineal gland from puberty to old age. J Pathol 1972; 108:137-44.
17. Ackermann K, Bux R, Rüb U, et al. Characterization of human melatonin synthesis using autoptic pineal tissue. Endocrinology. 2006;147(7):3235-42.
18. Hurd MW, Ralph MR. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. J Biol Rhythms. 1998;13(5):430-6.
19. Escobar C, Ángeles-Castellanos M. El tiempo para comer. Ciencia. 2008;59(1):32-7.