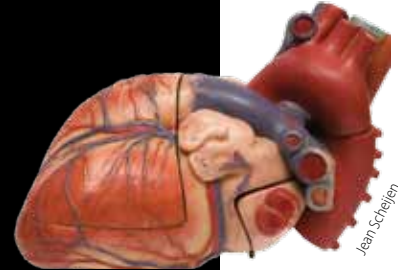


# El corazón del anciano\*

José Fernando Guadalajara Boo<sup>a</sup>



## Resumen

El corazón es una bomba hidráulica cuya función es abastecer de sangre oxigenada a todos los tejidos y enviar la sangre insaturada a los pulmones para mantener la vida; es un órgano que trabaja sin descanso desde antes del nacimiento, se estima que el corazón de un individuo de 75 años ha latido más de 550 millones de veces.

Tradicionalmente se ha considerado que el corazón es un órgano formado por células diferenciadas, lo que significa que el corazón tiene al morir las mismas miofibrillas que tuvo al nacer, pero estudios recientes confirman que el corazón es un órgano dinámico, por lo que entre los 20 y los 100 años, el compartimento celular cardíaco ha sido reemplazado de 10 a 15 veces.

Hoy se conoce mejor la fisiología y la fisiopatología del las células miocárdicas, y la importancia que tienen las partes terminales de los cromosomas llamadas telómeros, los que acortan su longitud cada vez que se replican; sin embargo, se pueden restaurar por la enzima transcriptasa reversa telomerasa; cuando los telómeros reducen su longitud a un nivel crítico, la pérdida de su función induce la disfunción endotelial; esa disminución de la longitud de los telómeros está en relación directa con la senectud del corazón.

Diversos padecimientos crónicos afectan la vida del corazón: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, etc., por lo que es importante descubrirlas tempranamente, y tratarlas en forma adecuada, haciendo una prevención secundaria de males mayores.

**Palabras clave:** regeneración

## The heart of the elderly

### Abstract

The heart is an hydraulic pump whose function is to provide oxygenated blood to all tissues, and to send unsaturated blood back to the lungs to maintain life; is an organ which pumps tirelessly since before birth; it is estimated that a 75 year old man heart has had more than 550 million beats in his lifetime.

Traditionally the heart was considered as formed by differentiated cells, which means that in old age, the heart has the same myocytes it had at birth, but recent investigations confirm that heart is a dynamic organ, and between the years 20 to 100, its cell compartment has been replaced from 10 to 15 times.

Today the heart physiology and pathophysiology of the myocardial cells is better understood, as well as the role of the final portions of chromosomes, named telomeres, which shorten its terminal ends as they replicate; nevertheless, they are able to restore its function through the enzyme transcrip-

\*Trabajo presentado en el Seminario Medicina y Salud

<sup>a</sup>Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez". México, DF.

tase reverse telomerase; when the telomers reduce its length to a critical point, this loss of function induce endothelial dysfunction; the shortening of the telomers length is directly related to the heart senescence.

Several chronic diseases affect the heart: high blood pressure, diabetes mellitus, atherosclerosis, etc., therefore it is important to detect them early and to treat them accordingly, for a secondary prevention may avoid further disorders.

**Key words:** *regeneration*

## LA FUNCIÓN DEL CORAZÓN

El corazón es una bomba hidráulica muscular que genera presión y desplaza volumen, cuya función es la de abastecer de sangre oxigenada a todos los tejidos del organismo y enviar la sangre insaturada a oxigenarse al pulmón, para mantener la vida<sup>1</sup>.

En un hombre sano de 75 años el corazón late aproximadamente 583 millones 200 mil veces, sin necesidad de mantenimiento ni reparaciones; el costo metabólico y energético de su función es mínimo si se toman en cuenta todos los componentes de la sangre del infinito número de funciones que realizan en todas las células del cuerpo humano; así, todas las estructuras que conforman el corazón están biológica, ontogénica y filogenéticamente diseñadas por la naturaleza para realizar su función que es portentosa<sup>1</sup>.

## LA EDAD DEL CORAZÓN

Desde hace un siglo ha prevalecido el Dogma en la biología cardíaca de que el corazón adulto de los mamíferos es un órgano formado por células diferenciadas terminales; es decir las miofibrillas que nace el corazón son las mismas que con las que muere; de acuerdo con este concepto, en el corazón de un hombre mayor de 80 años los cardiomiocitos son tan viejos como el propio individuo<sup>2</sup>.

En la última década Piero Amversa<sup>3</sup> y otros investigadores han confrontado este concepto y mediante sus estudios han demostrado que el corazón es un órgano dinámico que se renueva a través del tiempo mediante el recambio de cardiomiocitos. Durante toda su vida los anfibios y peces primitivos son capaces de regenerar grandes porciones de miocardio ventricular después de una lesión<sup>4</sup>. Aunque

**En un hombre sano de 75 años el corazón late aproximadamente 583 millones 200 mil veces, sin necesidad de mantenimiento ni reparaciones. Todas las estructuras que conforman el corazón están biológica, ontogénica y filogenéticamente diseñadas por la naturaleza para realizar su función que es portentosa**

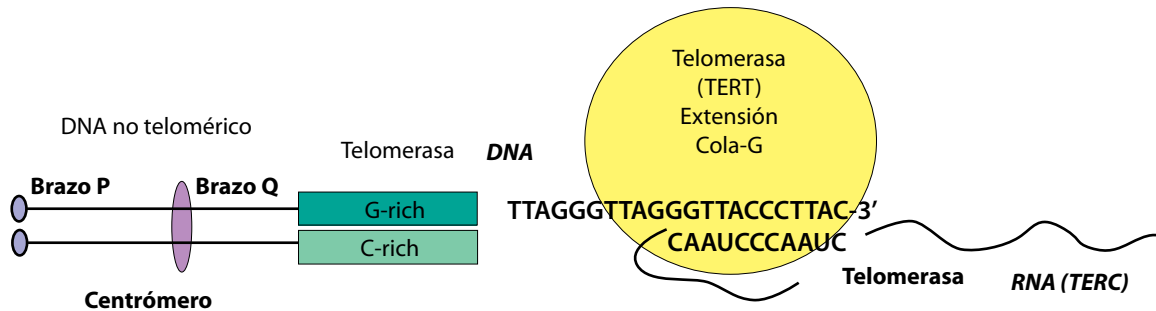
en los humanos adultos hay evidencia de que después de un infarto del miocardio ocurre repoblación miocítica, ésta respuesta es claramente limitada e incapaz de restituir los miocitos perdidos que son sustituidos por fibrosis e insuficiencia cardíaca<sup>5-7</sup>.

La pérdida de miocitos que ocurre en el envejecimiento de una vida normal se debe a la aparición de apoptosis, necrosis y autofagia con fibrosis perivascular<sup>2</sup>, sin embargo Kajstura et al<sup>8</sup> han demostrado que las células troncales del corazón favorecen una transformación de miocitos con la edad. Estos autores estudiaron los corazones de 74 sujetos que fallecieron de causas no cardíacas, 32 del sexo femenino y 42 del masculino de entre 19 y 104 años de edad, y demostraron, por un lado, que existe recambio celular de miofibrillas en el 7, 12 y 32% a la edad de 20, 60 y 100 años; estos investigadores han demostrado que el compartimiento miocítico se reemplaza 15 veces en la mujer y 11 veces en el hombre entre los 20 a los 100 años de edad.

## SENECTUD DE LAS CÉLULAS MIOCÁRDICAS

En el corazón humano la apoptosis se encuentra invariablemente relacionada con la expresión de la proteína P16<sup>INK4a</sup>, ésta es un marcador que replica la senectud y de la falta de crecimiento de las células progenitoras de varios órganos, incluyendo el corazón<sup>9</sup>, en la que se demuestra la relación entre la presencia del marcador anotado y la apoptosis según la edad tanto en sujetos del sexo masculino como femenino; se puede observar la relación directa entre

Figura 1. Telómero humano



Marin-García J. Aging and the Heart. A Post-Genomic View. 2008 Springer Science Business Media, LCC

los miocitos que son positivos para el marcador y la apoptosis de éstos, así como el número de miocitos que se van perdiendo con la edad, y en ella también se pudo observar que esta pérdida es más rápida y de mayor magnitud en el sexo masculino que en el femenino<sup>8</sup>.

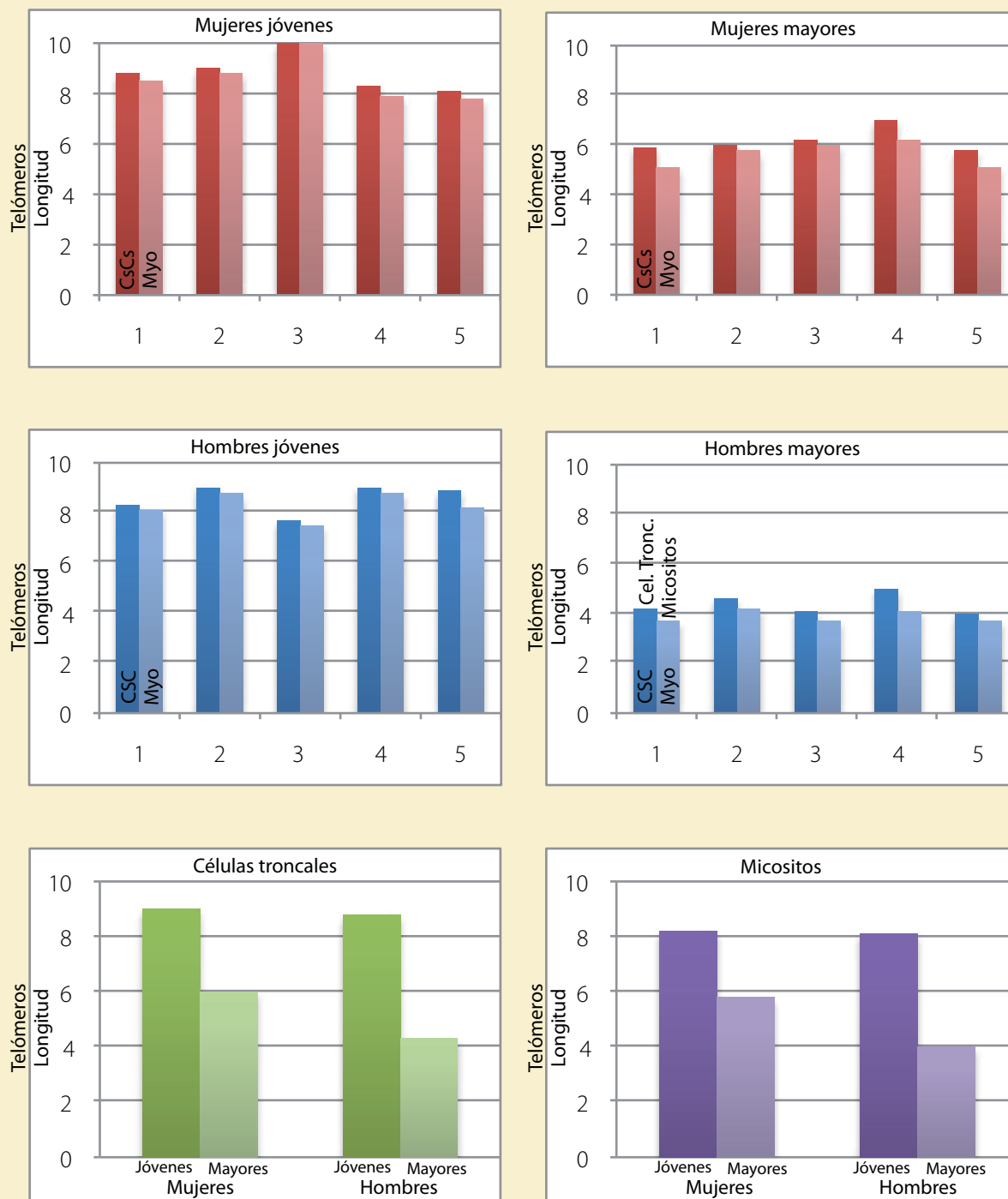
El DNA de las células especializadas, tienen complejos proteicos que forman la porción terminal de los cromosomas a los que se denominan *telómeros*, (figura 1); los telómeros son indicadores de la actividad biológica de las células y acortan su longitud cada vez que se replican en la división celular, a menos de que sean restaurados por la enzima *transcriptasa reversa telomerasa*. Cuando los telómeros reducen su longitud a un nivel crítico se hace imposible la replicación celular (senectud)<sup>8-10</sup>, la pérdida de las funciones de los telómeros, induce a disfunción endotelial y cuando se inhibe el acortamiento de los telómeros se suprime la disfunción endotelial; asimismo, la disminución de la longitud de los telómeros está en relación directa con la senectud del corazón<sup>8,11</sup> del sistema vascular y del individuo; por lo tanto, reduce el número y la actividad de células progenitoras, lo que a su vez disminuye la capacidad de regeneración miocárdica y la angiogenesis<sup>11-13</sup>.

En el ser humano se ha demostrado la regeneración miocítica a través de la activación de las *células troncales del corazón humano* (*human cardiac stem*

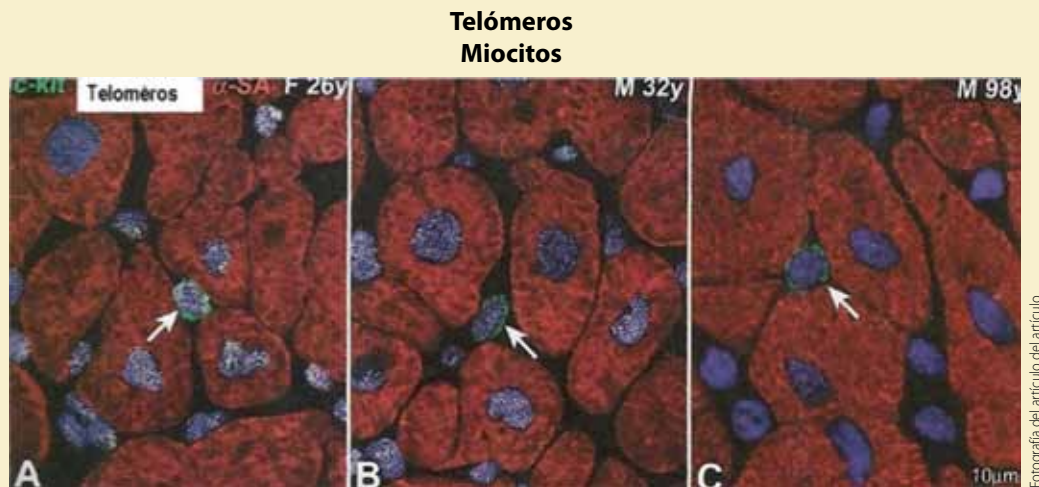
*cells*, hCSC); en el estudio mencionado, se demuestra cómo en los diferentes estadios de la mitosis de los miocitos se encuentran las células troncales teñidas con un marcador (c-kit)<sup>8</sup>.

En la figura 2 se ejemplifican los telómeros en las células miocíticas de una mujer (A) y un hombre joven (de 26 y 32 años) en comparación con los de un anciano de 98 años. Se puede observar que los miocitos de los sujetos jóvenes tienen una gran concentración tanto de telómeros (marcados

En la última década Piero Amversa y otros investigadores mediante sus estudios han demostrado que el corazón es un órgano dinámico que se renueva a través del tiempo mediante el recambio de cardiomiocitos. Aunque en los humanos adultos hay evidencia de que después de un infarto del miocardio ocurre repoblación miocítica, ésta respuesta es claramente limitada e incapaz de restituir los miocitos perdidos que son sustituidos por fibrosis e insuficiencia cardíaca.

**Figura 3.** Edad, longitud de telómeros en células troncales y micositos

CSC: Células troncales; Myo: Miositos. Fuente: Circ. Res. 2010;107:1374-86.



**Figura 2.** **A)** Telómeros en las células miocíticas de una mujer de 26 años. **B)** Telómeros en las células miocíticas un hombre de 32 años. **C)** Telómeros en las células miocíticas un anciano de 98 años. Los miocitos de los jóvenes tienen una gran concentración tanto de telómeros (marcados con puntos blancos) y de células troncales (flechas) en comparación con los miocitos del anciano. Fuente: Cir. Res. 2010;107:1374-86.

con puntos blancos) y de células troncales (marcados con líneas verdes) en comparación con los miocitos del anciano.

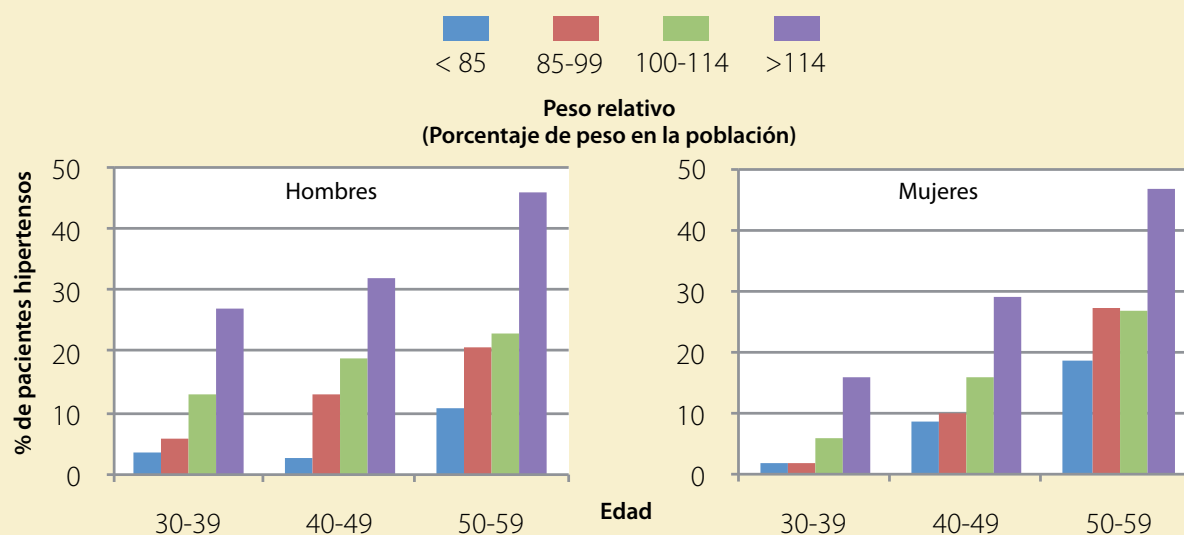
En la **figura 3** se demuestra la comparación de la concentración de células troncales y miocitos, así como la longitud de los telómeros en 5 grupos por edad estudiados en mujeres jóvenes y ancianas, en hombres jóvenes y en ancianos así como la comparación de la concentración de células troncales y miocitos en hombres y mujeres jóvenes y ancianas en la que se puede notar la disminución de ambos componentes, así como de la longitud de los telómeros en los ancianos de ambos sexos en relación con los sujetos jóvenes y la mayor reducción en los ancianos masculinos en relación con las ancianas<sup>8</sup>.

### CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN EL SISTEMA ARTERIAL ASOCIADOS CON LA EDAD

Con el paso de la edad en los seres humanos la pared arterial aumenta su grosor; este engrosamiento va acompañado de un incremento en la rigidez de la pared vascular (disminución de la distensibili-

dad) y ello es debido a un incremento en el contenido de colágeno con una reducción de elastina y depósito de calcio en la capa media. Estos cambios condicionan aumento de la presión sistólica y de la presión del pulso. En la gente joven la presión arterial está determinada principalmente por las resistencias periféricas mientras que en la gente de mayor edad la presión arterial está determinada principalmente por la rigidez de la pared de los vasos en los sujetos más viejos. La forma más común de hipertensión es la *hipertensión sistólica aislada*<sup>14</sup>, así desde la década de los sesenta en Framingham se demostró como la hipertensión arterial tiene una relación directa con la edad del paciente y con la obesidad (**figura 4**)<sup>15</sup>.

La rigidez vascular produce un aumento en la velocidad de la onda del pulso y este fenómeno es un marcador de enfermedad cardiovascular y eventos coronarios<sup>16</sup>; asimismo, el aumento de presión sistólica eleva la *presión del pulso* (presión diferencial) y este hecho también es un marcador de enfermedad coronaria<sup>17</sup>; por lo tanto, el aumento de la rigidez arterial, de la presión sistólica, de la pre-

**Figura 4.** Edad, obesidad e hipertensión

Fuente: Ann Intern Med. 1967;67:48-59.

sión del pulso debido al aumento del contenido de colágena y reducción de elastina en la pared arterial con calcificación de la capa media, y el aumento de la velocidad de la onda del pulso (estrés de rozamiento), da lugar a *disfunción endotelial*<sup>18</sup>.

### DIABETES Y CORAZÓN

Con el aumento de la edad aumenta la frecuencia de diabetes mellitus en la población<sup>19</sup>. En nuestro país el 10% de la población mexicana padece esta enfermedad<sup>20</sup>, y el 16% de la población que padece hipertensión arterial (aproximadamente 15.2 millones de personas) padece también diabetes mellitus, y de los 10.2 millones de mexicanos que padecen diabetes mellitus el 46.2% (4.7 millones de personas) padece hipertensión arterial y su prevalencia también está en relación directa con la mayor edad de los sujetos<sup>20</sup>.

### DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

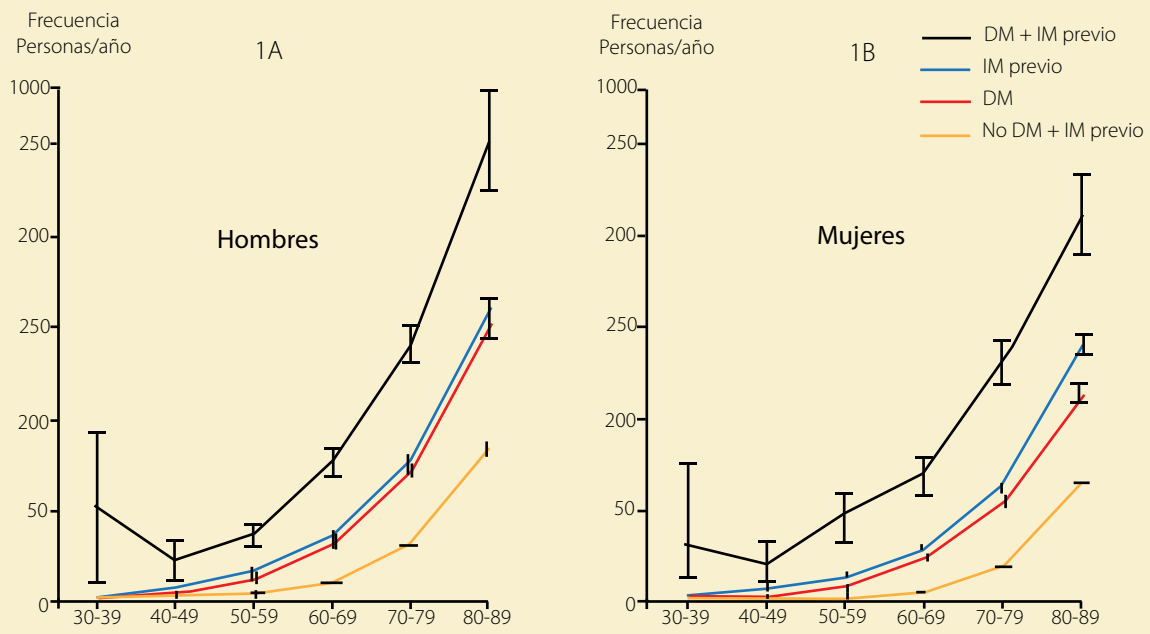
Los cambios vasculares que se producen en la senectud se asocian a las enfermedades que necesariamente se relacionan también a ésta como son la hi-



Chilombiano



**Figura 5.** Diabetes y corazón. Mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres estratificados por edad y sexo en relación a Diabetes Mellitus, con y sin antecedentes de infarto de miocardio



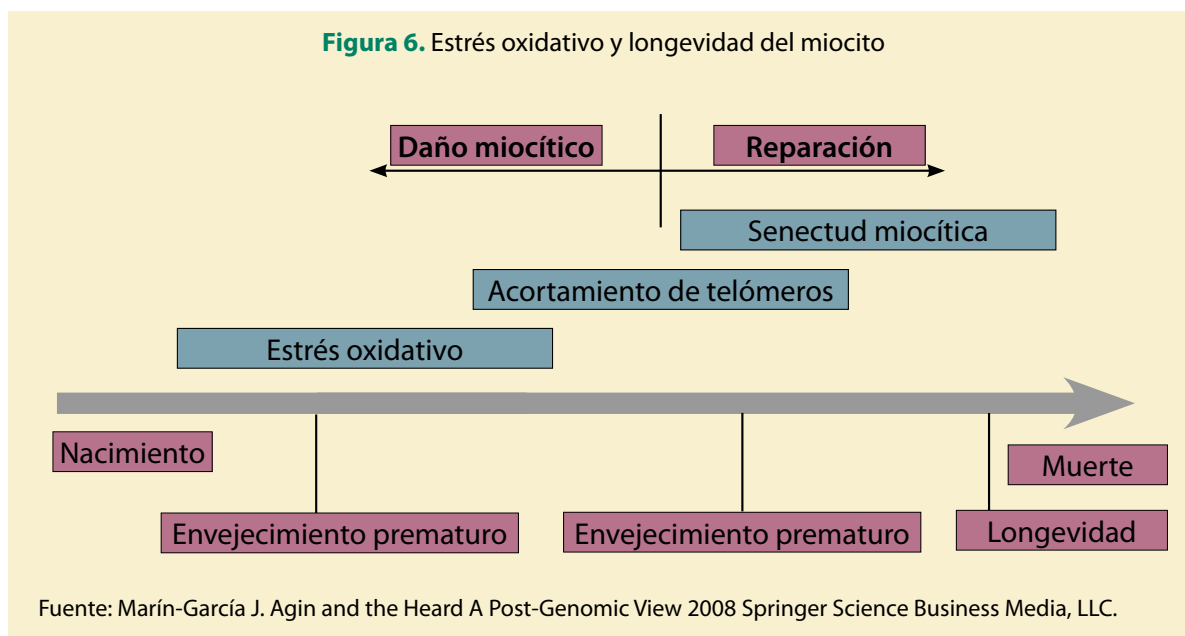
pertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus y, en una proporción no despreciable de sujetos, la hipercolesterolemia, la resistencia a la insulina en sujetos todavía no diabéticos y el tabaquismo<sup>21</sup>. Todo ello activa la oxidasa de la nicotinamida adenina-dinucleotido-fosfato (NAD [P] H), enzima que activa el estrés oxidativo y con ello la generación de radicales superóxido, especialmente el peroxinitrito (OONO<sup>-</sup>), que en el endotelio vascular inactivan a la sintetasa del óxido nítrico y con ello se inicia el proceso de disfunción endotelial, que favorece la expresión de protooncogenes C-fos y C-jun, que producen hipertrofia vascular y aumento de las resistencias periféricas, activan al Factor Nuclear Kappa B y éste activa todo un sistema de citocinas que producen inflamación, hecho que se combina con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la expresión de las metaloproteinasas que degradan la elastina; todo lo anterior favorece la aparición de

placas de ateroma arterial, su erosión y ruptura que son la causa de *aterosclerosis*, su progresión y la causa de síndromes isquémicos cardíacos y cerebrovasculares agudos y crónicos<sup>22,23</sup>.

### ATEROSCLEROSIS EN EL ANCIANO

El inicio de la aterosclerosis, como ya se mencionó, es debido a la disfunción endotelial<sup>21</sup> que

La aparición de placas de ateroma arterial, su erosión y ruptura que son la causa de *aterosclerosis*, su progresión y la causa de síndromes isquémicos cardíacos y cerebrovasculares agudos y crónicos

**Figura 6.** Estrés oxidativo y longevidad del miocito

promueve el depósito de esteres de colesterol en el subendotelio vascular, lo cual lleva a la formación de placas de ateroma<sup>18</sup> y su primera manifestación es el aumento de grosor de la capa íntima/media<sup>24</sup>. En la actualidad, mediante ultrasonido vascular es posible medirla en las arterias carótidas y este parámetro es el marcador más precoz de la aterosclerosis<sup>25</sup>.

El aumento del grosor íntima/media, es un marcador objetivo del riesgo de complicaciones vasculares cardíacas (infarto del miocardio) y cerebrovasculares<sup>26</sup>.

El grosor íntima/media siempre debe de ser menor de 0.8 mm, el aumento del mismo, está en relación con una mayor probabilidad de tener los eventos vasculares mencionados<sup>26</sup>.

Esto explica como la incidencia de la enfermedad aterotrombótica cerebral se incrementa significativamente después de los 65 años<sup>14</sup> y lo mismo acontece con la cardiopatía coronaria después de los 45<sup>14</sup>.

### LA INSUFICIENCIA CARDIACA DESPUÉS DE LOS 60 AÑOS<sup>14</sup>

Finalmente, la fibrilación auricular también se incrementa muy significativamente después de los 70 años de edad<sup>14</sup>.



Pop Catalin





Ricardo Santeugini

### DIABETES EN EL ANCIANO

La diabetes mellitus es uno de los padecimientos que más promueven las enfermedades vasculares, y de ellas, la cardiopatía coronaria. Así, en un estudio de 71,801 (**figura 5**) pacientes diabéticos se demuestra cómo la mortalidad por enfermedad coronaria es altísima tanto en hombres como en mujeres en una estricta relación con la edad<sup>19</sup>, y en este estudio se demuestra cómo la diabetes por sí misma incrementa la mortalidad en relación a los sujetos que no son diabéticos.

Este estudio también demuestra como la diabetes mellitus genera la misma mortalidad que la de un paciente no diabético que ha tenido un infarto del miocardio; en otras palabras, la diabetes

por sí misma es considerada como la enfermedad vascular.

En conclusión, en la aterosclerosis en el anciano, primero se genera apoptosis miocítica y disminución en la concentración de células troncales, lo que culmina con *disfunción endotelial*; este proceso confluye con los cambios vasculares producidos por la edad y otras condiciones como todos los factores de riesgo aterogénico que también concluyen en la génesis de disfunción endotelial. Así la longevidad de los miocitos puede prolongarse cuando se evitan o se combaten los factores de riesgo aterogénico que no permiten la activación del estrés oxidativo y evitan la disfunción endotelial (figura 6).

El proceso solo del envejecimiento vascular y miocárdico es perfectamente tolerado por el ser humano, lo que lo complica es la aterogénesis, que por el contrario, acelera el proceso de envejecimiento del corazón.

Por lo tanto, en pacientes diabéticos se debe dar tratamiento de prevención secundaria aun cuando nunca se haya tenido un evento coronario.

La vejez produce un deterioro paulatino de la función cardiovascular, que realmente es tolerable hasta edades muy avanzadas si no es complicada con los otros procesos que con alta frecuencia aparecen en los sujetos mayores de 65 años.

El proceso solo del envejecimiento vascular y miocárdico es perfectamente tolerado por el ser humano, lo que lo complica es la aterogénesis, que por el contrario, acelera el proceso de envejecimiento del corazón.

Por lo tanto, en pacientes diabéticos se debe dar tratamiento de prevención secundaria aun cuando nunca se haya tenido un evento coronario<sup>27</sup>.

En conclusión, en el mundo real la vejez produce un deterioro paulatino de la función cardiovascular, que realmente es tolerable hasta edades muy avanzadas si no es complicada con los otros procesos que con alta frecuencia aparecen en los sujetos mayores de 65 años; sin embargo, en la realidad una alta proporción de sujetos arriba de los 60 años tienen siempre los otros componentes patológicos que se suman a la longevidad para hacer progresar la incapacidad y producir la muerte de este grupo étareo. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guadalajara JF. Cardiología, Méndez Editores, 7ª Ed. 2012, México, DF.
2. Portello ER, Olson EN. Building a new heart from old parts. Stem cell Turnover in the aging heart. *Circ Res*. 2010;107:1292-4.



Keith Syvinski

3. Amversa P, Kajstura J, Leri A. y col. Life and death of cardiac stem cells: A paradigm shift in cardiac biology. *Circulation*. 2006;113:1451-63.
4. Poss KD, Wilson LG, Keating MT. Heart regeneration in zebrafish. *Science*. 2002;298:2188-21.
5. Hsieh PC, Seguers VF, Davis ME, et al. Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nat Med*. 2007;13:970-4.
6. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 2002;346:5-15.
7. Woldspink DF, Burmiston JG, Tan LB. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart. *Exp Physiol*. 2003;88:447-58.
8. Kajstura J, Naracz G, Ogorek B, et al. Myocyte turnover in the aging Human Heart. *Circ Res*. 2010;107:1374-86.
9. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8692-7.
10. Atsuhiko T, Naito IS, Issei K. Wnt signaling and aging-related heart disorders. *Circ Res*. 2010;107:1295-303.



Karen Barefoot

11. Oh H, Taffet GE, Youker KA, Entman ML, Overbeek PA, Michael LH, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:10308-13.
12. Young AT, Lakey JR, Murray AG, Mullen JC, Moore RB. In vitro senescence occurring in normal human endothelial cells can be rescued by ectopic telomerase activity. *Transplant Proc*. 2003;35:2483-5.
13. Steinert S, Shay JW, Wright WE. Transient expression of human telomerase extends the life span of normal human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;273:1095-8.
14. Lakatta EG, Levi D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I Aging arteries: A "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107:139-46.
15. Kannel WB, Naphalie B, Skinner JJ, et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Int Med*. 1967;67:48-59.
16. Sutton-Tyrrel K., Newman A., Simonsik EM. y col. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38:429-33.
17. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Systolic and diastolic pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictor of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension*. 2000;36:801-7.
18. Malek AM, Alper SL, Izumo S, et al. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282:2035-42.
19. Schramm T, Gislason GH, Løve L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and non diabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 millions the people. *Circulation*. 2008;117:1945-54.
20. Rosas PM. La hipertensión en México y su relación con otros factores de riesgo. *Arch Cardiol Mex*. 2003;73(Supl.-I):S137-S140.
21. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1997;336:1066-71.
22. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2744-825.
23. Libby P, Therome P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
24. Woo KS, Chook P, Ratikari OT, et al. Westernization of Chinese adults and increased subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb vasc biol*. 1999;19:2487-93.
25. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation*. 1995;92: 2127-34.
26. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults". Cardiovascular health study collaborative research group. *N Eng J Med*. 1999;340:14-22.
27. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.



JulesmKY