

Importancia de los marcadores biológicos en cronobiomedicina

Palabras clave: Transición demográfica, transición epidemiológica, envejecimiento, longevidad, marcadores biológicos, cronobiología, cronobiomedicina.

Key words: Demographical transition, epidemiological transition, aging, longevity, biological markers, chronobiology, chronobiomedicine.

Recibido: 17/01/01
Aceptado: 23/02/2001

Arturo Manlio Terrés-Speziale*

* Director OSTEOSOL-COMOP (Comité Mexicano de Osteoporosis S.C.)

Correspondencia:
Arturo Manlio Terrés-Speziale
Insurgentes Sur 299
Col. Hipódromo
C.P. 06100 México
arturoterres@hotmail.com
aterres@admx.com

54

Resumen

Cronobiología es la ciencia que por métodos estadísticos mide e interpreta los fenómenos biológicos y sus interacciones para determinar y cuantificar sus componentes cíclicos y rítmicos. La aplicación clínica de la cronobiología es la cronobiomedicina, en la que lo esencial es el estudio detallado de la interacción de las diversas variables para comprender mejor el proceso del ciclo vital del ser humano, aumentando en consecuencia la confiabilidad y la aplicabilidad de los estudios de laboratorio, además del entendimiento de los procesos fisiopatológicos. Este documento es un artículo de revisión en el que la intención es la de reunir, resumir y difundir los resultados de las ocho publicaciones que hemos generado en los últimos cuatro años, en muestras de más de dos mil pacientes por analito, y por decenio de vida, para establecer el comportamiento de más de veinte marcadores biológicos en ambos sexos a lo largo del ciclo vital, incluyendo peso, talla, hematócrito, volumen corpuscular medio, glucosa, colesterol, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, ácido úrico y TSH en ambos sexos además de FSH, LH, estradiol, progesterona y prolactina en mujeres y testosterona, DHEA y PSA en el sexo masculino. Todos los resultados se expresaron en unidades convencionales, además de percentiles, presentándose la PC 50 como medida de tendencia central representativa del comportamiento del gru-

Summary

Chronobiology is the science that measures and describes biological phenomena and their interactions utilizing statistical methodology in order to determine and quantify cyclic and rhythmic components. Chronobiomedicine is the clinical application of Chronobiology, where the essence is detailed study of the interaction of several parameters in order to understand the vital cycle of the human being better; improving in consequence the reliability and applicability of laboratory data plus the understanding of physiopathological process. This paper is a review article with the purpose of collecting, resuming and communicating the results of eight previous publications that our group has generated in the last four years on over two thousand patient samples per sex and per decade, in order to establish the behavior of over twenty analytes approached as biological aging markers including stature, weight, Hematocrit, VCM, Glucose, Cholesterol LDL-c, HDL-c, Tryglicerides, Uric Acid, and TSH on both sexes. On females FSH, LH, Estradiol, Progesterone and Prolactin were added while Testosterone, DHEA and PSA were included on males. All the data were transformed into percentiles considering PC-50 as the central trend measure that is representative of the behavior of the healthy subgroup according to the IFCC recommendations. We conclude that Chronobiology represents a new approach that makes traditional

po de individuos probablemente sanos, conforme a la metodología recomendada por la IFCC. Los resultados muestran claramente que existe un comportamiento característico de las diversas variables dependiendo de la etapa de la vida. Se concluye que la cronobiología representa un nuevo enfoque que hace obsoleto el concepto tradicional de "cifras normales". La metodología empleada en este estudio permite recomendar a la LH y al índice FSH/E2 como los dos mejores marcadores de envejecimiento en el sexo femenino con $r = 0.95$ y $r = 0.92$ respectivamente. Mientras que el índice Testosterona/DHEA y PSA resultaron ser los dos mejores marcadores en el sexo masculino con $r = 0.94$ y $r = 0.91$. Se anticipa que en un futuro próximo será factible calcular la edad biológica para compararla con la cronológica en forma rápida, confiable y económica utilizando los resultados de pruebas rutinarias y procesándolos en los sistemas de cómputo de los laboratorios clínicos.

normal values obsolete. LH & FSH/E2 ratio are the best aging markers on females ($r = 0.95$ / $r = 0.92$) while Testosterone / DHEA ratio and PSA happened to be the best aging markers on males. ($r = 0.94$ / $r = 0.91$). It is anticipated that in the near future it will be feasible to calculate biological age on a fast, reliable and economical basis utilizing routinary laboratory data that will be automatically processed on Laboratory Information Systems

Introducción

Por definición, epidemiología es el estudio de las tendencias y patrones con que se presentan las enfermedades en un sitio determinado a lo largo del tiempo con objeto de lograr su prevención y control. Aunque se trata de una rama relativamente reciente de la medicina, es importante reconocer que sus orígenes se remontan hasta la antigüedad cuando los astrólogos hacían observaciones y análisis estadísticos tratando de establecer relaciones entre el cosmos y la salud de las personas y de los pueblos en cartas astrales y en horóscopos que se basaban en el movimiento de las estrellas. De tal manera que resulta interesante constatar que el origen de la epidemiología es, en cierto modo, una forma de futurología mágico religiosa que gradualmente ha ido tomando mayor

solidez al estudiar amplia y profundamente el medio ambiente, los agentes causales y los individuos sanos y enfermos, abarcando integralmente el aspecto bio-psico-social.

En este contexto, debemos reconocer que nos encontramos en un nuevo milenio, en un momento de transición demográfica y de transición epidemiológica; épocas de cambios, tanto en el nivel individual como en el de las sociedades; momentos de incertidumbre que exigen adaptación y flexibilidad.^{1,2}

La transición demográfica es el resultado de los cambios que se dan en los índices de natalidad y mortalidad en un lugar determinado a lo largo del tiempo. Generalmente se observa que en las sociedades subdesarrolladas ambos son elevados. Mientras que en los países avanzados ambos índices son bajos. Esto se debe a una serie de factores sociales; por ejemplo, el rol de la mujer en las dife-

Cuadro I. Transición epidemiológica como consecuencia de la transición demográfica.

Era	Nómada	Agrícola	Industrial	Tecnológica
Índice mortalidad	Alto	Medio	Bajo	Bajo
Índice natalidad	Alto	Alto	Medio	Bajo
Pirámide de población				
Tamaño población	Bajo	Alto	Sobrepoblación	Reducción
Patología	Neonatal	Infecciosa	Traumatismos	Degenerativa

rentes culturas, factores económicos, culturales, nutricionales, etc., ocurriendo generalmente en cuatro etapas, como se puede observar en el *cuadro I*.

Resulta claro que:

- La primera y segunda etapas son típicas de la era nómada y agrícola, en ellas predominan las enfermedades infectocontagiosas, sobre todo en grupos pediátricos.
- La tercera etapa es característica de la era industrial, en ella se observan problemas de tipo traumático, accidentes, violencia, tráfico y consumo de drogas. Ocurren movimientos migratorios desde los países subdesarrollados hacia los más industrializados.
- En la cuarta etapa la tasa de natalidad excede la de mortalidad, se observa una reducción en la población y predominan las enfermedades crónico degenerativas tales como aterosclerosis, cáncer, osteoporosis, diabetes, hipertensión, etc.

56

¿El envejecimiento es un fenómeno reversible?

Conservar la vida es un instinto básico en los seres humanos. De acuerdo a los dictados de prácticamente todas las religiones, la vida humana es sagrada por lo que debe ser protegida y preservada. Cada vez más investigadores están considerando seriamente la reversibilidad del envejecimiento para extender la duración del ciclo vital. El envejecimien-

to es un proceso bioquímico en el que los humanos estamos aprendiendo a intervenir para hacerlo más lento. En los últimos años hemos empezado a comprender los procesos subyacentes al envejecimiento, tanto en el nivel bioquímico, genético y celular, abriendo nuevas expectativas hacia el futuro.

La abolición del envejecimiento es una meta teóricamente viable que aún no ha sido alcanzada, pero que se considera factible en un futuro próximo. La extensión de la vida depende de tres factores:

- Prolongar la salud: nutrición, ejercicio, estrés, evitar toxicomanías, etc.
- Prevenir y curar enfermedades: vacunación, seguridad e higiene, etc.
- Reducir la velocidad del envejecimiento.

Hace apenas un milenio la expectativa de vida de la humanidad era de poco más de 25 años, mientras que ahora es ya de 75 años (*figura 1*).³

Sin embargo, hay que reconocer que el aumento de la longevidad se ha dado más por una disminución en las enfermedades infecciosas que por una reducción en la velocidad del envejecimiento. Aunque la capacidad de curar enfermedades específicas es maravillosa, debemos considerar que en realidad no toca la raíz del problema, ya que el envejecimiento representa una reducción significativa de la vitalidad y de la salud, hasta un punto en el que ninguna forma de intervención médica es capaz de revertir este proceso, incluyendo el extremo de que lo más probable es que si hoy no nos da un infarto, mañana tendremos cáncer.

A la fecha se ha logrado expandir la expectativa de vida en otras especies; por ejemplo, en el ratón se ha logrado incrementarla hasta en 30%, modificando tan sólo 2 genes, mientras que otros han logrado expandir la vida de los nematodos hasta dieciséis veces. Prevenir el envejecimiento en los humanos es bastante más complicado: es necesario resolver incógnitas múltiples que bien podrían llevar a terapias celulares y genómicas, lo que bien podría llevar a una Medicina Regenerativa.⁴

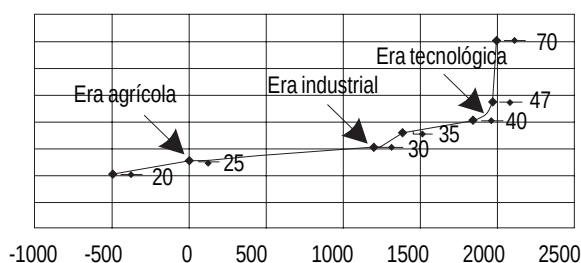


Figura 1. Longevidad ascendente de la humanidad a través del tiempo.

Existen personas que están trabajando en las formas de extender la vida humana, tanto desde el punto de vista cuantitativo como del cualitativo. Consideremos la posibilidad de contar con personas de 150 años de edad en pleno uso de todas sus facultades, lo que indudablemente cambiaría nuestra sociedad en forma significativa. Imagínese que a partir de hoy pudiéramos detener el envejecimiento, aún tendrían que pasar unos setenta años antes de que contáramos con un número representativo de personas de 150 años. En setenta años muchas cosas cambian. Los cambios ocurren tanto en los individuos como en su entorno.

Es indudable que se debe evitar la sobrepoblación. La historia demuestra que de manera natural

las sociedades más desarrolladas tienden a tener menos niños, la tasa de natalidad es por lo general más baja que la de mortalidad. Resulta evidente la importancia de lograr el desarrollo integral de los países que actualmente están subdesarrollados para que alcancen los beneficios de la educación, derechos humanos y tecnología.

Ciclo vital

La vida es un fenómeno *bio-psico-social*. El ser humano, en tanto que es un ser vivo, pasa por una serie de etapas de desarrollo conforme a un plan -no del todo conocido- inherente a la naturaleza humana. Se trata, en suma, de una secuencia re-

Cuadro II. Somatometría de los mexicanos a lo largo de todo el ciclo vital. (Ref. Dr. José Terrés 1890).

Edad Sexo	Talla (m)		Peso (kg)		kg/m	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
0	0.500	0.490	3.20	2.91	6.4	5.9
1	0.698	0.690	9.45	8.79	13.5	12.7
2	0.791	0.781	11.34	10.67	14.3	13.7
3	0.864	0.852	12.47	11.79	14.4	13.8
4	0.928	0.915	14.23	13.00	15.3	14.2
5	0.988	0.974	15.77	14.36	16.0	14.7
6	1.047	1.031	17.24	16.00	16.5	15.5
7	1.106	1.086	19.10	17.54	17.3	16.2
8	1.162	1.141	20.76	19.08	17.9	16.7
9	1.219	1.195	22.65	21.36	18.6	17.9
10	1.275	1.248	24.52	23.52	19.2	18.8
11	1.330	1.299	27.10	26.55	20.4	20.4
12	1.385	1.353	29.82	29.82	21.5	22.0
13	1.439	1.403	34.38	32.94	23.9	23.5
14	1.493	1.453	38.76	36.70	26.0	25.3
15	1.546	1.499	43.62	40.37	28.2	26.9
16	1.594	1.535	49.67	43.67	31.2	28.4
17	1.634	1.555	52.85	47.31	32.3	30.4
18	1.658	1.564	57.85	51.03	34.9	32.6
20	1.674	1.572	60.06	52.28	35.9	33.3
25	1.680	1.577	62.93	53.28	37.5	33.8
30	1.684	1.579	63.65	54.23	37.8	34.3
40	1.684	1.579	63.67	55.23	37.8	35.0
50	1.674	1.536	63.46	56.16	37.9	36.6
60	1.639	1.516	61.94	54.30	37.8	35.8
70	1.623	1.514	59.52	51.51	36.7	34.0
80	1.613	1.506	57.83	49.37	35.9	32.8
90	1.613	1.505	57.83	49.34	35.9	32.8

Cuadro III. Comportamiento de 22 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital femenino expresados en Unidades Internacionales y ordenados conforme al decenio en el que se encuentran más elevados.

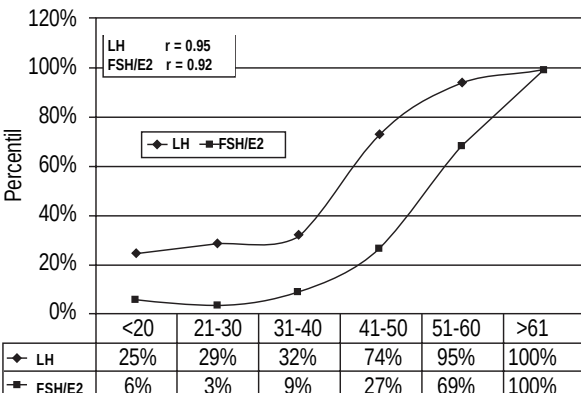
Edad	Sexo femenino							Mín	Media	Máx
	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61				
TSH	2.6	1.6	1.7	1.8	2.1	2.4	UI/ML	1.6	2.1	2.6
TST	70.0	56.0	40.0	31.0	31.0	31.0	ng/dL	31.0	43.2	70.0
P4	2.84	9.12	5.25	3.15	0.23	0.23	ng/mL	0.2	3.5	9.1
PRL	7.5	11.6	6.4	6.4	6.4	6.4	ng/mL	6.4	7.5	11.6
Transf.	320.0	359.8	330.0	306.4	292.8	268.6	ng/mL	268.6	312.9	359.8
Talla	1.57	1.58	1.58	1.54	1.52	1.51	m	1.5	1.5	1.6
E2	64.2	103.3	113.6	100.3	48.7	30.1	pg/mL	30.1	76.7	113.6
Peso	52.3	54.2	55.2	56.2	54.3	51.5	kg	51.5	54.0	56.2
Peso/talla	33.3	34.3	35.0	36.6	35.8	34.0	kg/m	33.3	34.8	36.6
LDL	108.0	130.0	135.0	149.0	147.0	143.0	mg/dL	108.0	135.3	149.0
COL/HDL	3.3	3.8	3.7	3.9	3.8	3.6	mg/dL	3.3	3.7	3.9
LDL/HDL	2.0	2.3	2.4	2.5	2.4	2.3	mg/dL	2.0	2.3	2.5
TGL	115.0	133.0	144.0	161.0	158.0	156.0	mg/dL	115.0	144.5	161.0
COL	179.0	214.0	213.0	232.0	233.0	225.0	mg/dL	179.0	216.0	233.0
FSH	5.0	4.8	13.9	36.8	45.6	41.0	UI/mL	4.8	24.5	45.6
HTO	42.7	41.9	42.1	43.5	44.5	43.9	%	41.9	43.1	44.5
GLU	82.9	106.0	107.3	122.3	131.7	117.7	mg/dL	82.9	111.3	131.7
LH	6.3	7.3	8.2	18.7	24.0	25.3	UI/mL	6.3	15.0	25.3
VCM	90.3	92.8	93.0	92.5	93.5	94.0	fL	90.3	92.7	94.0
FSH/E2	7.8	4.6	12.2	36.7	93.7	136.0	%	4.6	48.5	136.0
HDL	54.0	57.0	57.0	60.0	61.0	62.0	mg/dL	54.0	58.5	62.0
A. úrico	3.8	3.5	3.7	4.0	4.6	4.7	mg/dL	3.5	4.1	4.7

Cuadro IV. Comportamiento de 22 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital femenino expresados en percentiles y ordenados conforme al decenio en el que se encuentran más elevados.

PC50	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61	Delta	Mín	Media	Máx
TSH	100%	61%	65%	70%	81%	89%	39%	61%	78%	100%
TST	100%	80%	57%	44%	44%	44%	56%	44%	62%	100%
P4	31%	100%	58%	35%	3%	3%	97%	3%	38%	100%
PRL	65%	100%	55%	55%	55%	55%	45%	55%	64%	100%
Transf.	89%	100%	92%	85%	81%	75%	25%	75%	87%	100%
Talla	99%	100%	100%	97%	96%	96%	4%	96%	98%	100%
E2	57%	91%	100%	88%	43%	27%	73%	27%	68%	100%
Peso	93%	97%	98%	100%	97%	92%	8%	92%	96%	100%
kg/m	91%	94%	96%	100%	98%	93%	9%	91%	95%	100%
LDL	72%	87%	91%	100%	99%	96%	28%	72%	91%	100%
COL/HDL	86%	97%	97%	100%	99%	94%	14%	86%	95%	100%
LDL/HDL	81%	92%	95%	100%	97%	93%	19%	81%	93%	100%
TGL	71%	83%	89%	100%	98%	97%	29%	71%	90%	100%
COL	77%	92%	91%	100%	100%	97%	23%	77%	93%	100%
FSH	11%	11%	30%	81%	100%	90%	89%	11%	54%	100%
HTO	96%	94%	95%	98%	100%	99%	6%	94%	97%	100%
GLU	63%	80%	81%	93%	100%	89%	37%	63%	85%	100%
VCM	96%	99%	99%	98%	99%	100%	4%	96%	99%	100%
FSH/E2	6%	3%	9%	27%	69%	100%	97%	3%	36%	100%
LH	25%	29%	32%	74%	95%	100%	75%	25%	59%	100%
HDL	87%	92%	92%	97%	98%	100%	13%	87%	94%	100%
A. úrico	83%	76%	80%	86%	99%	100%	24%	76%	87%	100%

Cuadro V. Comportamiento de 21 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital femenino expresados en percentiles y ordenados conforme a aquellos que mostraron mayores diferencias porcentuales entre el valor más elevado y el más bajo (χ^2 = chi cuadrada; ns = no significativo).

PC 50	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61	Delta	Mín	Media	Máx	χ^2	p
P4	31%	100%	58%	35%	3%	3%	97%	3%	38%	100%	0.32	< 0.001
FSH/E2	6%	3%	9%	27%	69%	100%	97%	3%	36%	100%	0.33	< 0.05
FSH	11%	11%	30%	81%	100%	90%	89%	11%	54%	100%	0.33	< 0.5
LH	25%	29%	32%	74%	95%	100%	75%	25%	59%	100%	0.35	ns
E2	57%	91%	100%	88%	43%	27%	73%	27%	68%	100%	0.41	ns
TST	100%	80%	57%	44%	44%	44%	56%	44%	62%	100%	0.41	ns
PRL	65%	100%	55%	55%	55%	55%	45%	55%	64%	100%	0.45	ns
TSH	100%	61%	65%	70%	81%	89%	39%	61%	78%	100%	0.47	ns
GLU	63%	80%	81%	93%	100%	89%	37%	63%	85%	100%	0.56	ns
TGL	71%	83%	89%	100%	98%	97%	29%	71%	90%	100%	0.63	ns
LDL	72%	87%	91%	100%	99%	96%	28%	72%	91%	100%	0.69	ns
Transf.	89%	100%	92%	85%	81%	75%	25%	75%	87%	100%	0.71	ns
A. úrico	83%	76%	80%	86%	99%	100%	24%	76%	87%	100%	0.77	ns
Col	77%	92%	91%	100%	100%	97%	23%	77%	93%	100%	0.79	ns
LDL/HDL	81%	92%	95%	100%	97%	93%	19%	81%	93%	100%	0.81	ns
Col/HDL	86%	97%	97%	100%	99%	94%	14%	86%	95%	100%	0.82%	ns
HDL	87%	92%	92%	97%	98%	100%	13%	87%	94%	100%	0.83	ns
kg/m	91%	94%	96%	100%	98%	93%	9%	91%	95%	100%	0.85	ns
Peso	93%	97%	98%	100%	97%	92%	8%	92%	96%	100%	0.85	ns
HTO	96%	94%	95%	98%	100%	99%	6%	94%	97%	100%	0.89	ns
Talla	99%	100%	100%	97%	96%	96%	4%	96%	98%	100%	0.93	ns
VCM	96%	99%	99%	98%	99%	100%	4%	96%	99%	100%	0.95	ns



* Determinados con base en la PC 50.

Figura 2. Comportamiento de los mejores marcadores de edad biológica en mujeres.*

gular de eventos biológicos, psicológicos e interpersonales, que ocurren en el hombre desde que nace hasta que muere, incluyendo una serie de

etapas del desarrollo llamadas infancia, adolescencia, juventud, edad adulta y senilidad, u otras según el criterio que se quiera adoptar, y que se integra como ya se mencionó en el nivel *fisiológico, mental y cultural*. Para que tal organización se lleve a cabo y evolucione de forma progresiva de acuerdo a una secuencia específica son indispensables dos factores: *crecimiento y maduración*. El primero se entiende como el grado que se va alcanzando para permitir el aumento dimensional de los órganos y tejidos y el segundo como el grado de capacidad fisiológica que se va alcanzando para permitir la aparición de nuevas funciones específicas de cada etapa de desarrollo. El ciclo vital abarca todas las etapas del metabolismo, desde las anabólicas hasta las catabólicas.

Un tema fundamental en la medicina actual es el del estudio de la TE para la prevención y control de enfermedades crónico-degenerativas que se

Cuadro VI. Límites de referencia cronobiológicos para los marcadores del sexo femenino, incluyendo los coeficientes de correlación de Pearson (r) además de las cifras que se observan en promedio durante el ciclo menstrual.

Ciclo Vital	LH mUI/mL		FSH mUI/mL		Estradiol pg/mL		FSH/Estradiol %	
Edad X	PC50	PC95	PC50	PC95	PC50	PC95	PC50	PC95
15	6.4	12.6	5.0	8.0	64.2	118.2	7.8	6.8
25	7.3	14.6	4.8	8.0	103.3	191.6	4.6	4.0
35	8.3	16.4	13.9	26.0	113.6	219.2	12.2	11.9
45	18.7	37.3	36.8	73.0	100.3	200.6	36.7	36.4
55	24.0	44.0	45.6	89.0	48.7	97.4	93.7	91.4
65	25.3	42.9	41.0	75.0	30.1	60.2	136.0	124.5
Pearson: r	0.95	0.93	0.93	0.91	0.55	0.49	0.92	0.93
Media	15.0	28.0	24.5	46.5	76.7	147.9	48.5	45.8
Desvest	8.7	14.9	18.7	36.6	33.9	64.6	54.3	50.6
CV%	58%	53%	76%	79%	44%	44%	112%	110%
Folicular	2.0	15.0	1.1	15.0	20.0	266.0	6.0	6.0
Medio ciclo	22.0	105.0	2.3	20.0	118.0	355.0	2.0	6.0
Lutea	0.6	19.0	0.8	7.5	26.0	165.0	3.0	5.0
Menopausia	16.0	64.0	20.0	100.0	0.2	30.0	133.3	33.0
Con TX	nd	nd	nd	nd	12.0	93.0	nd	nd

nd = no determinado

Cuadro VII. Comportamiento de 21 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital masculino expresados en Unidades Internacionales y ordenados conforme al decenio en el que se encuentran más elevados.

Edad Media	Sexo masculino (Percentil 50)						Unidades (años)	Mín 15	Media 40	Máx 65
	< 20 15	21-30 25	31-40 35	41-50 45	51-60 55	> 61 65				
DHEA	591.6	576.3	581.4	214.2	183.6	170.0	µg/dL	170.0	386.2	591.6
TST	275.4	382.5	336.6	311.1	311.1	300.9	ng/dL	275.4	319.6	382.5
Talla	1.68	1.69	1.68	1.67	1.64	1.62	m	1.6	1.7	1.7
TGL	159.0	206.0	202.0	192.0	180.0	174.0	mg/dL	159.0	185.5	206.0
Transf.	293.8	316.8	280.3	212.1	263.9	198.4	ng/dL	198.4	260.9	316.8
Peso	60.06	63.65	63.67	63.46	61.94	59.52	kg	59.5	62.1	63.7
LDL	118.0	133.0	134.0	130.0	125.0	121.0	mg/dL	118.0	126.8	134.0
Col/HDL	4.4	5.0	5.1	5.0	4.7	4.4	mg/dL	4.4	4.8	5.1
LDL/HDL	2.6	3.0	3.0	2.8	2.8	2.7	mg7dL	2.6	2.8	3.0
HTO	49.1	48.7	49.1	48.6	47.7	45.9	%	45.9	48.2	49.1
Peso/talla	35.8	37.8	37.8	37.9	37.8	36.7	kg/m	35.8	37.3	37.9
Col	197.0	222.0	224.0	228.0	212.0	200.0	mg/dL	197.0	213.8	228.0
FSH	3.4	2.0	3.1	4.3	4.1	4.0	UI/mL	2.0	3.5	4.3
HDL	45.0	44.0	44.0	46.0	45.0	45.0	mg/dL	44.0	44.8	46.0
Glu	76.9	97.9	122.6	131.1	131.0	113.6	mg/dL	76.9	112.2	131.1
T/DHEA	0.5	0.7	0.6	1.5	1.7	1.8	Índice	0.5	1.1	1.8
TSH	1.9	1.3	1.4	1.8	2.0	2.4	UI/mL	1.3	1.8	2.4
PSA	0.5	0.6	0.8	1.6	3.1	5.6	ng/mL	0.5	2.0	5.6
PAP	0.7	0.8	0.9	1.0	1.4	2.6	UI/mL	0.7	1.2	2.6
VCM	93.0	93.3	94.0	94.5	93.5	96.0	fL	93.0	94.1	96.0
A. úrico	3.7	3.8	3.8	3.8	3.9	4.0	%	3.7	3.8	4.0

Cuadro VIII. Comportamiento de 21 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital masculino expresados en percentiles y ordenados conforme al decenio en el que se encuentran más elevados.

Edad	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61	Delta	Mín	Media	Máx
DHEA	100%	98%	99%	36%	31%	29%	71%	29%	65%	100%
TST	72%	100%	89%	82%	82%	79%	28%	72%	84%	101%
Talla	99%	100%	100%	99%	97%	96%	4%	96%	98%	100%
TGL	77%	100%	98%	93%	87%	84%	23%	77%	90%	100%
Transf.	93%	100%	88%	67%	83%	63%	37%	63%	82%	100%
Peso	99%	100%	100%	100%	97%	93%	7%	93%	98%	100%
LDL	88%	99%	100%	97%	93%	90%	12%	88%	95%	100%
Col/HDL	86%	99%	100%	97%	92%	87%	14%	86%	94%	100%
LDL/HDL	87%	99%	100%	94%	93%	90%	14%	87%	94%	102%
HTO	100%	99%	100%	99%	97%	93%	7%	93%	98%	100%
Peso/talla	94%	100%	100%	100%	100%	97%	3%	97%	99%	100%
Col	86%	97%	98%	100%	93%	88%	14%	86%	94%	100%
FSH	79%	46%	72%	100%	96%	94%	55%	46%	81%	101%
HDL	98%	96%	96%	100%	98%	98%	4%	96%	97%	100%
Glu	59%	75%	93%	100%	100%	87%	41%	59%	86%	100%
T/DHEA	26%	37%	33%	82%	96%	100%	74%	26%	62%	100%
TSH	79%	53%	60%	74%	83%	100%	47%	53%	75%	100%
PSA	8%	11%	15%	28%	56%	100%	92%	8%	36%	100%
PAP	27%	31%	35%	39%	55%	100%	73%	27%	48%	100%
VCM	97%	97%	98%	98%	97%	100%	3%	97%	98%	100%
A. úrico	94%	96%	96%	96%	97%	100%	6%	94%	97%	100%

Cuadro IX. Comportamiento de 21 marcadores biológicos a lo largo del ciclo vital masculino expresados en percentiles y ordenados conforme a aquellos que mostraron mayores diferencias porcentuales entre el valor más elevado y el más bajo (χ^2 = chi cuadrada; ns = no significativo).

Edad	< 20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61	Delta	Mín	Media	Máx	χ^2	p
PSA	8%	11%	15%	28%	56%	100%	92%	8%	36%	100%	0.36	ns
T/DHEA	26%	37%	33%	82%	96%	100%	74%	26%	62%	100%	0.46	ns
PAP	27%	31%	35%	39%	55%	100%	73%	27%	48%	100%	0.47	ns
DHEA	100%	98%	99%	36%	31%	29%	71%	29%	65%	100%	0.48	ns
FSH	79%	46%	72%	100%	96%	94%	55%	46%	81%	101%	0.59	ns
TSH	79%	53%	60%	74%	83%	100%	47%	53%	75%	100%	0.64	ns
GLU	59%	75%	93%	100%	100%	87%	41%	59%	86%	100%	0.68	ns
Transf.	93%	100%	88%	67%	83%	63%	37%	63%	82%	100%	0.73	ns
TST	72%	100%	89%	82%	82%	79%	28%	72%	84%	101%	0.78	ns
TGL	77%	100%	98%	93%	87%	84%	23%	77%	90%	100%	0.82	ns
LDL/HDL	87%	99%	100%	94%	93%	90%	14%	87%	94%	102%	0.90	ns
Col/HDL	86%	99%	100%	97%	92%	87%	14%	86%	94%	100%	0.89	ns
Col	86%	97%	98%	100%	93%	88%	14%	86%	94%	100%	0.89	ns
LDL	88%	99%	100%	97%	93%	90%	12%	88%	95%	100%	0.90	ns
HTO	100%	99%	100%	99%	97%	93%	7%	93%	98%	100%	0.95	ns
Peso	99%	100%	100%	100%	97%	93%	7%	93%	98%	100%	0.95	ns
A. úrico	94%	96%	96%	96%	97%	100%	6%	94%	97%	100%	0.95	ns
HDL	98%	96%	96%	100%	98%	98%	4%	96%	97%	100%	0.97	ns
Talla	99%	100%	100%	99%	97%	96%	4%	96%	98%	100%	0.97	ns
Peso/talla	99%	100%	100%	100%	100%	97%	3%	97%	99%	100%	0.97	ns
VCM	97%	97%	98%	98%	97%	100%	3%	97%	98%	100%	0.98	ns

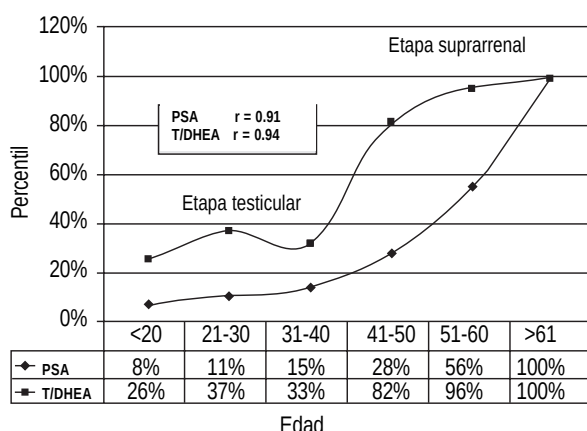


Figura 3. Comportamiento de los dos mejores marcadores de edad biológica en hombres, determinados con base en la PC 50.

presentan como consecuencia del aumento en la edad promediada de la población y del envejecimiento de los individuos. En la gerontología moderna⁵⁻⁷ se reconoce que:

62

- El envejecimiento no es una enfermedad.
- El envejecimiento es un proceso continuo dentro del denominado ciclo vital.
- El envejecimiento es un síndrome, o sea, un conjunto de signos y síntomas.

- Desde el punto de vista médico, es factible y deseable hablar de un envejecimiento sano que incluya la perspectiva biológica, la psicológica y la social.

Marcadores biológicos

Sobre la base de lo anterior, surge la necesidad de estudiar el comportamiento de marcadores biológicos, dentro de los que se puede incluir la talla y el peso (*cuadro II*), la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la capacidad respiratoria, etc. para estimar el grado de envejecimiento de cada individuo en función del comportamiento de los mismos marcadores en la población a la que pertenece. Establecer límites de referencia confiables por edad, raza, sexo y cultura capaces de comparar objetivamente la edad biológica vs la edad cronológica es una metodología que tiene interés y aplicación práctica en medicina preventiva y en la clínica, pues hace posible la toma de decisiones más acertadas al permitir comprender mejor los procesos fisiopatológicos del envejecimiento, además de facilitar el seguimiento de la intervención médica, dietética y farmacéutica, lo que posteriormente puede llevar a mejorar la

Cuadro X. Límites de referencia cronobiológicos para los mejores marcadores del sexo masculino, incluyendo coeficientes de correlación de Pearson (*r*) versus la edad.

Marcador biológico Edad X	PSA ng/mL		Testosterona ng/dL		DHEA µg/dL		TST/DHEA %	
	PC50	PC95	PC50	PC95	PC50	PC95	PC50	PC95
15	0.5	0.9	275.4	540.0	591.6	1160.0	46.6	46.6
25	0.6	1.2	382.5	750.0	576.3	1130.0	66.4	66.4
35	0.8	1.6	336.6	660.0	581.4	1140.0	57.9	57.9
45	1.6	3.1	311.1	610.0	214.2	420.0	145.2	145.2
55	3.1	6.1	311.1	610.0	183.6	360.0	169.4	169.4
65	5.6	11.0	300.9	590.0	170.0	350.0	177.0	168.6
Pearson: r	0.91	0.91	0.16	0.16	0.90	0.90	0.94	0.93
Media	319.6	4.0	319.6	626.7	386.2	760.0	110.4	109.0
Desvest.	36.6	3.9	36.6	71.7	216.2	420.7	59.8	58.0
CV%	11%	99%	11%	11%	56%	55%	54%	53%

calidad de vida y aumentar la longevidad de las personas de la tercera edad.

Cronobiología

Se trata de una nueva perspectiva en la comprensión del proceso de salud y enfermedad.⁵⁻⁷ Desde el punto de vista del laboratorio clínico, el envejecimiento se acompaña de diversos cambios metabólicos y bioquímicos, reconociéndose tres eventos cardinales:

Somatopausia: se caracteriza por la reducción gradual de la hormona de crecimiento (GH), y de la somatomedina (IGF-1).

Adrenopausia: se caracteriza por la reducción gradual de las hormonas suprarrenales, sobre todo cortisol y DHEA con respuesta aumentada de ACTH.

Menopausia y andropausia: en ambos sexos se observa reducción en la gametogénesis, con reducción en las hormonas sexuales y aumento de las hormonas hipofisiarias. En las mujeres normalmente se observa incremento en gonadotropinas hipofisiarias (FSH/LH) aunado a una reducción significativa de progesterona, estradiol y prolactina. En el hombre se ha descubierto que el antígeno específico de la próstata (PSA) tiende a incrementar con la edad, mientras se observa un decremento en testosterona y DHEA con aumento del índice testosterona/DHEA.

Cronobiomedicina

Sobre la base de los estudios de cronobiología se ha considerado que el concepto tradicional de "cifras normales" debe ser reemplazado por el de "límites de referencia" el cual al ser determinado estadísticamente en grandes poblaciones conforme a la edad, sexo, cultura, ubicación geográfica, alimentación, etc. permite mejorar la sensi-

bilidad y la especificidad del diagnóstico aumentando la calidad de las decisiones médicas. Sobre esta base, nuestro grupo ha generado y publicado diversos trabajos, empleando la metodología aprobada y recomendada por la IFCC para el establecimiento de límites de referencia en forma retrospectiva, utilizando sistemas automatizados de informática aplicados a grandes bases de datos ($n > 2\,000$).⁸⁻¹⁵ En este documento en particular nuestro objetivo es el de reunir, resumir y difundir la información que consideramos más relevante (*cuadros III a X y figuras 2 y 3*).

Discusión

El estudio de la TE es fundamental para la prevención y control de las enfermedades crónico-degenerativas que se presentan como consecuencia del aumento de la edad promedio de la población y del envejecimiento de los individuos. La cronobiología permite establecer límites de referencia representativos de una población determinada, aumentando en consecuencia la confiabilidad y la aplicabilidad de los resultados emitidos por el laboratorio clínico. Debemos reconocer y aceptar que en nuestro país carecemos de límites de referencia adecuados a nuestra población en los que se haya considerado cabalmente la edad, sexo, cultura, ubicación geográfica, etc. por lo que en la mayoría de las instituciones de salud se emplean las mal llamadas cifras normales, que generalmente han sido establecidas en otras naciones y que son las recomendadas por los fabricantes de reactivos.

La metodología empleada en nuestras publicaciones puede ser aplicada a cualquier variable continua analizada estadísticamente siempre y cuando se cumplan los siguientes pasos:

1. Generación de grandes bases de datos de pruebas empleando métodos automatizados, bajo estrictos sistemas de control de calidad internos así como de evaluación externa.

2. Extracción retrospectiva y específica de los datos de cada variable conforme a edad, sexo, geografía, cultura, etc.
3. Análisis de la distribución de los niveles de decisión clínica conforme a medidas de tendencia central y dispersión, para segregar la población sana del grupo de enfermos y en consecuencia poder generar límites de referencia por decenio de vida.
4. Generación de gráficas para cada analito empleando los percentiles 5, 50 y 95 del grupo de sujetos presumiblemente sanos.
5. Análisis multifactorial de diversos analitos en conjunto e interpretación médica de los hallazgos.

Finalmente quisiéramos enfatizar que la metodología que hemos estado aplicando, y muy particularmente en el punto número cinco, que es el del análisis gráfico multifactorial, representa la esencia de la cronobiomedicina, ya que es justamente aquí donde se puede percibir claramente la interacción de las diversas variables y de esta manera comprender mejor el proceso del ciclo vital del ser humano, aumentando en consecuencia la confiabilidad y la aplicabilidad de los estudios de laboratorio, además del entendimiento de los procesos fisiopatológicos. Nosotros creemos que el reto actual es el de lograr que los avances médicos y tecnológicos sean accesibles a la mayor cantidad posible de pacientes para aumentar la longevidad y mejorar la calidad de vida. Los marcadores biológicos de longevidad y envejecimiento, establecidos estadísticamente sobre grandes bases, permiten establecer mejores niveles de decisión clínica con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica con mayor utilidad clínica tanto en medicina preventiva como curativa. Re-

sulta lógico predecir que en un futuro no muy lejano, la información que actualmente proporcionan los laboratorios, al ser manejada estadísticamente por sistemas de informática en los mismos laboratorios, permitirá estimar la edad biológica de cada individuo en forma automática, confiable y económica, mejorando así la calidad de la atención médica alcanzando el ideal de otorgar al paciente el máximo beneficio, con el menor riesgo y al mejor costo.

Referencias

1. Terrés SAM. Medicina del Tercer Milenio. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 245-252.
2. Terrés SAM. Humanismo en el Tercer Milenio. *Rev Med IMSS* 2001; 38: 405-415.
3. Kurtzman J, Gordon P. En: *Homo Longevus. La Prolongación de la Vida Humana*. 3ª Edición. Lasser Press Mexicana SA. 1982: 22.
4. Terrés SAM. Impacto de la Patología Clínica y de la Biología Molecular en el Futuro de la Medicina. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 341-343.
5. Halberg F. Chronobiology. *ann Rev Physiology* 1969; 31: 675-725.
6. Tuitou Y. *Chronobiological approach of aging*: 1996; 44: 534-546.
7. Dean W. Biological Aging Measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
8. Terrés SAM. Influencia de la edad en los valores de referencia del antígeno específico de la próstata en población mexicana. *Rev Mex Pat Clin* 1998; 45: 85-95.
9. Terrés SAM, Alcántara GLE. Glicemia. Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Mex Pat Clin* 1999; 46: 133-143.
10. Terrés SAM, Martínez ME. Cronobiología: Niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37(5): 341-348.
11. Terrés SAM, Razo MD. Fórmula roja: Límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica. *Rev Med IMSS* 2000; 38(4): 313-321.
12. Terrés SAM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47(2): 119-120.
13. Terrés SAM. El Laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47(4): 202-218.
14. Terrés SAM. Lípidos: Aplicación de niveles de decisión clínica. Cronobiología en México. *Rev Med IMSS* 2001; 39(2): 97-104.
15. Terrés SAM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39(3): 199-206.