

## El envejecimiento, ¿puede retrasarse?

*Comunicación presentada en el Primer Congreso de Urología Oncológica e Intersociedades. XII Congreso de la AMELL. León, Gto. Junio 24-26, 2004.*

Es evidente que actualmente en los países en buen desarrollo económico cada vez se viven más años, se alarga la duración de la vida. La primera revolución en este sentido se produjo a principios del siglo XX, gracias a la disminución de la mortalidad infantil, al lograr curar muchas de las enfermedades infecciosas gracias a los antibióticos y evitarlas mediante las vacunaciones. En aquel periodo el objetivo podía ser definido como “lograr que mayor número de personas llegaran a la vejez”. En este momento vivimos una segunda revolución, con el objetivo de retrasar el envejecimiento, es decir, lograr que mayor número de viejos sean más viejos y, al mismo tiempo, más jóvenes en relación con su calidad de vida.

La expectativa de vida, es decir, el número de años que un individuo al nacer puede esperar llegar a vivir es actualmente en España de 75.3 años, por los varones, y de 82.5 años, por las mujeres; mientras que hace 100 años la expectativa de vida era sólo de 42 años. Las previsiones, según los estadísticos, señalan que los nacidos en la actualidad tendrán como expectativa de vida unos cien años.

Pero, ¿qué es envejecer? En forma simple podríamos definirlo como “hacerse viejo”. En inglés se distingue entre “aging” y “senescence”. *Aging* es sinónimo de envejecimiento acumulando años con buena salud, y *senescence* es envejecer con degradación, lo que en nuestro idioma podríamos definir como senectud. En forma simplista también podemos clasificar que hay tres modos de envejecer: a) envejecer con éxito, o sea sin pérdidas, b)

envejecer “normalmente” con lógicas pérdidas por la edad, y c) envejecer patológico, con enfermedad concomitante. En realidad, envejecer no es en sí mismo una enfermedad, es un proceso fisiológico, pero que en la mayor parte de los casos convierte a los adultos sanos en seres frágiles.

La actuación contra el envejecimiento o “medicina antiaging” es un nuevo enfoque de la medicina preventiva y es muy diferente del contenido de la Geriátrica. La Geriátrica es responsable del tratamiento de las patologías y deficiencias físicas o psíquicas de los mayores de 65 años. El objetivo de la medicina anti envejecimiento –una nueva especialidad– es retrasar la edad biológica de las arterias, de los huesos, de los músculos, de las glándulas endocrinas, del sistema nervioso y del sistema inmunitario a partir de los 40 a 45 años.

Los urólogos debemos ser especialistas en medicina anti envejecimiento, dado que cada vez vemos pacientes más jóvenes, gracias a los chequeos por el PSA, y por otra parte por el papel que en este momento se da a la prevención de la carcinogénesis; por lo que, sin duda, los consejos de cómo retrasar el envejecimiento pueden contribuir a vivir una vejez más saludable.

El envejecimiento empieza al nacer. Sin lugar a dudas existe un factor genético ligado al genoma, “es la herencia de la longevidad”. Hay familias en que los nonagenarios son más abundantes que en otras familias de la misma raza y sociedad. Pero además, se sabe actualmente que en relación con la esperanza de vida hay que tener en cuenta factores del “entorno”, que serán transmitidos a las siguientes generaciones. Es la llamada epigenética.

Un ejemplo que ha renovado el interés hacia la teoría de Lamarque (1744-1829), sobre la “herencia de las características adquiridas” ha sido el

registro de los nacimientos habidos durante la gran escasez de alimentos en Holanda en los años 1944-1945, en que nacieron niños con escaso peso. Se ha visto que al llegar a la edad adulta presentan con mayor prevalencia diabetes, obesidad, enfermedades coronarias, cáncer de mama, etc., y lo más sorprendente es que sus hijos, o sea los nietos de la generación del hambre, presentan los mismos problemas. Es la llamada “herencia epigenética”, explicando que el entorno influye en el genoma.

Y, ¿cómo retrasar el envejecimiento? Cuatro teorías son las que actualmente se citan como las principales a tener en cuenta, teóricas algunas y otras con fines prácticos.

1. Manipulaciones genéticas.
2. Investigación sobre telómeros y telomerasa.
3. Importancia de la restricción calórica alimenticia.
4. Prevención del daño oxidativo.

En esta exposición nos vamos a limitar a considerar el daño oxidativo o sea la acción de los radicales libres.

La teoría de los radicales libres (o teoría de Harman, 1954) considera que a nivel celular los micronutrientes son responsables de la producción de energía –precisa para todos los procesos biológicos– y de los radicales libres: moléculas con electrones no aparejados en su órbita externa y capaces de degradar los glúcidos, los lípidos, las proteínas, el mismo ADN, así como a las células, los tejidos y los órganos.

La vida de Denhan Harman es sumamente interesante. Inició sus estudios sobre radiación química en el laboratorio de la Compañía Shell, en 1940, completó su formación en Medicina Interna y en Química en la Universidad de Berkeley. A raíz de un artículo publicado en 1945 en el New York Times titulado “Tomorrow you may be younger”, se interesó en el estudio del envejecimiento; publicó en 1954 su artículo “Aging: a theory based on free radicals and radiation chemistry” en el Journal of Gerontology, artículo que fue considerado como la expresión de una teoría demasiado simple para explicar el complejo mecanismo del envejecimiento. Actualmente –a los 50 años de su publicación– la teoría de los radi-

cales libres en relación con el envejecimiento es universalmente aceptada.

En 1972, Harman, y luego, en 1980, Miquel, señalaron que 90% de los radicales libres se producen a nivel de las mitocondrias –el mismo lugar en que se produce el ATP como fuente de energía–. El número de mitocondrias varía según la célula entre 50 y 2,500, y en todo nuestro cuerpo se acepta que existen unos diez mil millones de mitocondrias que generan diariamente unos 40 kg de ATP.

Es a nivel de la membrana interna de las mitocondrias donde se produce una reacción o formación de una cadena de transporte de electrones, de tal forma que la molécula de oxígeno ( $O_2$ ) pasa a superóxido ( $O_2^-$ ) –radical libre–, que a su vez genera el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), y éste el radical hidroxilo ( $OH^-$ ), mientras que la membrana externa produce  $H_2O_2$ . El superóxido y el peróxido de hidrógeno proceden de la reducción del oxígeno de la respiración mediante la citocromo-oxidasa mitocondrial, formando parte de un proceso aeróbico fisiológico.

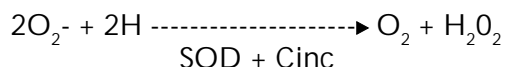
Así pues, los radicales libres son un producto natural del metabolismo aeróbico de la célula, siendo 2-3% del oxígeno consumido por la célula el que se convierte en radicales libres. Es a nivel de las mitocondrias donde se metaboliza más de 90% del oxígeno que consume el cuerpo humano. Del oxígeno que respiramos, 98% lo convierte la mitocondria en ATP y agua, siendo sólo 2% del oxígeno el que da lugar a la formación de los radicales libres.

Los radicales libres son un subproducto del metabolismo de los alimentos, de la respiración y del ejercicio físico; pero asimismo consecuencia de la contaminación industrial, del consumo de tabaco, de las radiaciones, del uso de pesticidas y aditivos alimentarios. Los radicales libres son un mecanismo defensivo, especialmente contra las infecciones bacterianas, pero también son elementos tóxicos: atacan las membranas celulares a nivel de su capa lipídica, alteran su fluidez y elasticidad, con más fácil ruptura de la misma. Son responsables del depósito de lipofucsina a nivel de la epidermis cutánea (manchas de la piel de los viejos), a nivel de las neuronas y en las células miocárdicas. Asimismo, actúan contra las proteí-

nas, las enzimas, el tejido conectivo y contra el mismo ADN.

Los radicales libres, en condiciones fisiológicas, son totalmente neutralizados por antioxidantes naturales. Los antioxidantes naturales son tres: la superóxido-dismutasa, la catalasa y la glutation-peroxidasa.

La superóxido-dismutasa (SOD) neutraliza los radicales superóxido ( $O_2^-$ ), convirtiéndolos en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$  o agua oxigenada), en presencia de cinc:

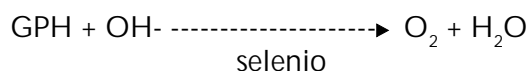


Se ha demostrado una estrecha relación entre los niveles de SOD y el índice de longevidad: la inserción de extracopias del gen SOD en la mosca de la fruta aumenta su expectativa de vida.

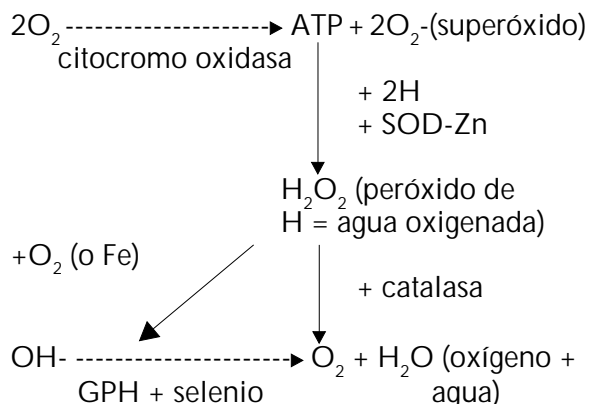
Las catalasas reducen el peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno molecular:



La glutation-peroxidasa (GPH) neutraliza el radical hidroxilo ( $OH^-$ ) –el más tóxico de los radicales libres– a oxígeno y agua, en presencia de selenio, actuando como protector de los lípidos de las membranas celulares.



La respiración celular se comprende –a modo de resumen– con la descripción de la reacción de Fenton:



Estas enzimas al actuar como antioxidantes retrasan, o evitan, el proceso de oxidación celular. El antioxidante al “chocar” con el radical libre le cede un electrón, y a su vez se oxida, transformándose en un radical libre más débil, no tóxico, produciéndose una reacción en cascada.

La energía producida se almacena en el ATP (adenosin-trifosfato), a nivel de las uniones trifosfato –como una batería cargada– y cuando el organismo precisa gastar energía el ATP pasa a ADP (adenosin-difosfato), semejante a una batería descargada. La mitocondria recarga el ADP y lo pasa nuevamente a ATP. El ejercicio físico da lugar a una mayor producción de ATP y de radicales libres, y es por ello que se aconseja tomar un zumo de naranja después del ejercicio físico, para suministrar una carga suplementaria de antioxidante.

Se denomina “estrés oxidativo” a la pérdida del equilibrio entre la producción de radicales libres y de antioxidantes, considerándolo responsable de:

- Envejecimiento: peroxidación de los ácidos grasos de las membranas celulares y daños en el ADN.
- Aterosclerosis: por peroxidación del LDL.
- Cáncer: por mutaciones del ADN.
- Cataratas: por modificación irreversible de proteínas del cristalino.
- Cuadros inflamatorios crónicos: artrosis, artritis reumatoide.

Y un gran número de patologías asociadas:

- Piel: cáncer, psoriasis.
- Cerebro: shock, Parkinson, Alzheimer.
- Digestivo: pancreatitis, úlceras, enfermedad de Chron.
- Anemia.
- HIV, diabetes.
- Riñón: IRC.
- Pulmón: asma, SDRA.
- Corazón: infarto, trombosis, cardiopatías.

Lo ideal sería averiguar por “chequeo” el estado de oxidación (estado redox) de cada individuo, determinando su nivel de producción de

radicales libres y su nivel de producción de antioxidantes, con lo que seríamos capaces de establecer la dieta más adecuada, modificar hábitos de vida, y dar los consejos más adecuados sobre el empleo de complementos antioxidantes, es decir, cumplir con los requisitos fundamentales de la medicina anti-envejecimiento.

Uno de los tests más simples de estudio del estado redox es el denominado oxitest, en orina, y mediante un método colorimétrico. Mide los aldehídos resultantes del metabolismo de los radicales libres. Otros métodos más complejos analizan el estado de oxidación celular a nivel de sangre o plasma.

Las mitocondrias, aunque son la principal fuente de producción de radicales libres, no son la única. También los peroxisomas (organelos del citosol) generan  $H_2O_2$ . Asimismo, los leucocitos polinucleares cuando se activan por diversas proteínas, como el complemento o las interleukinas, y en presencia del ion Fe, dan lugar al radical hidroxilo (OH $\cdot$ ), lo que particularmente ocurre en los procesos inflamatorios. Por último, la enzima xantina-deshidrogenasa de los endotelios es otra fuente de radicales libres, generalmente de superóxido (O $_2\cdot^-$ ).

La toxicidad de los radicales libres se debe a que su acción, la función específica de las proteínas, de los aminoácidos y del ADN.

1. La oxidación de los lípidos a nivel de la membrana celular da lugar a una alteración de su permeabilidad, con edema y muerte celular. A nivel del LDL –su oxidación– es responsable de la génesis de la placa ateromatosa. Este proceso de peroxidación lipídica determina la producción de un aldehído –el malondialdehído (MDA)–, que es el que se determina en orina (oxitest) o en plasma.
2. La oxidación de los aminoácidos da lugar a la fragmentación de la proteína a la que ataca, impidiendo su función.
3. La oxidación del ADN produce daño a nivel de los ácidos nucleicos, modificando sus bases, dando lugar a mutaciones a nivel de los oncogenes y/o a nivel de los genes supresores. En la carcinogénesis tiene gran importancia la acción directa de los radicales libres, especial-

mente el radical hidroxilo, sobre el ADN, siendo esta fase considerada como la etapa inicial de la carcinogénesis, seguida de la segunda fase, con la exposición a los carcinógenos. En el ADN lesionado por mecanismos oxidativos se produce la unión de un grupo metilo a su estructura, siendo este hecho responsable de una mutación genética, y por tanto puede ser considerado este hecho como el origen de la carcinogénesis.

La quimiopreención del cáncer ha alcanzado gran desarrollo, especialmente en relación con el cáncer de la próstata, tanto por su alta prevalencia como por su larga latencia y significativa morbilidad y mortalidad. El estudio del efecto de los radicales libres y el uso de antioxidantes es el principal objetivo de la “Chemoprevention Branch of the Division of Cancer Prevention at the National Cancer Institute” de Estados Unidos. Uno de los estudios de mayor relevancia es el denominado SELECT (Selenium and Vitamin E Chemoprevention Trial) del NCI, iniciado en el año 2002, con resultados que serán valorables en el 2013, cuando se espera poder analizar los resultados en 32,400 hombres de 55 años de edad, con tacto rectal y PSA normales, en relación con la aparición de cáncer de próstata con dietas suplementadas con alfa-tocoferol, selenio, ambos productos, o placebo, por un periodo de estudio mínimo de siete años y máximo de doce.

La medicina anti-envejecimiento no ha conseguido crear un “elixir de juventud”, pero sí establecer dietas –como la dieta mediterránea–, hábitos de vida y complementos antioxidantes que por un lado lleven a la producción de la menor cantidad posible de radicales libres y por otra parte logren un aporte suplementario de antioxidantes.

La dieta mediterránea, rica en frutas y verduras, con aceite de oliva virgen, nueces, tomates y vino, constituyen una rica fuente de antioxidantes. Las nueces contienen ácido alfa-linoleico, ácido graso omega tres, l-arginina y gamma-tocoferol. Las nueces contribuyen a restaurar la función endotelial, tienen efectos cardioprotectores, reducen el colesterol total y especialmente el LDL, restituyen la elasticidad a las arterias

rígidas y aumentan su flujo. Se puede decir que las nueces tienen un efecto similar a un medicamento, formando parte de los productos llamados “nutricéuticos”.

Como antioxidantes tienen, asimismo, un importante papel la vitamina E, el selenio, el licopeno, la vitamina C, el betacaroteno, la soja, la ubiquinona o vitamina Q, etc.

La vitamina E natural o alfa-tocoferol es liposoluble, y actúa protegiendo los lípidos de las membranas de las neuronas, de los músculos, de los vasos sanguíneos. Se encuentra en el maíz, las nueces, las aceitunas, los vegetales de hoja verde, los aceites vegetales y el germen de trigo. El selenio facilita la absorción de la vitamina E, por lo que deben asociarse. El selenio protege a las células frente al radical superóxido. Se considera que su déficit se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata, el cual, a su vez, disminuye los niveles sanguíneos de selenio, por lo que se debe administrar no sólo como elemento preventivo de dicho cáncer, sino, asimismo, al paciente con cáncer de próstata, dado que estos pacientes, incluso con dieta adecuada, pueden presentar bajos niveles de selenio.

El licopeno –importante antioxidante de la familia de los caratenoides– existente en gran cantidad en los tomates, se considera que tiene efecto protector frente al cáncer de la próstata. El betacaroteno –retinol– precursor de la vitamina A protege a los neutrófilos frente los radicales libres producidos en la reacción inflamatoria, sin alterar su capacidad destructora bacteriana.

La vitamina C, hidrosoluble, actúa como un potente antioxidante frente a los lípidos proteicos y regenera los radicales oxidados de la vitamina E, cediéndoles un electrón para devolverla a la forma antioxidante.

Tal como anteriormente hemos descrito, el proceso de oxidación y su neutralización por los antioxidantes se produce mediante una reacción en cadena, con robo o trasvase de electrones de un antioxidante a otro. Y así, la glutatio-peroxidasa, al actuar sobre el radical hidroxilo, se oxida, regenerándose gracias a la glucosa. La vitamina E al neutralizar dicho radical hidroxilo se transforma en un antioxidante menos potente, regenerándose gracias a la vitamina C, que a su vez es

regenerada por el ácido lipoico, y éste por la glucosa.

Frente a los indudables beneficios de los antioxidantes cabe también considerar que un exceso de los mismos puede ser perjudicial. En efecto, a niveles altos, el selenio, la vitamina A y el hierro son tóxicos, por lo que únicamente se deberían dar antioxidantes cuando se demostrara su déficit mediante el estudio del perfil redox y el perfil antioxidante en forma individual.

El problema de la posible toxicidad disminuye cuando estos antioxidantes se administran a personas de edad avanzada, en los que –con toda seguridad– existe un cierto grado de “mala nutrición”, con déficit proteico, déficit calórico y déficit de minerales y vitaminas, junto con una posible alteración hidroelectrolítica.

Al ser preguntado el Dr. Harman –el descubridor de los radicales libres– sobre qué suplementos toma personalmente, indicó: 200 mg diarios de vitamina E, 10 mg en cada comida de coenzima Q10 (ubiquinona); dos veces al día 20 mg de selenio y una tableta diaria de un multivitamínico.

Y, para terminar con esta presentación, permítanme algunas reflexiones:

1. “Todo depende de ti: el nivel de envejecimiento es una responsabilidad personal, que debe asumirse a partir de los 45 años”.
2. Existe el peligro de que al conseguir alargar la vida creamos otro Tithonus. En la mitología griega se describe que la diosa Aurora –inmortal– solicita de su padre Zeus que haga inmortal a su esposo, Tithonus. Zeus accede, le concede la inmortalidad, pero sin otorgarle la “eterna juventud”, con lo que al envejecer, su esposa –la diosa– lo convierte en saltamontes, hoy en día símbolo de la inmortalidad en la cultura china.
3. En el futuro la enfermedad desaparecerá. La muerte será el fin fisiológico del envejecimiento. El último periodo de la vida será de buena salud.
4. Nunca se es demasiado viejo para ser más joven. Vivir es la gran fiesta de la vida –si se saben aceptar las limitaciones que la edad impone (capacidad de adaptación).
5. “Vivir plenamente” hasta que llegue el momento. Hay que aprender a envejecer.

6. Agustí Altisent, monje del monasterio de Poblet, publicó en 1994: “las rodillas se me empiezan a doblar, pierdo la memoria, tengo menos facultades... me estoy muriendo a plazos. Qué afortunados son los que mueren al contado”.

Y, como hemos visto al principio de esta presentación: recordemos que el envejecer empieza

al nacer, y que lo que es seguro es que ahora, al final de esta conferencia, todos seremos más viejos que cuando la empecé.

Dr. F. J. Solé Balcells