

IGNACIO CHÁVEZ RIVERA*

CONSIDERACIONES BIOQUÍMICAS, ANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS ACERCA DE LA SENECTUD Y EN PARTICULAR LAS RELACIONADAS CON EL SISTEMA CARDIORRESPIRATORIO

CONCEPTO DE SENECTUD.

UN ORGANISMO VIVIENTE es un sistema químico mutable, productor y utilizador de energía, capaz de reproducirse y que a través del tiempo necesariamente sufre modificaciones biológicas, estructurales y funcionales, deletéreas que constituyen la senectud y en última instancia lo conducen a la muerte.

Las modificaciones que se consideren determinantes del envejecimiento biológico deben satisfacer los siguientes requisitos:

- 1) Ser de carácter "universal", inexorables, obligadas a todo organismo viviente de cualquier especie.
- 2) Generarse en el organismo viviente en forma "intrínseca" y no ser consecutivas a factores ambientales que sean modificables.
- 3) Desarrollarse en forma de un "proceso gradual", a lo largo del tiempo.
- 4) Consistir en un "deterioro biológico", que se traduzca en aumento de la vulnerabilidad, reflejada a su vez en aumento de la morbilidad y que necesariamente remata en la muerte.

De estos factores sólo el segundo se presta a debate, dado que el mecanismo de producción de la senectud no está aclarado (Strehler).

Así, en la senectud el porcentaje de supervivencia disminuye de acuerdo con la edad, en forma similar al aumento del índice de mortalidad. Si en una gráfica se coloca en la horizontal la edad en años y en la vertical el % de supervivencia y el

* Se agradece la autorización de la Academia Nacional de Medicina al permitir la reproducción de la parte de este tema que aparece en su monografía "Actualidades Médicas y Quirúrgicas 1973".

Jefe de la División de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología.

Miembro numerario de la Academia Nacional de Medicina.

de mortalidad, ambas curvas, no lineales sino exponenciales, en un momento dado se cruzan, la supervivencia al disminuir a mayor edad y la mortalidad al aumentar con la misma.

Por otra parte, una gráfica que correlacione la edad en la horizontal y el % de capacidad funcional orgánica en la vertical, mostrará la declinación de ésta en correlación lineal con la edad avanzada. Esto se ha demostrado al menos para la velocidad de conducción neural, el metabolismo basal, la cantidad de agua celular, el índice cardíaco, la filtración glomerular, la capacidad vital, la ventilación voluntaria máxima y el flujo sanguíneo renal.

En la senectud se encuentran *modificaciones* fisicoquímicas, estructurales y funcionales, demostrables tanto a nivel subcelular como celular y tisular, de los órganos y sistemas y del individuo en conjunto.

A la luz de los conocimientos actuales y aunque es tema complejo propicio al debate, en la senectud parece haber: 1) en lo *anatómico*, una alteración mesenquimatosa de la colágena con daño celular consecutivo; serán alteraciones cualitativas y cuantitativas de las proteínas y de éstas, particularmente la forma fibrilar que es la colágena; 2) en lo *bioquímico*, alteraciones moleculares con desorden en la polimerización y en la solubilidad de las cadenas peptídicas de la colágena; secundariamente, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas; 3) en lo *fisiológico*, disminución de la reserva funcional o vital en células, órganos, aparatos y sistemas, lo que, enfatizamos, conduce inexorablemente hacia la muerte del organismo viviente.

PROCESOS QUE DETERMINAN LA SENECTUD

En principio se desconocen y de ningún modo nos sentimos capacitados para su análisis, que es nada menos que el de generación y mutación de la vida y el de producción de la muerte.

En forma muy simplista expresaremos un concepto general, partiendo del hecho de que se ha demostrado un trastorno del metabolismo proteico. Cabe desde luego preguntarse si tal trastorno es *causa* de la senectud o simple *consecuencia*.

Es posible que el proceso se inicie, desde el punto de vista *bioquímico* e *histoquímico* como una alteración del ácido desoxirribonucleico (DNA en inglés o ADN en español), presente en los núcleos

de toda célula y elemento vital por excelencia, dado que de ahí parte el código con información indispensable, entre otras cosas para la regeneración (proteogénesis) y para la reproducción celular (capacidad de transmisión genética). Su trastorno, el de su mensajero (RNA ó ARN), o el de pasos sucesivos, habría que suponerlo modificando en tal forma el medio que explicara adecuadamente el hecho de cómo las macromoléculas que van en cadenas complejas formando las proteínas fibrilares, sufren despolimerización, pérdida de su patrón helicoidal, desorden, alteración en su solubilidad y en sus cadenas, aumento de uniones cruzadas ("crosslinks") con ésteres provenientes de mucopolisacáridos.

Desde el punto de vista *bioquímico funcional* habría una disfunción a nivel celular y extracelular con alteración cuantitativa y cualitativa de la fibra colágena: aumentaría su cantidad y se modificaría su calidad. Así, a mayor edad, mayor dureza de la fibra (aumento de tensión y disminución de relajación), con merma en la elasticidad y con compromiso celular de vecindad. La consecuencia de esta fibrosis sería atrofia y aun necrosis de la célula. Esto ocurriría al micronivel subcelular, después al celular, para generalizarse al macronivel de tejidos, órganos y en general al individuo todo. Este proceso es especialmente notorio en la piel, el músculo esquelético, los huesos, las articulaciones, los vasos y el corazón; ello explica la disminución progresiva en la reserva vital y funcional en los diversos órganos (ver la *figura 1*).

Conviene enfatizar algunos de los conocimientos de base, indispensables para la comprensión del tema, antes de señalar las alteraciones que sufre el aparato circulatorio.

LA CÉLULA Y EL DNA.

Los elementos morfológicos fundamentales de una célula son: a) el *núcleo*, matriz de los cromosomas y consecuentemente del DNA; b) el *citoplasma* o medio interno intracelular con los ribosomas indispensables para la síntesis proteica, agua, electrolitos, lisosomas (enzimas hidrolíticas), etcétera; c) las *mitocondrias*, organoides donde ocurre el ciclo tricarboxílico común (Krebs), la respiración celular y la fosforilización oxidativa, con gran producción de cuerpos trifosforados de alta energía (ATP: trifosfato de adenosina); d) el *retículo endoplásmico* com-

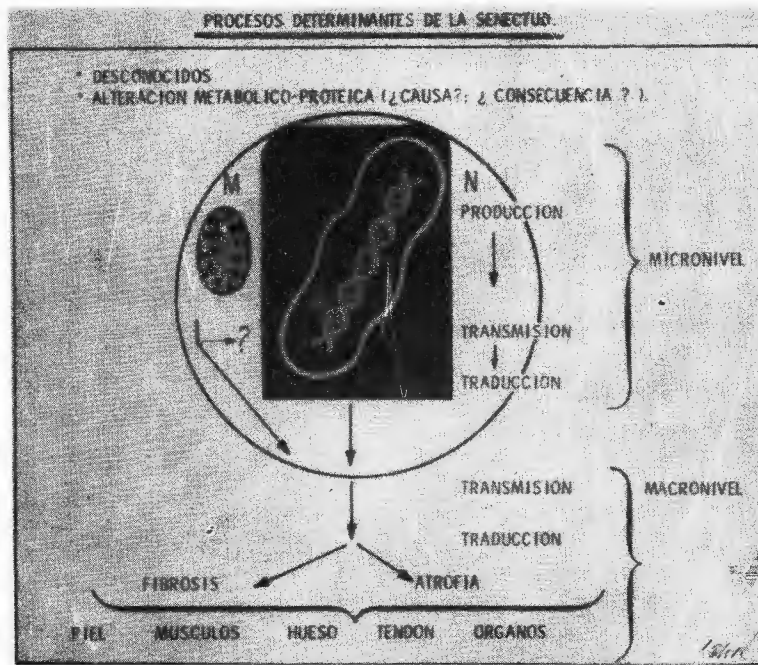


Fig. 1

partimento vesicular y cavitario, formador de proteínas para exportación y acumulador de los iones de calcio. En las células musculares éste se llama el "retículo sarcotubular". En ellas existe el "sarcómero", o unidad contráctil formada por miofilamentos constituidos por actina, miosina y tropomiosina; e) finalmente, la *membrana celular*, que mantiene la integridad del medio interno intracelular. Ver la figura 2).

El DNA intranuclear de cualquier célula vegetal o animal contiene la *información vital* de los genes. Estructuralmente las bases *nitrogenadas* *adenina* (A) y *timina* (T) van en pareja así, como la *guanina* (G) con *citosina* (C). Se unen como los peldaños de una escalera en donde los largueros de ésta son moléculas de un azúcar, la desorribosa unida a un grupo fosfato. Estas muy largas cadenas de nucleótidos se tuercen como sacacorchos y dos se unen entre sí en forma helicoidal, constituyendo el DNA. Este, gracias a un mensajero (RNA o ácido ribonucleico), aporta la información que especifica el ordenamiento de los aminoácidos en los sitios de síntesis: el citoplasma y los ribosomas. Cualquier organismo necesita manejar una cantidad colosal de información para mantenerse operante. Gra-

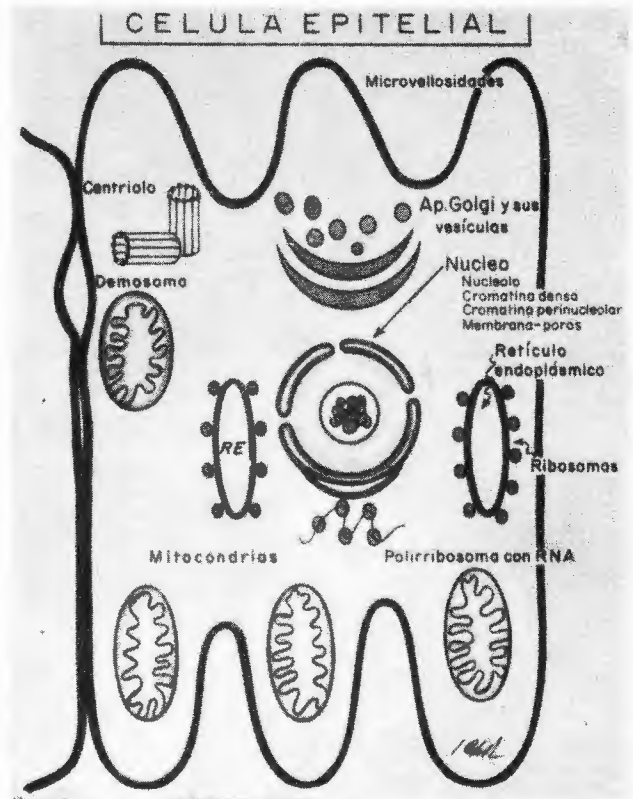


Fig. 2

cias a ella sostiene un funcionamiento adecuado, o sea que es indispensable para la vida. Un ser que produce, transmite y traduce la información se mantendrá vivo, el que es capaz de transmitirla a sus descendientes tendrá una progenie variable. Los que van deteriorando su información envejecen. Los incapaces de producir, transmitir o traducir la información (nivel crítico) mueren en ese momento (modificado de Gutiérrez Vázquez).

En las figuras 3 y 4, tomadas del libro "Biología" de Gutiérrez Vázquez, Barrera, Gómez-Pompa y Russek, se presentan los caracteres señalados para el DNA. En la figura 5 puede verse una repre-

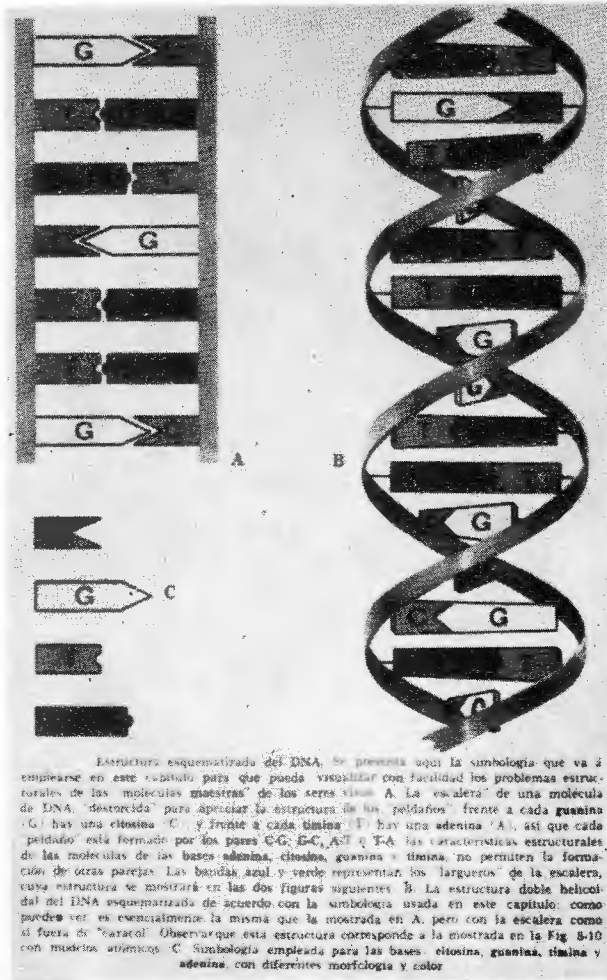


Fig. 3

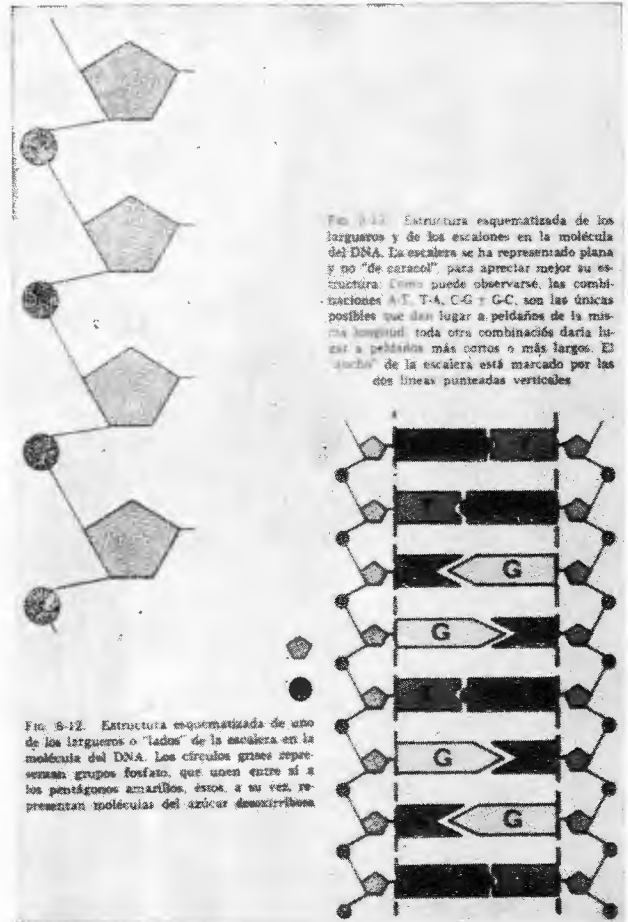


Fig. 4

presentación tridimensional del mismo, fotografiado de un modelo a escala.

EL SARCÓMERO O UNIDAD CONTRÁCTIL.

Si se toma una pequeña porción de músculo estriado para ser analizado en microscopio de luz o electrónico se ve que éste consta de *fibras* musculares dentro de las cuales hay *miofibrillas*; dentro de ellas hay *miofilamentos* proteicos y finalmente ahí se identifica el "sarcómero" (ver figura 6, tomada de Gutiérrez Vázquez). Este es la unidad contráctil, limitada entre dos líneas Z y está constituida por proteínas filamentosas, unas gruesas, de miosina y otras delgadas, de actina, intercaladas entre las pri-

meras. La energía química liberada por el ATP desencadena una migración de iones calcio del retículo sarcoplásmico o sarcotubular hacia los miofilamentos del sarcómero, provocándose así la contracción de éstos, con lo que las actinas se aproximan entre sí. La glucosa que ingresó al citoplasma sufre ahí el proceso de glicolisis, para el cual no se requiere oxígeno y constituye el ciclo de Embden-Meyerhoff, que remata en la formación de piruvato. Este ingresa a la mitocondria siempre que exista oxígeno, de donde proviene la gran producción de ATP en el ciclo de Krebs. La energía química de parte de las moléculas de ATP es convertida en energía mecánica durante la contracción muscular. Otra parte se utiliza en proteogénesis y en conservación del correcto equilibrio iónico intra y extracelular (potencial de acción transmembrana), de lo que dependen fundamentalmente la despolarización y la repolarización eléctricas.

LAS PROTEÍNAS.

Las proteínas son elemento *vital* desde el punto de vista estructural y funcional. Baste decir que a través del DNA intranuclear y de su mensajero, el RNA, aportan la información indispensable para especificar el ordenamiento de los aminoácidos de una proteína en el sitio de su síntesis, que es el citoplasma a nivel de los ribosomas y el retículo endoplásmico. Así, mantienen y regeneran constantemente la vida celular y la del individuo en última instancia, dentro del proceso de la homeostasis. Por otra parte, transmiten la información genética indispensable para la *reproducción*.

Las proteínas son, pues, almacén y punto de partida de esta información vital y la incapacidad de producirla, transmitirla o traducirla, significa la *muerte*. Baste igualmente recordar que cada una de las miles de reacciones químicas de un organismo viviente dependen de las *enzimas* y todas las enzimas son proteínas así como lo son los *anticuerpos*. Por otra parte muchas de las *hormonas*, son proteínas y cientos de sustancias, aunque no proteicas, son sintetizadas a partir de aminoácidos, entre ellas múltiples sustancias *vasoactivas*. Por ello importa recordar su anatomía química.

TIPOS GENERALES DE PROTEÍNAS. LA COLÁGENA.

El cuerpo humano tiene una importante cantidad de *agua*, 45 a 60% del peso corporal. De la porción *sólida* el 70% son *proteínas*. De estas, la mayoría tienen forma *globular* (60%) y el 40% son *fibrilares*.

Las proteínas, directa o indirectamente realizan las funciones básicas de todo ser viviente y cada función depende de que la proteína correspondiente tenga la secuencia correcta de sus unidades estructurales que son los *aminoácidos*. Estos son ácidos orgánicos formados por carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno (de ahí su antigua denominación de cuerpos cuaternarios) aunque sabemos que tienen además azufre y otros elementos. Cada aminoácido tiene: a) un grupo ácido (-COOH o carboxilo) y b) un radical nitrógeno interconectado (-NH₂). El aminoácido más sencillo tiene 10 átomos, pero en general suelen estar constituidos por decenas de ellas. El organismo sintetiza 13 aminoácidos que por eso son llamados "*no esenciales*", en contraposición a los 10 "*esenciales*", aquellos que no pueden ser sintetizados en forma suficiente en el cuerpo humano. Los 13 "*no esenciales*" son la glicina, prolina, hidroxiprolina, alanina, serina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, hidroxilisina, cistina, tirosina, diiodotirosina y tiroxina. Los 10 "*esenciales*" son la metionina, treonina, lisina, arginina, valina, fenilalanina, leucina, triptofano, isoleucina e histidina.

Las proteínas están formadas por *cadena*s polipéptidas, cada una constituida por cientos de aminoácidos unidos entre sí. La más pequeña tiene 50 a 100 aminoácidos. En estas *cadena*s importa, desde el punto de vista funcional, el número de aminoácidos que la forman, el número de veces que estos aparecen en la *cadena* y el lugar preciso que ocupan, o sea, la secuencia de su presentación. La estructura "*primaria*" de una proteína está dada por la diferente secuencia lineal de los aminoácidos en una *cadena*. Cuando ésta es demasiado larga, se ondule en forma de resorte, sacacorchos o hélice, hecho que constituye su estructura "*secundaria*". Cuando el plegamiento es tan acentuado que forma ovillos se establece la estructura "*terciaria*" de una proteína.

La diferente composición de aminoácidos de cada tipo de proteína es identificable por *electrofore-*

sis, que mide su velocidad de migración. Una proteína tiene cargas positivas y negativas ya que además de las cadenas peptídicas hay radicales libres ácidos y básicos, unidos a los aminoácidos. Con el pH común del organismo casi todas las proteínas muestran negatividad; si en una solución que la contenga se colocan dos electrodos y se pasa corriente eléctrica éstas migrarán al ánodo de acuerdo con su diferente velocidad y difusibilidad. La albúmina es la más rápida, seguida por la globulina alfa.

Existen diferentes tipos de proteínas. Estas pueden agruparse en: 1) globulares; 2) fibrilares; 3) amorfas, gelificadas, ("substancia fundamental").

Las globulares son las más abundantes y de ellas destacan: 1) las albúminas, proteínas simples,

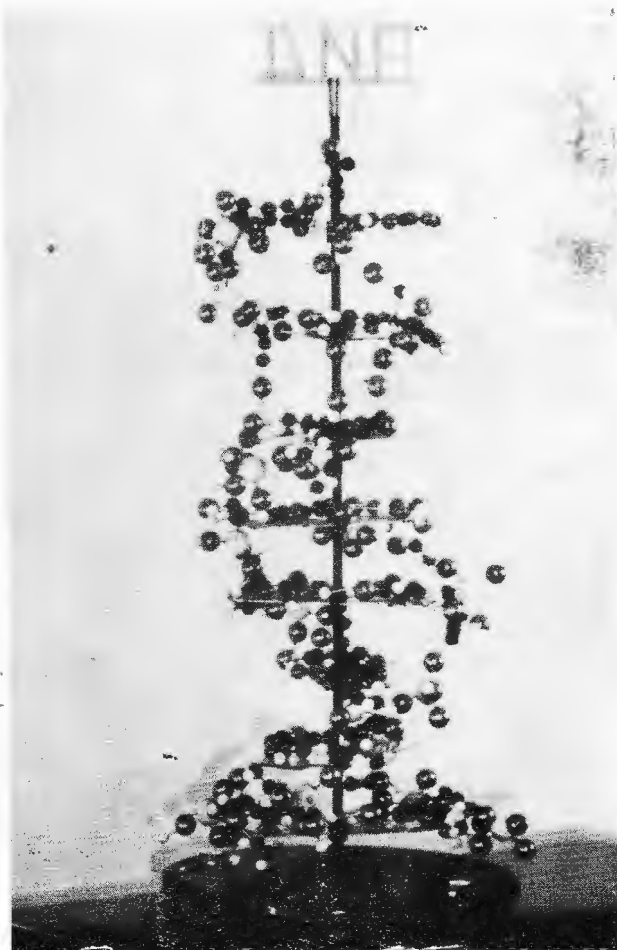


Fig. 5

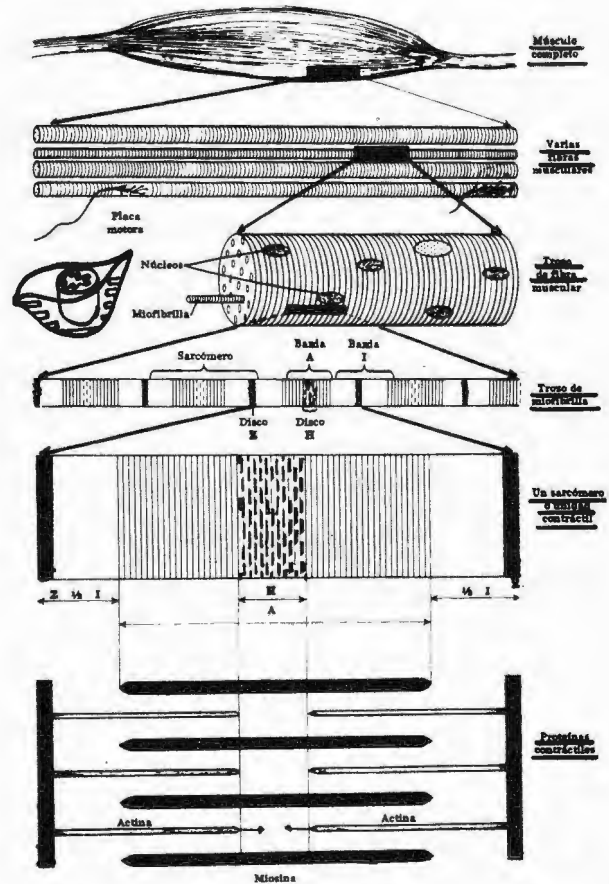


Fig. 6

de pequeño peso molecular solubles en agua. Son las proteínas principales del plasma, responsables de la presión coloidosmótica que defiende de fuga del líquido vascular al intersticio; 2) las globulinas, que son proteínas simples, solubles en soluciones salinas y muy poco en agua. Son también intravasculares e intracelulares y tienen funciones enzimáticas y de inmunidad. De hecho, la mayoría de las enzimas son productos conjugados de las globulinas; 3) las histonas, que están principalmente unidas a ácidos nucleicos para formar nucleoproteínas; 4) las nucleoproteínas, que son combinación de proteínas simples y ácido nucleico, situadas en el núcleo. Las nucleoproteínas de desoxirribosa son, como hemos visto, los constituyentes principales de los genes, y las de ribosa (mensajero) hacen papel en-

zimático indispensable en el citoplasma para la síntesis proteica; 5) las mucoproteínas son proteínas conjugadas con grandes cantidades de polisacáridos complejos. Una de las más importantes está en el moco del aparato respiratorio, digestivo, etcétera; 6) las glicoproteínas son asociaciones con carbohidratos; 7) las lipoproteínas lo son con lípidos; 8) las cromoproteínas están en la hemoglobina y citocromos; 9) las fosfoproteínas contienen fósforo; 10) las metalproteínas van asociadas a magnesio, cobre, hierro, zinc, etcétera.

Aparte de éstas, existen las proteínas *fibrilares*. Enfatizamos que de la porción sólida del peso corporal, el 70% son proteínas y que de éstas el 60% son globulares, siendo el resto "*fibrilares*" o "escleroproteínas". Hay aparte proteínas *amorfas*, semisólidas, gelificadas que embeben y lubrican el espacio inter e intracelular y que están constituidas por mucopolisacáridos. Son la llamada "substancia fundamental" (o "ground substance"). Las proteínas fibrilares típicas son de tres tipos: 1) de *elastina*, importantes en piel y vasos, poseedoras de características de elasticidad bien definidas; 2) de *reticulina*, que son fibras de *colágena*. Estas últimas, tan dañadas en la senectud, son proteínas macromoleculares constituidas por centenares de aminoácidos ("polímeros"), en forma de tres hileras enroscadas helio-

coidalmente. Forman así fibras duras, poco alargables, grandemente sinuosas, escasamente ramificadas, rara vez anastomosadas. *Químicamente* una tercera parte de los aminoácidos que forman la colágena son prolina e hidroxiprolina y la parte restante es glicina (estos tres aminoácidos son formados en el organismo). Son teñibles en rojo por fucsina, insolubles en agua, no digeribles por la tripsina, muy resistentes a la ruptura química, y forman gelatina al hervir la solución. Su velocidad de recambio (síntesis-catabolismo gracias a la glicolisis aeróbica y anaeróbica) es particularmente lenta ("turnover rate"). Su *función* es de soporte mecánico (vasos, huesos, tendón, cartílago, piel), de protección al trauma y de proliferación anabólica en el proceso de la cicatrización (ver la *figura 7*). La colágena es capaz de sufrir degeneración o diferenciación patológica con alteraciones cuanti y cualitativas. Su trastorno es además muy importante en la senectud, tal como hemos dicho y como detallaremos adelante. Por microscopía electrónica se ha demostrado cómo estas fibras pierden su estructura cristalina y ordenada, se hacen transparentes; sus cadenas péptidas pierden el patrón helicoidal y se vuelven amorfas. Funcionalmente se hacen más rígidas a medida que avanza la edad.

TEJIDO CONECTIVO		
FIBRILAR	GLOBULAR	AMORFO
TIPOS elastina * reticulina * colágena	* albúmina * globulina * fibrinógeno * nucleoprot. * mucoprot.	* glicó * lípo * cromo * fosfo * metalo
CARACTERES * Prot. macromoleculares, polimerizadas; cadenas peptídicas. * Fibras duras, poco elongables, escasamente ramificadas, raramente anastomosadas. * Prolina + hidroxil (2-glicina II). * Teñibles, insolubles, gelatinizables al calor. * Lenta capacidad recambio.	* Múltiples	* Gel amorfo
FUNCION * Soporte * Protección * Reparación	* Múltiple	* Lubricación

Fig. 7

METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS.

Diariamente, en forma constante, ocurre anabolismo y catabolismo de las proteínas. Sabemos que hay una desproteinización diaria obligatoria de 30 gramos. mediante transaminación y deaminación oxidativa, por lo que una dieta suficiente debe superar a esta cifra o contenerla al menos. Para la adecuada síntesis proteica deben existir todos los aminoácidos.

Estos ingresan mediante la alimentación (ingestión exógena), o se producen dentro del organismo, pudiendo haber liberación de los acumulados. De esta lucha entre los factores exógenos (ingestión-absorción) y los endógenos (producción-liberación-destrucción) dependerán los niveles adecuados de proteínas dentro del organismo humano. Los aminoácidos absorbidos, cuya acumulación sanguínea es escasa (aniones, 2 m Eq/lit), ingresan a la célula mediante transporte activo, donde van a sufrir el proceso de proteólisis pasando al ciclo metabólico común mitocondrial (Krebs) generador de ATP. Gracias a esto mismo, ocurrirá la proteogénesis indispensable para la regeneración célula-tisular-orgánica iniciada desde el citoplasma y el retículo endoplásmico, formador este último de proteínas de exportación. La

capacidad de almacenamiento proteico tiene un límite, pasado el cual ocurre degradación con generación de energía. Frente a un aumentado requerimiento sanguíneo, los aminoácidos difunden fuera de las células y son transportados y utilizados. En condiciones normales, la pérdida de aminoácidos por la orina es inexistente.

El hígado y el sistema retículoendotelial son particularmente importantes en la degradación y utilización de las proteínas (proteólisis) y en la producción-almacenamiento de las mismas (proteogénesis), con liberación ulterior. La catabolisis proteica, muy activa en el hígado, se hace mediante: a) transaminación del grupo aminado a alguna substancia receptora; b) deaminación oxidativa, catalizada por la aminoxidasa. El producto final es un ácido cetónico y amoníaco. El ácido cetónico produce energía y el amoníaco se convierte en urea. La deaminación excesiva ocurre en procesos febriles, destructivos, neoplásicos, etcétera.

En el anabolismo proteico juegan papel importante la hormona del crecimiento, la testosterona, los estrógenos, la insulina, los corticosteroides (17 K), la metandrostenolona y otros derivados sintéticos. En el catabolismo participan los glucocorticoides, la hormona tiroidea y la progesterona (ver la figura 8).

Para el tema concreto de la senectud recordar que el trastorno metabólico proteico es el fundamental (y de éste el de las formas fibrilares, particularmente la colágena), seguido por el del metabolismo de los lípidos.

Con este recordatorio somero como base, pasaremos a referirnos de nuevo a la senectud y a sus cambios anatómo-funcionales.

SENECTUD Y APARATO CIRCULATORIO.

SENECTUD Y CAMBIOS ESTRUCTURALES ORGÁNICOS.

Existen sistemas biológicos: 1) que no envejecen, como algunas bacterias o protozoarios; 2) que no lo manifiestan, como algunos metazoarios; 3) que lo sufren, manifiestan y llegan por ello a la muerte, como es el caso de la gran mayoría de los organismos vivientes, vegetales o animales.

En el organismo humano puede decirse en forma sintética que estos cambios son: 1) *colageniza-*

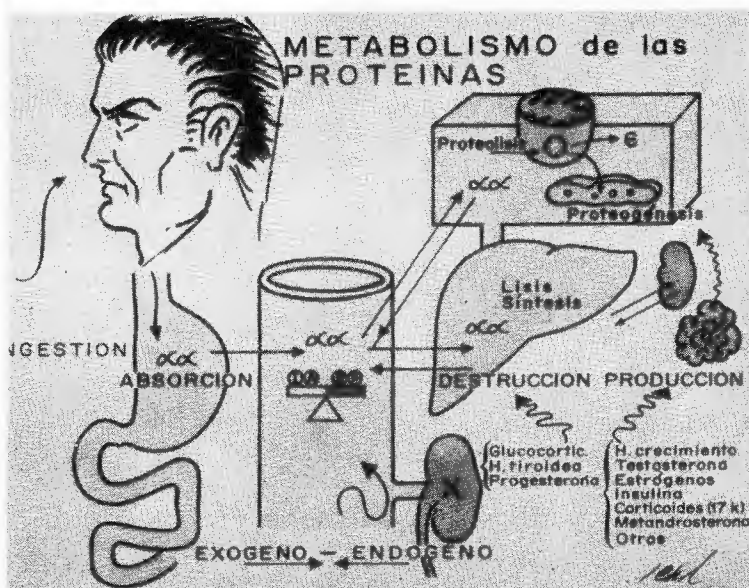


Fig. 8

ción (o "desnaturalización" de la colágena) y 2) alteraciones deletéreas a nivel celulo-tisular.

En el anciano es demostrable la alteración fibrilar de la colágena, hecha de aumento en su cantidad y de modificación en su calidad. Muy en segundo término las proteínas fibrilares de elastina y reticulina muestran alteración y disminución. La matriz coloidal amorfa y el medio interno acuoso y electrolítico no parecen sufrir cambios significativos.

Hay múltiples evidencias a este respecto. Una observación de tipo general es la de cómo la carne comestibles de animal viejo es dura y fibrosa. Por otra parte, es muy clara la alteración que sufre la piel del viejo al hacerse fibrosa e inelástica, rugosa y mal hidratada. Experimentos con rigorismo científico como los de Verzar, Kirk, etc., demuestran que a mayor edad la fibra colágena es más dura, con aumentada tensión y resistencia frente a fuerzas deformantes. En el viejo la producción-destrucción de la colágena es particularmente lenta. Verzar ha demostrado las alteraciones tensionales de estas fibras mediante pruebas químicas o mecánicas, las que incluso ha propuesto como de utilidad para determinar la edad biológica de la piel de animales y el hombre, considerando qué edad biológica y cronológica no mantienen paralelismo estrecho. Ha utilizado fibras de tendón de la cola de la rata, joven y vieja. Con el "método de contracción isotónica" ha mostrado cómo el estímulo por calor induce la contracción de la fibra, expresión de tensión liberada frente al estímulo térmico y cómo, para restringir dicha contrac-

ción, se requiere mayor peso entre mayor es la edad del tendón del animal. Con el "método de contracción isométrica" aplica un estímulo químico y demuestra que hay una correlación lineal entre la edad y la tensión de la fibra: a mayor edad aumenta paralelamente la tensión. Estos métodos miden, pues, el grado de tensión que ofrece la fibra colágena al restiramiento o a la relajación de acuerdo con la edad y demuestran las diferencias en la fuerza a la cual se contraen y se relajan. Mediante la "prueba química de la hidroxiprolina" mide la cantidad de material liberado por el tendón joven y el viejo durante el proceso de contracción-relajación. Demuestra que los tendones de ratas jóvenes liberan más material, particularmente hidroxiprolina, que los viejos, material que es menos soluble durante la contracción inducida. Avanza al señalar cómo las fibras colágenas se mantienen elásticas, extendidas gracias a los entrecruzamientos ("crosslinking"), mediante uniones o puentes de hidrógeno y supone que la mayor tensión de la fibra vieja sea resultado del aumento en el número (¿y alteraciones en la calidad?) de dichas uniones.

Finalmente, la microscopía electrónica muestra la pérdida de la estructura cristalina ordenada de la fibra (despolimerización), haciéndose vidriosa y transparente, dado que sus cadenas peptídicas se han vuelto desarregladas o amorfas, y se acercan en su aspecto a la tropocolágena nativa.

Esta colagenización, alteración cuanti-cualitativa, produce daño a nivel celulo-tisular, igualmente demostrado por microscopía de luz y electrónica.

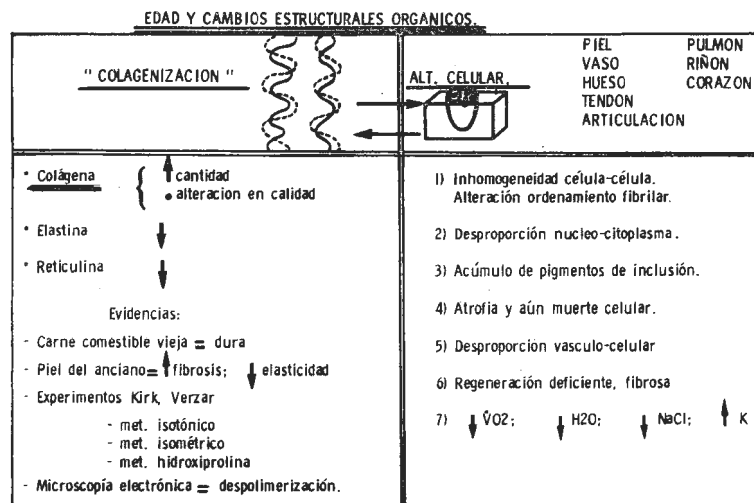


Fig. 9

Así, puede observarse:

- 1) Pérdida de la homogeneidad entre célula y célula. La microscopía electrónica muestra la disminución en su ordenamiento fibrilar regular.
- 2) Desproporción nucleocitoplasmática. La disminución del tamaño del núcleo modifica la relación normal núcleo-citoplasma al incrementar el segundo componente.
- 3) Acúmulo de pigmentos de inclusión, fluorescentes, probablemente dañinos y conocidos como lipofuchinas.
- 4) Atrofia celular y en grado avanzado, muerte celular. El daño gradual se manifiesta por la pérdida irregular de las células y la deficiente reparación. Así, la densidad en el número de células y la deficiente reparación. Así, la densidad en el número de células está disminuida, con diferencias en sus tamaños y con huecos e irregularidades en el acomodo celular.
- 5) La relación entre cada célula y sus vasos está alterada.
- 6) La regeneración, cuando ocurre, es deficiente y de tipo fibrótico.
- 7) Están disminuidos el consumo de oxígeno tisular, el contenido acuoso, el Na y Cl y aumentado el potasio local.

Los sitios más particularmente alterados en la senectud son la piel, el músculo estriado, los vasos, huesos, articulaciones y tendones, pero también el corazón, el riñón, el cerebro, los pulmones, etcétera (ver la figura 9).

ALTERACIONES ARTERIALES CON LA EDAD.

Recordar que la aorta es vaso de tipo "elástico" dada su gran abundancia de tales fibras en la capa media. En cambio, en las arterias de mediano tamaño, o "musculares", ya hay sólo dos grandes capas elásticas dentro del abundante tejido muscular liso; a nivel de las arteriolas ya hay sólo una capa elástica con escaso tejido muscular. Los capilares serían tubos rígidos con membrana basal y endotelio, sin tejido muscular o elástico. Las arterias elásticas, o sea, las que están cercanas al corazón tienen una función principal: "recibir la oleada sanguínea, absorber la energía de expulsión y convertirla, por reacción elástica, en impulso de proyección de la sangre hacia adelante. En esta forma las arterias lejanas y las vísceras no reciben la oleada pulsátil intermitentemente, sino que reciben el flujo de sangre permanentemente; esa es la función de las arterias elásticas". (I. Chávez).

En un sujeto normal entre los 13 y 19 años, la íntima es fina y delgada (54 micras), la elástica es también delgada, la media es abundante en músculo liso, con escaso tejido conectivo fibrilar y la adventicia es flexible. Si se estudian los cambios de los 20 a los 39 años, de 40 a 59 y de 60 a 80, es muy notorio cómo la íntima va aumentando en densidad y grosor a expensas de invasión fibrosa y puede llegar a la hialinización (a los 70 años mide ya 200 micras). La capa elástica aumenta en grosor y más adelante empieza a romperse, terminando en gran fragmentación. La media va disminuyendo en músculo liso y aumentando en tejido fibroso, hasta terminar en ausencia del primero. La adventicia aumenta en densidad y grosor hasta hacerse rugosa y tendinosa (ver la figura 10).

Así pues hay un proceso *involutivo senil* de las arterias, como lo hay en piel, huesos, pulmón, etcétera. El simple paso de los años va imprimiendo cambios a las tunicas y a partir del nacimiento va habiendo cada vez menos fibras elásticas, cada vez menos fibras musculares y cada vez mayor cantidad de te-

ALTERACIONES ANATÓMICAS ARTERIALES CON LA EDAD

		ÍNTIMA SUBÍNTIMA	ELÁSTICA	MEDIA	ADVENTICIA
1-19 años		fina delgada	delgada	abundante m. liso escaso conecti- vo fibrroso	flexible
20-39 años		↑ densidad	↑ grosor	m. liso fibrroso	↑ densidad
40-59 años		↑ densidad ↑ grosor invasión fibrrosa	↑ grosor rupturas	m. liso fibrroso desorganización	↑ densidad ↑ grosor
60-80 años		↑ densidad ↑ grosor fibrrosa opaca por hialiniza- ción	fragmen- tación	sin tejido mus- cular fibrroso	↑ densidad rugosa tendinosa

Fig. 10

jido conjuntivo. Así, las arterias se hacen más largas y más anchas. Hay un crecimiento en sentido transverso de los gruesos vasos y uno longitudinal en los vasos largos, que se hacen sinuosos y reptantes.

Desde el punto de vista *funcional*, esta inelasticidad de vasos de grande y mediano calibre causa trastorno y déficit en la función de "bomba" con la que éstos participan en la dinámica circulatoria, después de cada aporte sistólico que reciben del corazón, así como en la de *amortiguamiento* de una oleada pulsátil intermitente.

ALTERACIONES ARTERIALES CON LA EDAD Y EN TRES ARTERIOPATIAS COMUNES AL VIEJO; ATEROESCLEROSIS, MONCKEBERG Y ARTERIOLOESCLEROSIS.

El concepto anterior de fibrosis vascular por senectud se distingue desde el punto de vista anatómico de la aterosclerosis en que en ésta no sólo hay *engrosamiento* vascular sino además, "*engrasamiento*" con sus complicaciones: calcificación, hemorragia local, trombosis. Cabe preguntarse si la aterosclerosis

es simple proceso involutivo de envejecimiento o ya una patología. Aceptamos la dificultad de precisar el límite fronterizo a este respecto y la de responder con certeza a la pregunta. Diremos, sin embargo, que a la luz de los conocimientos actuales se la considera *patológica* entre otras razones por que no existe correlación estrecha entre edad y aterosclerosis. Hay jóvenes con importante aterosclerosis y numerosos viejos que en la autopsia no muestran este factor de papilla de ateroma fijada a la íntima arterial. En la senectud, por el contrario el cambio descrito sí guarda correlación. Por otra parte, al presentar el concepto de senectud partimos de exigir, pese a la relativa vulnerabilidad del criterio, el carácter de deterioro orgánico "*intrínseco*", no dependiente de factores ambientales modificables, lo que ciertamente no ocurre con la aterosclerosis. La patogenia de ésta, aunque aún no cabalmente conocida, se explica por un trastorno en el metabolismo de las grasas, particularmente determinante del acúmulo de colesterol y triglicéridos en la pared arterial a expensas de las lipoproteínas de un cierto índice de flotación, lo que es factor productor básico pero no único. Se cree que influyen importantemente la herencia, el tipo de alimentación, el tabaco, el alco-

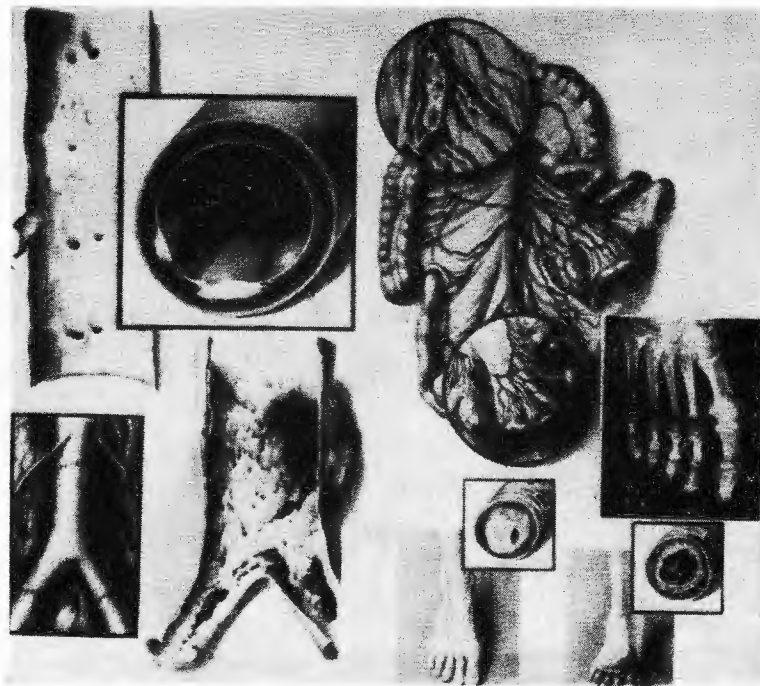


Fig. 11

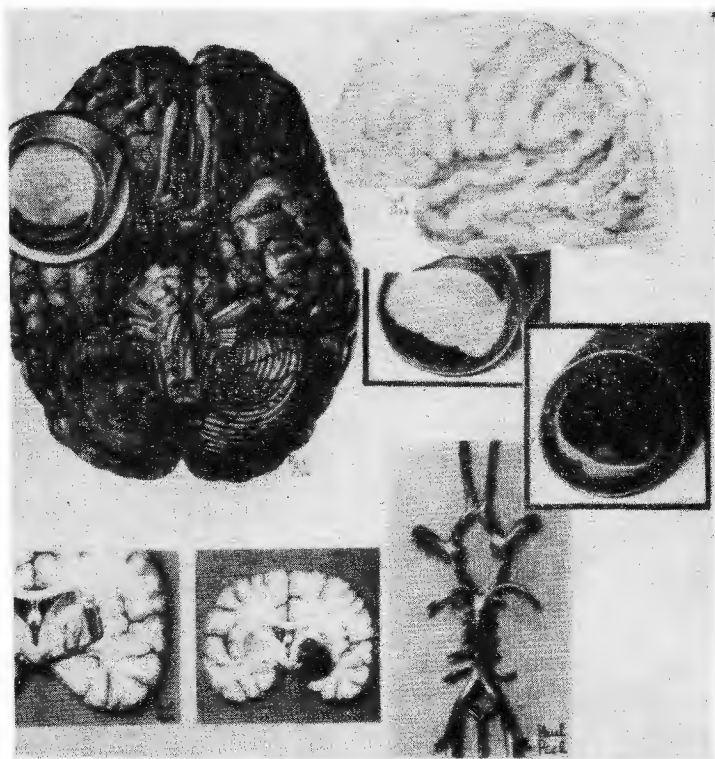


Fig. 12

hol, el stress, la presión hidrostática intravascular, las hormonas, etcétera.

Así pues, en la senectud, comparada ésta con la aterosclerosis, el daño anatómico vascular ocurre en los mismos vasos: arterias de grande y de mediano tamaño, pero mientras en la senectud hay sólo fibrosis, en la aterosclerosis se agregan placas de ateroma con complicaciones adicionales o sin ellas. Fisiopatológicamente un vaso senil pero no ateroscleroso no tiende a la oclusión intraluminal, mientras que en el ateroscleroso la isquemia en diversos territorios es característica. Esto se señala en las figuras 11 y 12.

En el Monckeberg, las arterias de mediano tamaño ("musculares") tienen gran calcificación de la media y tampoco muestran tendencia oclusiva.

En la arterioloesclerosis es la arteriola la que sufre, produciéndose hiperplasia muscular de la media, con fibrosis y degeneración hialina si hay gran presión intravascular. Es patología que muestra tendencia a ocluir. Esta patología arterial es consecuen-

cia reaccional de procesos hipertensivos del grande o del pequeño circuito. En el cuadro figura 13 se señalan estas diferencias.

PATOGENIA DE LA INSUFICIENCIA CORONARIA.

Lo clásico es, en la actualidad, concebir a ésta como un desequilibrio aporte-demandas, en donde la hipoperfusión miocárdica resultante está dada por disminución real del aporte sanguíneo. Así, al infarto miocárdico clásico, generalmente transmural, se le acepta una génesis coronaria (concepto "coronariogénico" del infarto). El "grosso" vaso coronario extramural sufre un proceso, generalmente aunque no obligadamente, oclusivo, con lo que el riego sanguíneo local disminuye, la isquemia aparece y las fibras miocárdicas correspondientes se necrosan. La causa fue, por lo tanto, la lesión del vaso y la necrosis celular la consecuencia.

Como mecanismo discutido y discutible se ha propuesto en los últimos tiempos un concepto que invierte los términos. La génesis del infarto sería miocárdica ("miocardiogénesis") y el daño vascular consecutivo y complicante, pero sólo de la mi-

ALTERACIONES DE VASOS ARTERIALES EN LA SENECTUD Y EN TRES ARTERIOPATÍAS COMUNES AL VIEJO.

	<u>SENECTUD</u>	<u>ATEROSCLEROSIS</u>	<u>MONCKEBERG</u>	<u>ARTERIOESCLEROSIS</u>
<u>VASO DAÑADO</u>	- A. Elásticas - A. Musculares	- A. Elásticas - A. Musculares	- A. Musculares	- Arteriola
<u>ANATOMO PATOLOGIA</u>	- Engrosamiento íntima - Fragmentación elástica - Fibrosis media - Dureza adventicia	- Placas ateroma en íntima - Alteraciones media - Complicaciones	- Calcificación de la media	- Hiperplasia muscular de media → fibrosis y hialinización
<u>FISIOPATOLOGIA</u>	<u>Fisiológico ?</u> - Inelasticidad - Dureza	<u>Patología</u> - Tendencia a ocluir Isquemia	<u>Patología</u> - Sin tendencia a ocluir	<u>Patología</u> - Tendencia a ocluir Isquemia
<u>SIGNIFICADO</u>	- Senectud	- Patología grave (met grasas y otros)	- Patología benigna	- Consecuencia de hipertensión arterial

Fig. 13

circulación de la pared del ventrículo izquierdo, o sea de vasos *intramurales* (ver la figura 14).

Se sabe que la punta del ventrículo izquierdo en su región subendocárdica es especialmente susceptible al daño celular miocárdico, por ser un sitio con isquemia real y relativa en cualquier individuo. Su fracción del gasto coronario a ese nivel sería pobre, como consecuencia de la brevedad de la diástole, en comparación a la importancia de la sístole y a su consumo de oxígeno muy alto. Estas fibras vivirían, así, en hipoxidosis con aumento de lactatos y disminución del pH, lo que sería fuente de "necrosis potencial". En etapa más avanzada todo se intensificaría, aparecerían microfocos de micronecrosis por ruptura de lisosomas, con liberación de necrotoxinas, con citolisis en cadena y con "corrosión" vecina. En etapa muy avanzada, la micronecrosis tendería a hacerse macronecrosis por corrosión de vecindad, viajando por vía linfática ante citolisis en cadena, y aparecería el daño de la microcirculación. Según Kern la microtrombosis se haría por vía ascendente sin llegar a vasos extramurales, y a esta posibilidad Sodi Pallares agrega un mecanismo trombosante simultáneo, al considerar que tan célula es la miocárdica como la del epitelio vascular (ver figura 15).

No es el momento de discutir esta posibilidad, respetable aunque actualmente sólo apoyada por un grupo acentuadamente minoritario en la cardiología internacional. Lo señalo porque aunque discutible para la insuficiencia coronaria, puede tener elementos útiles de considerar para explicar el daño celular miocárdico en el viejo, no necesaria o importantemente ateroscleroso. ¿Habría así un trastorno miocárdico inicial responsable de microfibrrosis, de alteración celular y con ello, de la demostrada disminución de la distensibilidad cardíaca?

HEMODYNÁMICA EN EL ANCIANO.

Se han realizado modernos y tecnificados estudios de cateterismo intracardiaco en el viejo sano, supuestamente sin aterosclerosis significativa, tanto en reposo, como con el ejercicio y con cambios de posición. Estos estudios muestran disminución del gasto cardíaco, disminución del volumen por latido, aumento en la diferencia arteriovenosa, disminución en el flujo sanguíneo renal, aumento de pre-

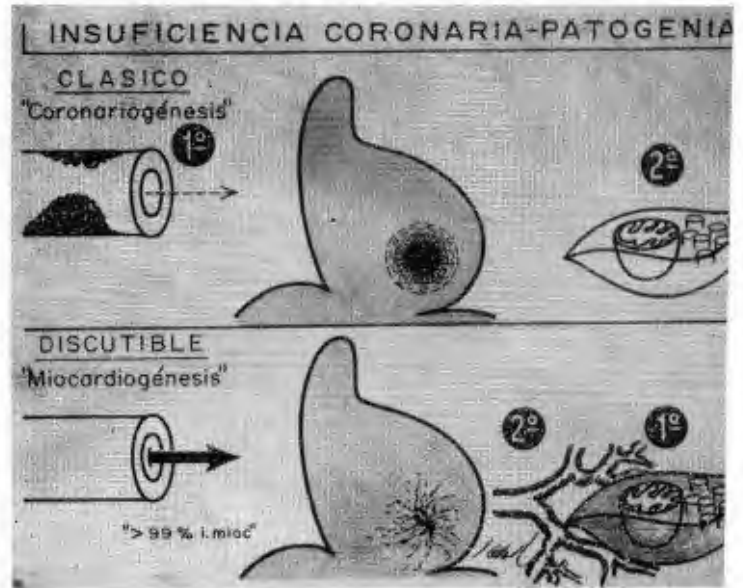


Fig. 14

sión sistólica y aun telediastólica de los ventrículos, así como en algunos casos el registro de una curva tensional intraventricular que recuerda un patrón

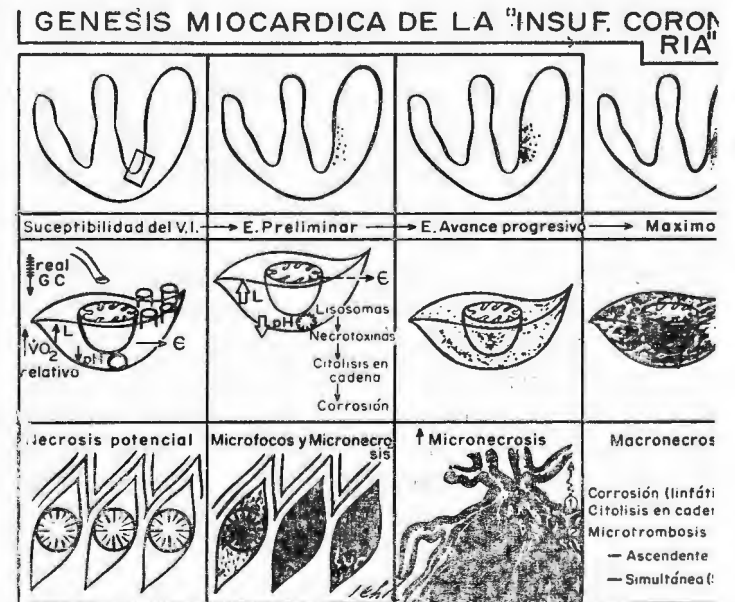


Fig. 15

restrictivo (brusca caída diastólica precoz con ascenso mesotelediastólico en meseta). La disminución del volumen latido parece estar muy cercanamente relacionada a modificaciones en la facultad y en la duración del llenado (ver Granath). Estos cambios del corazón senil, "sano", con aumentadas presiones de llenado del mismo y disminuida expulsión sistólica, se han supuesto como no dependientes de hipocontractilidad, sino de *hipodistensibilidad miocárdica*. Así, esta alteración cardíaca del corazón senil se explicaría suponiendo un aumento en la "rigidez" de la pared ventricular. ¿Sus bases anatómicas serían el trastorno de la colágena descrito previamente? En la *figura 16* se señalan estos hallazgos.

SENECTUD Y OTROS APARATOS O SISTEMAS.

La senectud es pues un proceso involutivo generalizado a diversos órganos, aparatos o sistemas y habrá que distinguir sus cambios de los que constituyen la patología del viejo.

SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO.

De acuerdo con Zamudio, este sistema indudablemente sufre con la edad, aunque no tanto como otros. Las alteraciones principales serían: a) de los *músculos*; b) de los *huesos* y c) de las *articulaciones*. Hemos señalado previamente las principales alteraciones anatómicas *musculares* que han sido descritas en el anciano: disminución en el número de fibras, falta de homogeneidad en ellas, acúmulo de pigmentos de lipofuchina, etc. El daño muscular principal del viejo será pues la atrofia senil involutiva con hipotonía e hipocontractilidad. El anciano entrenado suele por lo demás conservar su vigor muscular al retardar el hecho anterior.

A nivel óseo se ha descrito la osteoporosis como frecuente en el anciano. Zamudio enfatiza la importancia de no confundirla con la atrofia ósea del envejecimiento, que en realidad no es patología, como sí lo es la primera. Lo mismo puede decirse de la alteración *articular* que es de lo más frecuente en viejos; no confundir la senescencia normal del cartílago con la enfermedad articular degenerativa. Esto es similar a lo que en líneas anteriores señalamos acerca de las alteraciones vasculares del viejo "sa-

no", que no son exactamente iguales a las del paciente ateroescleroso.

SISTEMA RESPIRATORIO.

En el anciano "sano", a este nivel habrá alteraciones *musculares, óseas, articulares y pulmonares* (ver M. Jiménez). Entre las modificaciones *óseas* se han señalado adelgazamiento de los discos intervertebrales, deformidades vertebrales, tendencia a la anquilosis progresiva en las *articulaciones costovertebrales e intervertebrales*, osificación de *cartílagos costales*, etcétera. Todo esto se puede traducir a nivel fisiológico en *restricción* para la adecuada función de la caja torácica, que disminuye así en su flexibilidad y expansibilidad, participando quizá en ello la hipotonía de los músculos respiratorios (diafragmáticos, intercostales, etc).

El árbol aéreo *pulmonar* sufre también involución a nivel de laringe, tráquea, árbol bronquial y acinis pulmonares. Así, la atrofia del epitelio de sus mucosas, la pérdida de la estructura ciliada y glandular, el aumento del elemento fibroso y la transformación regresiva de los cartílagos se traducirán en disminución en la eficiencia para la limpieza bron-

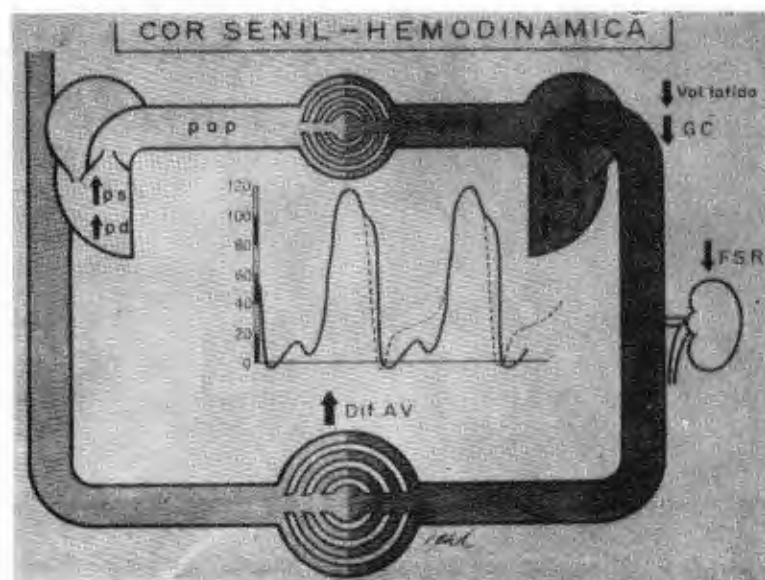


Fig. 16

quial. El *parenquima pulmonar* sufre igualmente cambios anatómicos visibles en la autopsia: la pared alveolar se adelgaza y elonga (pero sin romperse, diferencia básica con el enfisema) y los vasos disminuyen en abundancia y se vuelven exangües, con engrosamiento y fibrosis de la íntima y media y con acúmulos de mucopolisacáridos. Todo lo anterior va a explicar la tendencia a la hiperventilación, a la hipodistensibilidad pulmonar, a la distribución a veces irregular del aire inspirado, el desequilibrio de la relación ventilación-perfusión, los trastornos de difusión alveolo-capilares y las posibles alteraciones en los gases de la sangre.

Aparte de las alteraciones anatómicas que tienden a modificar la función respiratoria hay un factor funcional importante: la disquinesia traqueobronquial que consiste en el aplastamiento anormal de las vías aéreas en el momento de la espiración, bajo la influencia de hiperpresión intratorácica. Hay así un posible colapso alveolar no debido a obstrucción de vías aéreas.

Las imágenes radiológicas del pulmón del anciano "sano" mostrarán osteoporosis y calcificación de los cartilagos costales, aumento de la amplitud de los espacios intercostales, osteoartritis cervical, hipocinesia y descenso diafragmático e hiperclaridad del *parenquima pulmonar* con calcificaciones cicatriciales nodulares y aumento de la trama hilar, principalmente de origen vascular.

Las pruebas de función respiratoria mostrarán: 1) volúmenes pulmonares estáticos disminuidos del tipo de un síndrome restrictivo. Disminuye la capacidad pulmonar total con aumento de la capacidad funcional residual y del volumen residual (aumento relativo, no real). El índice de CFR/CPT y el de VR/CPT aumentan. La ventilación máxima voluntaria disminuye. Las resistencias de las vías aéreas no se modifican. 2) La ventilación en reposo, medida en litros por minuto muestra ascenso conforme se avanza en edad, en la misma forma en que el con-

sumo de oxígeno (VO_2 , en litros por minuto) disminuye. Esto último manifiesta la disminución en la capacidad aeróbica del músculo con aumento del metabolismo anaeróbico. 3) Hay desequilibrio entre la ventilación y la perfusión (índice VA/QC). Dada la alteración alveolar (colapso por disquinesia de alveolos periféricos en la espiración forzada) y la vascular (engrosamiento del lecho y disminución de su área) se explica que se encuentre: a) insaturación leve por mezcla venoarterial y/o, b) aumento del espacio muerto. 4) La difusión alveolo-capilar medible por el método del monóxido de carbono (DLCO) disminuye en forma progresiva conforme aumenta la edad. Esta disminución en la edad adulta se ha calculado en cifras de 0.20 a 0.32 ml/min/mmHg al año. En su determinismo está el engrosamiento de la membrana alveolo capilar con disminución de su permeabilidad y la disminución del lecho alveolocapilar. 5) En base a lo anterior se explica el hallazgo frecuente de una leve insaturación arterial calculada en 0.40 mmHg de paO_2 cada año y una tendencia a la hiperventilación.

Como expresión de pérdida de elasticidad del lecho vascular pulmonar está la tendencia al leve aumento en las cifras de presión pulmonar ante el ejercicio. El joven tolera bien el aumento de volumen pulmonar sin producir ese aumento, cosa que no ocurre en el anciano donde la capacitancia de su lecho está disminuida.

Ante el ejercicio, el viejo muestra una disminución hasta del 30% de las cifras de "consumo máximo de oxígeno" después de los 65 años de edad. (VO_2 max). Esta disminución variará según esté o no entrenado al ejercicio. También hay disminución de la frecuencia cardíaca máxima, expresión de la modificación circulatoria referida posteriormente. Lo primero manifiesta la disminución de la capacidad aeróbica del músculo a la que nos hemos referido.

REFERENCIAS

1. COMFORT, A.: *The biology of senescence*. Rinehart, N.Y. 1956.
2. CHAVEZ RIVERA, I.: *Cardioneumología fisiopatológica y Clínica*. Tomo II. Edit. Univ. Nac. Autónoma México. 1973.
3. SYMPOSIA: *Senectud*: FOURNIER, R.; ESCOBAR IZQUIERDO, A.; MILLAN, A.; CASO, A.; GENOVES, S.; SALAZAR MALLEN, M.; VASCONCELLOS, R.; JIMENEZ, M.; CHAVEZ RIVERA, I.; ZAMUDIO, L.; LOPEZ ENGELKING, R.; en: *Actualidades médicas y quirúrgicas 1973*. Academia Nacional de Medicina. México. (Ed.). 1973.

IGNACIO CHÁVEZ RIVERA

4. CHAVEZ, I.: **El proceso de la ateroescclerosis. Causas y mecanismos. El concepto actual.** Conferencia del curso de especialización en cardiología. 1967.
5. GRANATH, A.; JONSSON, B.; STRANDELL, T.: **Circulation in healthy old men, studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position** en **Physical activity and aging**, p. 48, Medicine and Sport, Vol. 4 Karger Basel, 1970.
6. GROSS, J.: **Collagen.** Scientific American 204:120, 1961.
7. GUTIERREZ VAZQUEZ, J.M.; BARRERA, A.; GÓMEZ POMPA, A.; RUSSEK, M.: **Biología**, p. 292. Consejo Nacional para la Enseñanza de la Biología. Méx. 1971.
8. JIMENEZ, M.; CONDE, S.; LEDEZMA de D.F.: **Fisiología pulmonar en la senectud**, en p. 339 de **Actualidades médicas y quirúrgicas 1973.** Acad. Nac. Med. Méx. 1973.
9. JOSEPH, N.R.: **Physical chemistry of aging** en **Interdisciplinary topics in gerontology.** Vol. 8. S. Karger 1971.
10. KERN, B.: **Three ways to cardiac infarction.** Information paper for the IGI Congress. **Myocardiogenic cardiac infarctions.** 1971.
11. KOHN, R.R.; ROLLERSON, E.: **Studies on the mechanism of the age related change in swelling ability of human myocardium.** **Circulation Res.** 7:740, 1959.
12. MEDAWAR, P.B.: **An unsolved problem of biology.** Lewis. London 1951.
13. PRICE, G.B. y col.: **Age associated changes in the DNA of mouse tissue.** **Science** 171:917, 1971.
14. SHOCK, N.W. (Ed.): **Aging: some social and biological aspects.** Pub. 65 Am. Assoc. Advancement Sci. Washington 1960.