
Envejecimiento: causa, mecanismos y regulación

Ruiz Torres, A.*

Instituto Universitario de Investigación Gerontológica y Metabólica. Hospital de la Princesa. Madrid.

RESUMEN

En este trabajo se analizan datos y teorías del envejecimiento con la finalidad de explicar su etiología. Se concluye que ninguna de las teorías aclara la causa del envejecimiento; sí, en cambio, sus mecanismos de acorde con cada una de ellas. Es decir, todas son complementarias al respecto.

Por el contrario, parece posible acercarse a la explicación etiológica del envejecimiento constatando el comienzo del mismo. Considerando que se trata de un proceso regresivo, tal regresión no aparece antes de finalizar el crecimiento y la diferenciación, sino después de alcanzar el organismo la optimización biológica. De aquí que el declive en la secreción de hormona de crecimiento no sólo marque tal comienzo, sino represente al primer eslabón en la cascada de sucesos que implica el envejecimiento. Aceptando que en la vida de un ser sólo el proceso de crecimiento y diferenciación obedece a un programa genéticamente determinado, se puede concluir que mediante el mismo se fija la duración de la vida adulta y así de la del envejecimiento. La tasa de envejecimiento dependería de la regulación, es decir, del efecto de los mecanismos adaptativos contra la agresión externa y de reparación del desgaste cuya mayor o menor eficacia habría sido también establecido previamente, en el primer período de vida.

Palabras clave

Envejecimiento. Regulación. Determinación genética. Programa. Crecimiento.

Aging, cause, mechanisms and regulation

SUMMARY

This paper analyzes the data and theories of aging in order to explain its etiology. It concludes that none of the theories clarify the cau-

* En memoria del doctor Alberto Salgado Alba, quien como fundador de la Geriátrica española ofreció así una importantísima base para el desarrollo de la investigación gerontológica en nuestro país. Los científicos en este campo siempre se lo agradecerán. El autor lo dedica también al que fue un buen amigo, recordando sus grandes cualidades humanas.

Correspondencia: A. Ruiz Torres. Instituto Universitario de Investigación Gerontológica y Metabólica. Hospital de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid. E-mail: iuigm@hlpr.insalud.es.

se of aging, but rather, on the other hand, its mechanisms. That is, all are complementary in this regards.

On the contrary, it seems possible to approach the etiological explanation of aging by detecting its onset. Considering that it deals with a regressive process, such regression does not appear prior to the end of growth and differentiation, but after the body reaches biological optimization. Thus the decline in the growth hormone secretion not only marks this onset but also represents the first step in the cascade of events that imply aging. Accepting that only the process of growth and differentiation obeys a genetically determined program in the life of a human being, it can be concluded that the duration of the adult life and of aging is established by it. The aging rate would depend on the regulation, that is, on the effect of the adaptive mechanisms against external aggression and repair of wear, whose greater or lesser efficacy would have been previously established, in the first period of life.

Key words

Aging. Regulation. Genetic determination. Program. Growth

INTRODUCCIÓN

Entre el comienzo y el fin de la vida de un ser se distinguen dos períodos: el primero se representa con una vitalidad ascendente, hasta alcanzar un máximo, que expresa la optimización biológica. Este período es básico para la conservación de la especie, ya que representa un desarrollo cuya finalidad implica reproducción y también evolución.

El segundo período se añade a la finalización del crecimiento y diferenciación, es decir, a la mencionada optimización biológica. La interpretación del significado de este segundo período es objeto de controversia, ya que su desarrollo tiene teóricamente dos posibilidades. Puede suceder que la optimización biológica alcanzada permanezca hasta la muerte del individuo, pero también puede suceder que se presente el declive biológico paulatino, como habitualmente aparece en el ser humano. Es lícito identificar este segundo período, tanto en el humano, como en todos los mamíferos en cautiverio, con el proceso de envejecimiento. Por consiguiente, parece defendible la conclusión que el envejecimiento humano es

el proceso que resulta del teórico cumplimiento de la finalidad reproductora.

MUERTE Y ENVEJECIMIENTO *IN VITRO*

Entre los modelos para el estudio del envejecimiento se encuentra el cultivo celular como el más asequible, pero el más susceptible a controversia. A excepción de las neuronas, en el adulto todas las células epiteliales y parenquimatosas, es decir, mitóticas y postmitóticas, se reproducen en el cultivo hasta un número determinado de pases. Poco después de cesar en la actividad proliferativa las células pasan a un estado que se denomina de senescencia porque poco después conduce a la muerte celular. No obstante, el crecimiento celular del cultivo muestra una fase ascendente, es decir, de tasas de proliferación cada vez mayores en los sucesivos pases, hasta un valor máximo, seguido de una curva descendente. Si bien el comportamiento proliferativo del cultivo celular recuerda al de la vitalidad durante la vida humana, su equiparación es incorrecta. El declive de la tasa proliferativa en el cultivo no representa al envejecimiento celular. Su interpretación es más compleja.

En efecto, durante el cultivo de células aparecen progresivamente elementos incapaces de reproducirse, pero capaz de vivir algún tiempo. Son células senescentes cuyo número asciende con el número de pases y, por tanto, condiciona negativamente la tasa proliferativa. La denominación mencionada se debe a la consideración que estas células han finalizado irreversiblemente su ciclo vital en el cultivo. Debido a que la caracterización o determinación de células senescentes es difícil de realizar (en la actualidad ningún procedimiento es fiable), se utiliza el cese de la actividad mitótica como indicador de la muerte celular. De aquí que haya surgido el concepto de envejecimiento unido al de muerte celular y éste al del cese de la proliferación.

La confluencia de conceptos arriba señalada es, a mi entender, de erróneas premisas a pesar de que con los estudios del comportamiento telomérico en células mitóticas haya obtenido más auge. En cualquier caso, parece importante resaltar que la muerte *per se* no implica envejecimiento, ya que igualmente ésta pueda ocurrir sin envejecimiento previo. El envejecimiento es un proceso independiente. El límite de actividad proliferativa detectado en el cultivo parece ser genéticamente determinado, lo que es compaginable a un programa establecido para la duración de la vida del organismo.

MUERTE Y ENVEJECIMIENTO *IN VIVO*

Ambos tienen en común la irreversibilidad. La diferencia consiste en que la muerte es un estado invariable, por el contrario, envejecimiento es un proceso que avanza irremediamente sometido a constantes variaciones.

Además, la muerte es un parámetro para la duración de la vida individual, pero la última no es concluyente para cuantificar u objetivar el envejecimiento.

En resumen, muerte y envejecimiento son conceptos distintos también en el organismo vivo. No obstante, se comprende la muerte sin envejecimiento, pero no al contrario.

MECANISMOS

Los procesos que condicionan el envejecimiento están mayormente relacionados con la influencia ejercida por el medio y su respuesta de adaptación por parte del organismo en cuestión. Un ejemplo muy demostrativo es el que ofrece la regresión de estructuras, celulares y extracelulares, por reacciones de radicales libres. El consumo de oxígeno, del que depende la vida del organismo, condiciona fenómenos deletéreos de oxidación cuya magnitud depende de la capacidad reguladora del sistema enzimático antioxidante (1). La inadecuada producción de estas defensas abre las puertas al daño oxidativo que, al implicar también al sistema enzimático antioxidante, establece el círculo vicioso de regresión progresiva. Por el contrario, este proceso no habría avanzado si el sistema antioxidante hubiera permanecido igualmente eficaz que en la juventud durante toda la vida del adulto.

Si en el caso anterior se ofrece el dilema de responder al por qué inicialmente aparece el desequilibrio entre oxidación y antioxidación en detrimento del último, más fácil puede ser la interpretación del envejecimiento orgánico por uso y desgaste. Por ejemplo, el uso continuado de las articulaciones conduce a su desgaste, especialmente del cartílago. De forma semejante a lo que sucede en la materia inerte, aquí también es el grado de actividad continuada o de sobrecarga mantenida lo que delimita el período de funcionalidad óptima, siendo tanto más corto como mayor o desproporcionado haya sido el uso. No obstante, también aquí hay que buscar un comienzo como primer eslabón. Efectivamente, los cambios hormonales, en especial los relacionados con la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales, muy vinculados al avance de la vida humana, ofrecen el substrato sobre cuya base se facilitaría un mayor o menor desgaste articular. En consecuencia, la pregunta que nos hacemos es prácticamente la misma que en el caso anterior, es decir, por qué aparecen los mencionados cambios.

CAUSA DEL ENVEJECIMIENTO

Ninguna de las teorías del envejecimiento puede ser aceptable si se considera que debe explicar la causa. Lo que llamamos causa es sinónimo de etiología y, por tanto, la determinada teoría debería clarificar el origen, comienzo o la puesta en marcha del proceso de envejecimiento.

La *teoría de los radicales libres* (2), a la que actualmente se presta mayor atención, explica un proceso progresivo de oxidación y peroxidación que paulatinamente afecta a estructuras celulares y extracelulares, conduciendo a una correspondiente disminución de capacidades funcionales. Se trata de manifestaciones regresivas que acabarían afectando los distintos sistemas estrechamente vinculados a la adaptación del individuo con el medio, en especial, el sistema inmunológico. Con la teoría de los radicales libres se pueden explicar no sólo las diferentes tasas de envejecimiento entre los individuos y las especies, sino también el desarrollo de enfermedades más o menos relacionadas con el proceso de envejecimiento, incluso el cáncer. En consecuencia, es un proceso deletéreo que procede del medio y reduce la supervivencia en el mismo. Lógicamente es el desgaste la base teórica de la mencionada teoría.

El desgaste producido por efecto de las reacciones por radicales libres no tendría lugar si se conservase intacto el sistema protector antioxidante durante toda la vida del individuo, que también actuaría adecuadamente en el caso de elevaciones metabólicas intercurrentes. Se sabe que ellas se acompañan de aumentos en la producción de radicales libres. Por tanto, queda por explicar el primer eslabón de la cadena de sucesos, es decir, la puesta en marcha del proceso deletéreo por radicales libres. Parece claro que el mencionado primer eslabón se encuentra al margen de la teoría de los radicales libres.

La *teoría del error catastrófico* (3,4) carece de lógica relevancia si no se relaciona con la *teoría del daño no reparado del ácido desoxirribonucleico* (ADN) (5) y, a su vez, con la ya mencionada teoría de los radicales libres. Posiblemente, la acumulación de proteínas debido a errores transcripcionales y de translación del ácido ribonucleico (ARN) mensajero, así como los daños del ADN, especialmente mitocondrial (6), tienen un denominador común que es el daño oxidativo, quizás compartido con otros procesos deletéreos, como pudiera ser el de *glucosilación proteica*, que es otra teoría del envejecimiento. En resumen, tanto la teoría del error catastrófico, como la del daño del ADN, explicarían manifestaciones del envejecimiento producidas por alteraciones moleculares a su vez vinculadas, total o parcialmente, a otras teorías. Lo mencionado hasta aquí hace comprender que las teorías llamadas del desgaste son complementarias entre sí en la explicación de procesos regresivos que conducen al definitivo derrumbe del organismo. En cambio, no explican la causa del envejecimiento.

Para ahondar en el problema etiológico del envejecimiento parece necesario, en primer lugar, establecer cuándo comienza este proceso, ya que los conceptos de *causa*, *comienzo*, *origen*, *etiología* y de *puesta en marcha* son de gran similitud. Es decir, si conocemos cuándo comienza el envejecimiento nos acercaremos al ya mencionado primer eslabón de la cadena de sucesos que caracterizan el proceso de envejecimiento, descritos y explicados por las distintas teorías arriba mencionadas.

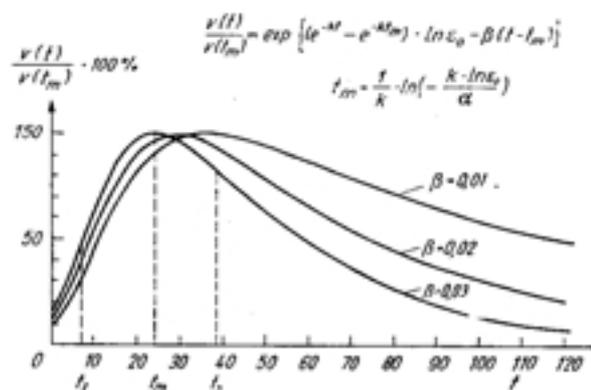


Figura 1. Curso de la vida humana representado de acuerdo con la evolución de la vitalidad. El componente ascendente de cada una de las curvas se corresponde con el período de crecimiento que a su finalización desemboca en la máxima vitalidad (t_m) o estado de optimización biológica. Obsérvese que el máximo de vitalidad señalado se traslada hacia la derecha según la función ascendente, lo que se acompaña del respectivo enlentecimiento del envejecimiento representado aquí en la curva descendente con el valor de β que indica la tasa de envejecimiento ($t =$ años de vida humana). Según Beier (7) modificado.

ESENCIA Y COMIENZO DEL ENVEJECIMIENTO

La expresión básica del envejecimiento es la regresión de estructuras y funciones del organismo. Su evolución es ascendente, a medida que transcurre el tiempo, es decir, con el avance de la edad del individuo. Por tanto, es fácilmente concebible la presencia de dos postulados en el proceso de envejecimiento: el primer postulado se refiere a la regresión alcanzada en un determinado momento, siendo la misma siempre menor que en el siguiente. El segundo postulado apunta hacia el curso paralelo de la desestabilización, de menor a mayor con el tiempo de vida, lo que médicamente consiste en una cada vez mayor tendencia para contraer enfermedades.

Es también de lógica científica entender que el comienzo del proceso regresivo, de características señaladas, es sólo detectable en el período adulto, nunca antes de finalizar el crecimiento y la diferenciación. Si lo último aboca en la máxima capacidad reproductora, asimismo parece que este momento de la vida coincide también con la optimización del resto de cualidades. El resultado es la máxima vitalidad. A partir de aquí, lo que viene después se describe en el marco de la regresión, por tanto, es cuando comienza el envejecimiento.

SOBRE LA MUERTE CON Y SIN ENVEJECIMIENTO PREVIO

Supongamos a dos gemelos adultos que mueren al mismo tiempo, pero en condiciones distintas. Mientras que uno de los gemelos ha mantenido las reservas fisioló-

gicas inalterablemente hasta el final, el otro ha sufrido un detrimento progresivo a partir de alcanzar la optimización biológica. La disociación entre el momento de la muerte y la existencia o no del proceso regresivo apunta hacia el control genético de la duración de la vida en los casos señalados. No obstante, parece lógico pensar que la diferencia que teóricamente distingue ambos casos se encuentra en la capacidad en uno e incapacidad en otro al respectivo mantenimiento. Dado que en realidad no hay tal sincronización en la mortalidad, sino que la vida humana presenta diferentes duraciones, pero en el adulto siempre precedido de un período regresivo, caben entonces dos tipos de razonamiento. El primero expresa la relación entre la magnitud de la regresión alcanzada y el momento de la muerte. El segundo está relacionado con la pregunta de la razón por la que se inició el proceso regresivo. Es decir, dadas las grandes diferencias que hay en la duración de la vida de los humanos no es posible sustentar la hipótesis de un programa genético que la determine. Por el contrario, es lógico aceptar que el momento cercano o lejano de la muerte estaría en función del grado de regresión alcanzado, es decir, de la intensidad de como ha transcurrido el envejecimiento. Finalmente, si la duración de la vida estuviera genéticamente programada y su acortamiento obedeciese al envejecimiento, sería también su comienzo una consecuencia del mismo programa. Esta hipótesis se compaginaría con los resultados teóricos expresados en los modelos matemáticos de Beier (7), donde el punto de inversión de la curva de la vitalidad se correlaciona con el período total de vida en el adulto.

Así, volviendo al modelo del cultivo celular, el cese de la actividad proliferativa, sujeta a una cifra límite de pases, parece obedecer a una determinación genética. De manera equiparable, el crecimiento del organismo multicelular está ligado a una actividad proliferativa correspondiente que mayormente cesa cuando finaliza este proceso. Nadie duda que el crecimiento es un proceso programado, que incluye la diferenciación, es decir, el cambio del fenotipo celular inmaduro al postmitótico de especializada función, como es el caso de la célula muscular o hepática. Por tal motivo, se ofrece como válida la hipótesis que la duración de la vida humana está genéticamente determinada a través del programa de crecimiento y diferenciación.

A mi entender, las *teorías del envejecimiento programado*, es decir, la *neuroendocrina* (8), *inmunológica* (9), así como la de *división celular limitada* (10), tendrían aquí su anclaje con la señalada interpretación. Otra cosa es conceder a una de las mencionadas teorías el privilegio de poder explicar la causa del envejecimiento.

REGULACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO

Conocemos como envejecimiento intrínseco las manifestaciones moleculares o funcionales que aparecen en el adulto sin aparente influencia externa. En contraposición,

el envejecimiento extrínseco está relacionado con el efecto del medio, por tanto, es expresión del desgaste (véase arriba). Las manifestaciones más significativas de envejecimiento intrínseco son aquellas que se deben al declive de la secreción de hormona de crecimiento (GH). Debido a que el cese paulatino de la secreción de GH se inicia en estrecha cercanía al período de optimización biológica, no es lógico sospechar que este fenómeno suceda por desgaste. Por el contrario, a medida que el mencionado cese de secreción sea más ostensible, mayor serán sus consecuencias, entre ellas, la susceptibilidad al desgaste.

El cese de la secreción de GH es la expresión hormonal de que el proceso de crecimiento y diferenciación ha culminado, ha llegado a su fin. Para muchos animales no hay un después que no sea la muerte. En cambio, en el ser humano, como ya hemos indicado, la continuación es regresión que denominamos envejecimiento. Por tanto, la parte positiva del envejecimiento sería su relación con la prolongación de la vida. La pregunta que de aquí se deduce se refiere al cómo.

La contestación que se ofrece a la pregunta de cómo el proceso de envejecimiento alarga la vida está basada en el papel de los fenómenos reguladores, reparadores y de adaptación, en la conservación del individuo. Efectivamente, procesos reparadores como la cicatrización, y de adaptación como la respuesta a la sobrecarga o al estrés físico o emocional, suceden continuamente durante la vida del individuo, asegurando su supervivencia. Señalamos con estos ejemplos procesos de mantenimiento o defensa contra constantes injerencias externas.

La llegada de fibroblastos al tejido dañado y consecutiva deposición de colágeno, así como la respuesta glucocorticoidea tras la correspondiente sobrecarga, son respuestas reguladoras. La importancia de una determinada se modifica a lo largo de la vida, pero en su conjunto son esenciales, es más, de papel primordial en el segundo período de la vida. Entonces, la colagenización de órganos (corazón, vasos, hígado) para asegurar su sostén, así como la detoxificación antioxidante pueden asumir el protagonismo en el contexto regulador, pero todos ellos son procesos ya establecidos durante la fase de crecimiento. Es obvio pensar que cuanto mejor haya sido el desarrollo de estos procesos durante el primer período de la vida, tanto mayor será su eficacia en el segundo, es decir, durante el envejecimiento, cuya tasa de regresión podrían reducir a un mínimo valor.

Se comprende que los radicales libres también lesionan estructuras de los sistemas reguladores, por lo que paulatinamente pierden eficacia y contribuyen a una cada vez mayor desestabilización del organismo ante el segundo período de la vida. Por el contrario, la eficacia reguladora debería de desarrollar su máxima eficacia bajo el adecuado sustento de la hormona de crecimiento, es decir, la riqueza de GH y de sus inmediatos efectores, especialmente de IGF-1, optimiza todas las funciones reguladoras mediante el estímulo anabólico. Parece lógico pen-

sar que su descenso en la vida adulta se acompañaría del fenómeno inverso. Entonces se podría asumir que un determinado detrimento en la secreción de GH abriría las puertas al desgaste producido por los distintos mecanismos, promocionando así un círculo vicioso que finalizaría con la muerte. Por otro lado, es lógico pensar que el envejecimiento extrínseco no ha lugar sin envejecimiento intrínseco, es decir, en el tiempo que en el adulto existe optimización biológica.

REGULACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO INTRÍNSECO

El hilo conductor del razonamiento establecido en este trabajo nos ha llevado a la posible conclusión de que el cese de la secreción de GH representa al primer eslabón en la cascada de sucesos que caracterizan el envejecimiento. Por tanto, aquí habría que buscar la etiología del envejecimiento, pero no es éste el cometido de un trabajo que como el presente sólo está basado en un análisis crítico. No obstante, conviene llegar al final del mencionado análisis.

Efectivamente, caben dos posibilidades teóricas a desarrollar a partir del fin del crecimiento y diferenciación. 1) el correspondiente programa ha finalizado una vez se cumple la finalidad reproductora. El cese de la secreción de GH y sucedáneos es inmediata y el organismo está condenado a morir. 2) se establece un proceso que contrarresta el déficit progresivo de GH y así prolonga la vida.

La segunda posibilidad arriba mencionada aparenta ser la más cercana a la realidad, ya que existen datos que obran en su favor. De la clínica endocrinológica es bien sabido que la carencia de GH se acompaña de un incremento en la masa grasa relacionado con una mayor sensibilidad del adipocito a la insulina. Algo similar sucede durante el segundo período de la vida humana, cuando el descenso de la secreción de GH coincide con un mayor depósito de grasa, pero también con un aumento de la tasa de secreción de insulina. Considerando que la insulina es una hormona anabólica y que en determinadas condiciones actúa como el factor de crecimiento IGF-1, no resulta extraño suponer que la inversa proporcionalidad entre la secreción de GH e insulina con el avance de la vida del adulto obedezca a una finalidad sustitutiva, es decir, se trataría de un fenómeno regulador que tendría un coste, el de la aterogénesis (11).

ENVEJECIMIENTO CONTRA INMORTALIDAD

Es bien sabido que el cáncer aparentemente no envejece, sus células son inmortales (12). Por otro lado, el organismo u órgano que envejece acaba perdiendo células, en buena parte por apoptosis, es decir, por muerte programada. La apoptosis acontece en células epiteliales a todas las edades, gracias a lo que hace posible que se renueven los epitelios cutáneo, intestinal, etc.

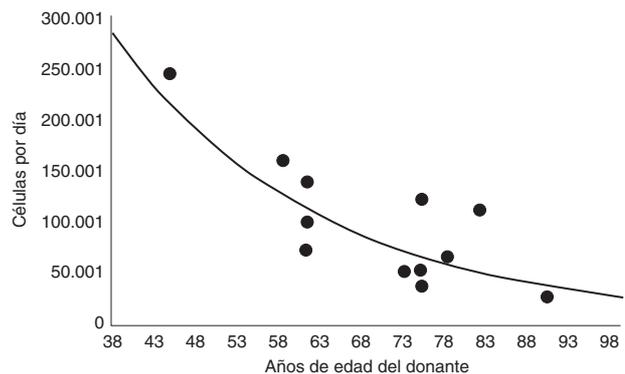


Figura 2. Descenso de la tasa proliferativa de células musculares lisas de pared arterial humana en el cultivo con la edad del donante. Debido a que in vivo estas células son postmitóticas en las edades aquí marcadas, la divisibilidad de las mismas obliga a considerar que la transformación sufrida en el cultivo las convierte en indiferenciadas, compaginables con aquellas que contiene un organismo en fase de crecimiento. De esta manera nos encontramos con un sistema que, como modelo, señalaría el futuro de un organismo en continuo crecimiento, donde no habiendo células diferenciadas, el final de la vida estaría genéticamente determinado por el programa de replicación celular finita (según 13, modificado). Véase al respecto el ejemplo primero de la siguiente figura.

Habría renovación de una célula por otra, ya que la apoptosis evita la hiperplasia. Parece ser que la apoptosis se extiende a cada vez mayor número de células epiteliales a medida que aumenta la edad, conduciendo a las atroñas en los epitelios de los distintos órganos; una característica de la vejez. Aquí sucede lo mismo que en los cultivos celulares. Al finalizar el ciclo vital, las células senescentes, incapaces de dividirse, mueren por apoptosis. En los órganos con células postmitóticas existe también apoptosis, igualmente expresión de muerte programada, aunque el propio envejecimiento en el marco de los estados degenerativos que genera, conduce también a la muerte celular por necrosis, en tal caso pudiera entenderse como prematura. Una vez más nos vemos confrontados con la pregunta si la duración de la vida humana está genéticamente determinada.

En cultivos de fibroblastos y de células musculares lisas es relativamente fácil observar que la tasa proliferativa descende con la edad del donante. Es más, la regresión que se obtiene cruza la abscisa a la edad aproximada de los 110 años, por lo que se impone la conclusión de que las células de donantes cercanos a esta edad carecen de actividad proliferativa en el cultivo, es decir, serían células senescentes (13). Un comportamiento similar se observa en células musculares lisas cuando se estudia la migración, una función muy vinculada a la actividad proliferativa. Resulta sorprendente observar que la aplicación en el cultivo de hormonas de efecto anabólico como la IGF-1 y la insulina alargan significativamente el límite señalado. Estos resultados abogan en favor de un programa de vida que la enmarca en un límite pero modulable mediante hormonas anabólicas.

Posibilidades teóricas del curso de la vida individual

	Envejecimiento	Longevidad	Muerte
1. Crecimiento infinito 	<i>Inconcebible</i>	<i>Homogénea</i>	<i>Según programa de replicación celular</i>
2. Crecimiento finito, regulación óptima invariable 	<i>No aparece</i>	<i>Homogénea</i>	<i>Según programa de apoptosis</i>
3. Crecimiento finito, regulación descendiente 	<i>Siempre</i>	<i>Variable</i>	<i>No programada según desgaste</i>
4. Crecimiento finito, regulación inexistente 	<i>Sin oportunidad, muerte previa</i>	<i>Homogénea</i>	<i>Según programa de crecimiento, por apoptosis</i>

Figura 3. Cuatro formas posibles de vida en relación con el programa de crecimiento. En el primer caso la vida dura mientras lo hace el crecimiento que es su determinante. No existe en el humano, pero si así lo fuera su vida sería muy larga, mas allá del potencial máximo conocido. Con las respectivas equivalencias hay ejemplos entre los seres vivos como salmón, moluscos, plantas, arbustos y árboles. La estimulación hormonal del crecimiento puede dar lugar a una correspondiente prolongación de la vida. En 2. la situación es puramente teórica, indicando que un sistema regulador de defensa contra el desgaste no permite la regresión o envejecimiento. En 3. se esquematiza el caso en humanos, señalando que el envejecimiento y la muerte no aparecen de acorde a un programa específico, sí, en cambio, dependen del programa de crecimiento finito. Comparado con los casos anteriores, referidos todos al ser humano, la longevidad además de ser muy variable entre los individuos, también sería menor. El ejemplo 4. es la extrapolación al humano del caso de los insectos. La inexistencia de la regulación condicionaría la muerte más o menos inmediatamente al cese del crecimiento.

La teoría del soma disponible preceder (14) puede tener cierta relación con este apartado. Dejemos por sentado que esta teoría no explica el mecanismo y menos aun la causa del envejecimiento. Por el contrario, pretende contestar a la pregunta de por qué un organismo, por ejemplo el humano, no es inmortal. Según la misma, la mayor o menor longevidad dependería de una respectiva menor o mayor necesidad de invertir energía en la reproducción a costa de aquella para el mantenimiento somático. Es decir, con la finalidad de satisfacer el imperativo de la evolución, la duración de la vida estaría programada pero sería modulable por circunstancias externas que afectasen la mortalidad. A su vez la última determinaría la energía a invertir en el mantenimiento del soma disponible según las necesidades reproductoras. Por consiguiente, nos acercaríamos a la inmortalidad ahorrando la energía a invertir en la reproducción en beneficio de aquella para el mantenimiento del soma. Comprensiblemente lo óptimo no sólo significaría inmortalidad, sino que descartaría la regresión que entendemos como envejecimiento. No obstante, si en vez de aplicar los argumentos de su autor para sustentarla se utilizara otro tipo de razonamientos, podría constituirse este pensamiento teórico en el punto de partida para una posible explicación de la causa del envejecimiento humano. En tal caso nos basaríamos en la hipótesis de que la energía del organismo al nacer está primordialmente disponible para satisfacer el crecimiento y la diferenciación. Cabe pensar que cuanto más lento es su consumo, tanto más prolongado sería el proceso de crecimiento, y así la duración de la vida. Además, con la lentitud de este proceso el organismo realizaría un largo aprendizaje de mecanismos en su lucha contra la agre-

sión del medio, para lo que gastaría también energía. Al final quedaría un remanente energético, insuficiente para la continuación del crecimiento, pero capaz de sustentar un mantenimiento que progresivamente acabaría extinguiéndose. Este final corresponde al envejecimiento.

CONCLUSIONES

El envejecimiento, que se manifiesta mediante el desgaste progresivo y la respectiva regulación, es un proceso que ofrece la ventaja de prolongar la duración de la vida en el período adulto.

La inexistencia de envejecimiento es concebible dentro de un período vital circunscrito en la consecución del imperativo reproductor, es decir, la muerte sucedería a la finalización del crecimiento y diferenciación, con la correspondiente optimización biológica. Tampoco se concibe envejecimiento si no se produce desgaste por eficacia inalterable del sistema regulador, es decir, cuando la capacidad antioxidante, reparadora y renovadora se mantiene constante desde el primer período de vida. En tal caso, la duración de la vida estaría vinculada al programa de la muerte celular por apoptosis. En este sentido, el potencial vital también podría resultar del potencial de crecimiento. Entonces, sin envejecimiento, la vida cesaría con el crecimiento, cuyo límite sería modulado hacia arriba por la hormona de crecimiento y sucedáneos como la IGF-1.

Por el contrario, la finalización del proceso de crecimiento y diferenciación no va seguida de la muerte del individuo si éste dispone de un sistema regulador capaz de

retrasar los efectos deletéreos de las distintas formas de desgaste. Sólo cuando estos efectos son incompatibles con la vida aparece la muerte. Es decir, se trata de una muerte por «derrumbe», no programada. En cambio, sí que están genéticamente determinados cada uno de los procesos involucrados en el sistema regulador que, al haber emanado de la defensa del individuo contra la agresión del medio, no es específico del envejecimiento.

Extrapolando las premisas aquí mencionadas al ser humano se concluye que su envejecimiento acontece por la limitación en el tiempo del programa de crecimiento y diferenciación, conduciendo consecutivamente al declive de las defensas adaptativas. El consumo progresivo de estas reservas incapacitará cada vez más a proteger al individuo contra el desgaste y sus consecuencias. El resultado es la regresión progresiva como expresión del envejecimiento que avanza irremediabilmente hacia la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Orr WC, Sohal RS. Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1994;263:1128-30.
- Harman D. The free-radical theory of aging. En: Warner HR et al, eds. *Modern biological theories of aging*. New York: Raven Press; 1987. p. 81-7.
- Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci* 1963;49:517-21.
- Gershon D, Gershon H. An evaluation of the «error catastrophe» theories of ageing in the light of recent experimental results. *Gerontology* 1976;22:212-9.
- Davies J. Theories and general principles of aging. En: Brocklehurst JC et al, eds. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. London: Churchill Livington; 1992.
- Miquel J. Role of mitochondria in cell aging. En: Macieira-Coelho A, ed. *Molecular basis of aging*. Boca Raton FL: CRC Press; 1995. p. 219-33.
- Beier W. Skalare und vektorielle Beschreibung der Alternsprozesse des Menschen. En: *Prozesse des Alterns*. Akademie-Verlag, Berlin 1989. p. 25-46.
- Meites J. Effects of aging on the hypothalamic-pituitary axis. *Rev Biol Res Aging* 1990;4:253-61.
- Hausman PB, Weksler ME. Changes in the immune response with age. En: Finch CE, Schneider EL, eds. *Handbook of the biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1985. p. 414-32.
- Hayflick L. The limited in vitro lifespan of human diploid cell strain. *Exp Cell Res* 1965;37:614-36.
- Ruiz-Torres A. The role of insulin-like growth factor1 and insulin in ageing and atherosclerosis. En *Endocrin facets of ageing*. Wiley, Chichester 2002, Novartis Foundation Symposium 242, p. 143-60.
- Macieira-Coelho A. Neoplastic disease through the human life span. *Biogerontology* 2001;2:179-92.
- Ruiz-Torres A, Gimeno A, Melón J, Mendez L, Muñoz FJ, Macía M. Age-related loss of proliferative activity of human vascular smooth muscle cells in culture. *Mech Ageing Dev* 1999;110:49-55.
- Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000;408:233-8.