



Retos de la **nutrición** en el **siglo XXI** ante el **envejecimiento** **poblacional**

Coordinadores:

Gregorio Varela Moreiras

Catedrático de Nutrición y Bromatología,
Universidad CEU San Pablo.

Elena Alonso Aperte

Profesora Agregada de Nutrición y Bromatología,
Universidad CEU San Pablo.



© INSTITUTO TOMÁS PASCUAL SANZ
para la nutrición y la salud.

© Universidad San Pablo CEU

Coordinación editorial: 
International Marketing & Communication, S.A.

Alberto Alcocer, 13, 1º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73. imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-692-0215-9
Depósito Legal: M-12704-2009

ÍNDICE

Prólogo de Ricardo Martí Fluxá	9
Prólogo de Alfonso Bullón de Mendoza y Gómez de Valugera	11
Introducción	13
<i>Gregorio Varela Moreiras, Elena Alonso Aperte</i>	
CAPÍTULO 1. ¿Qué es envejecer?	17
<i>José Manuel Ribera Casado</i>	
Resumen	17
El envejecimiento	17
Esperanza de vida	19
Envejecimiento intrínseco y envejecimiento secundario.	
Formas de envejecer	19
Cambios asociados al proceso de envejecimiento	23
Bibliografía general recomendada	28
CAPÍTULO 2. Teorías del envejecimiento	29
<i>Mónica De la Fuente Del Rey</i>	
Resumen	29
El proceso de envejecimiento	29
Teorías sobre el envejecimiento	30
Teoría integradora del envejecimiento	36
Una nueva teoría de la oxidación-inflamación. Papel del sistema inmunitario en la velocidad de envejecimiento	36
Sistemas de actuación con el estilo de vida para mantener en mejores condiciones la función inmunitaria en el envejecimiento y aumentar la longevidad. Acreditación de la teoría de la oxidación-inflamación	42
Conclusiones y recomendaciones	45
Bibliografía general recomendada	46

CAPÍTULO 3. ¿Cerebro envejecido?	49
<i>Francisco Mora Teruel</i>	
Resumen	49
Cerebro envejecido	49
Genoma, ambioma y envejecimiento	49
Neuronas y células gliales, ¿mueren durante el proceso de envejecimiento?	50
Neuronas nuevas en cerebros viejos	52
¿Se puede retrasar el proceso de envejecimiento cerebral?	53
Enriquecimiento ambiental y envejecimiento	55
Bibliografía	55
<hr/>	
CAPÍTULO 4. Ejercicio físico y envejecimiento saludable	59
<i>Antoni Salvá-Casanovas</i>	
Introducción	59
Epidemiología de la actividad física en personas mayores	60
Beneficios de la actividad física	61
La práctica del ejercicio físico	63
Tipos de ejercicio físico	64
Una propuesta práctica de realización de ejercicio físico	67
¿Cómo mantener en el tiempo la práctica del ejercicio físico?	69
Bibliografía	70
<hr/>	
CAPÍTULO 5. Requerimientos y recomendaciones nutricionales para personas de edad	73
<i>Olga Moreiras Tuny</i>	
Resumen	73
Energía y nutrientes	74
Ingestas Recomendadas	76
Significado con respecto al estatus nutricional de los diferentes niveles de consumo respecto a las Ingestas Recomendadas de energía y nutriente	78
Nutrición y envejecimiento	80
Necesidades de energía y nutrientes de las personas de edad avanzada	80
Densidad de nutrientes	88
Consideraciones finales	90

Bibliografía	91
Enlaces a páginas web y direcciones de interés	92

CAPÍTULO 6. Perfil de ingesta nutricional en residencias de ancianos en España: situación actual vs situación deseable	93
<i>Javier Aranceta Bartrina</i>	
Introducción	93
Aportes nutricionales en ancianos institucionalizados en España	94
Propuestas de mejora	96
Bibliografía	98

CAPÍTULO 7. Salud ósea y envejecimiento	101
<i>José Manuel Quesada Gómez</i>	
Resumen	101
Introducción	101
Remodelado óseo normal	103
Modificación del remodelado óseo con el envejecimiento	105
Bibliografía	111

CAPÍTULO 8. Nutrición y deterioro cognitivo	115
<i>Gabor Abellan van Kan, Sophie Gillette-Guyonnet, Bruno Vellas</i>	
Resumen	115
Introducción	115
Lípidos	116
Vitaminas relacionadas con la homocisteína	119
Antioxidantes	121
Conclusiones	123
Bibliografía recomendada	123
Bibliografía	124

PRÓLOGO

Como Presidente del Instituto Tomás Pascual Sanz es para mí un placer presentarles este libro que recoge todas las intervenciones de la Jornada “Retos de la nutrición en el siglo XXI ante el envejecimiento poblacional”.

En este caso, es un placer doble. En primer lugar, la Jornada fue organizada conjuntamente con la Universidad CEU San Pablo, una institución de excelencia que desde hace años ha venido colaborando primero con el Grupo Leche Pascual y posteriormente con el Instituto Tomás Pascual Sanz para la nutrición y la salud.

En segundo lugar, el tema escogido “Nutrición y envejecimiento poblacional” es de particular interés social, humano y científico. Según el Instituto Nacional de Estadística, la población española en el año 2007 ascendió a 44,47 millones y en el año 2015 subirá a 49,84 millones; en este período de tiempo un 21-22% de la población serán personas mayores de 59 años, un porcentaje ligeramente superior al de los menores de 21 años. Estamos tratando con un colectivo muy relevante, en todos los aspectos.

François de la Rochefoucauld, un noble francés de vida turbulenta y aventurera decía *“poca gente domina el arte de saber envejecer”*. Lograr envejecer con éxito, con buena salud física y mental, con interés por aprender y desarrollar nuevas habilidades es un reto para todos, particularmente en una sociedad como la actual donde las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones, el desarraigo de hijos y familiares, la incorporación generalizada de la mujer al trabajo y los nuevos entornos laborales y de mercado nos arrastran a cambios constantes, difíciles de comprender, aceptar y dominar.

Como en tantas otras cosas, la alimentación y los buenos hábitos de vida son fundamentales. Hemos aprendido en esta Jornada que comer poco, comer bien y mantener una actividad física adecuada y rutinaria son elementos claves para envejecer con éxito.

En nombre del Instituto, agradecemos la participación de los ponentes, todos ellos de una alta calidad científica y profesional. Nuestra felicitación y agradecimiento también a nuestro amigo el profesor Gregorio Varela Moreiras y a la doctora Elena Alonso Aperte, que diseñaron el programa científico de la Jornada y seleccionaron a los ponentes. Por último, a la Universidad CEU San Pablo por su hospitalidad y ayuda.

A todos ustedes desearles una lectura provechosa que, aunque todos seamos aún jóvenes, nos permita decir como Platón *“envejeczo aprendiendo cada día muchas cosas nuevas”*.

Muchas gracias.

Ricardo Martí Fluxá

Presidente del Instituto Tomás Pascual Sanz
para la nutrición y la salud.

PRÓLOGO

El envejecimiento es un proceso fisiológico que acompaña a todos los seres vivos desde el momento de su nacimiento. En la actualidad, no se puede mantener que la vejez constituya una enfermedad, pero sí que el proceso de envejecimiento suele conducir a un declinar de la capacidad funcional y al mayor riesgo de enfermedad y muerte. Son muchas, pero ninguna definitiva, las teorías que tratan de explicar este fenómeno, aunque se conoce que los factores genéticos y ambientales tienen una gran importancia en las patologías asociadas a la edad y al proceso de envejecimiento por sí mismo. Se considera científicamente que el envejecimiento es el efecto acumulativo de la interacción de muchas influencias a lo largo de la vida: la herencia, el medio ambiente, las influencias culturales y psicológicas, la dieta, el ejercicio físico, etc. Cada persona envejece a una velocidad única, y aunque hay cambios típicos de la edad, se producen a diferentes ritmos y en diferentes grados.

Desde el punto de vista sociológico y sanitario es muy importante recordar el siguiente principio: hay más personas mayores porque llegan más supervivientes a la edad de sesenta y cinco años, y hay más envejecimiento porque hay menos jóvenes, consecuencia de la caída de la fecundidad, que hace subir el peso proporcional de los mayores en el conjunto de la población. Además, los que llegan son más longevos que hace unas décadas. Es decir, las dos fuerzas que explican el envejecimiento son la caída de la fecundidad y el avance de la longevidad. Por todo lo anterior, todos somos conscientes, o deberíamos serlo, en los llamados países occidentales del fenómeno de que la edad media de la población y la proporción de ancianos están aumentando, y que lo van a seguir haciendo al menos durante el primer tercio del s. XXI.

Este envejecimiento es el símbolo de una de las más antiguas aspiraciones de la humanidad: “vivir, sino para siempre, por lo menos cuanto más”, es decir, con el incremento de la edad el deseo de mantener una buena salud y funcionalidad o mejorar la calidad de vida ha anulado el simple deseo de vivir más tiempo.

La dieta y la nutrición, como factores contribuyentes más importantes a lo largo del ciclo vital completo, tienen mucho que ofrecer en este sentido y, particularmente, en la pérdida de tejidos y funciones y en la prevención o tratamiento paliativo de numerosas enfermedades que afectan a las personas mayores. Todo ello en un contexto, el de nuestros países occidentales, en el que son las personas mayores las que sufren mayores problemas de desnutrición y a las que no se les ha prestado suficiente atención nutricional y sanitaria en general. En definitiva, la nutrición en las personas mayores es la auténtica revolución pendiente, y debería constituir una auténtica prioridad pública.

La presente Monografía realizada por la Universidad CEU San Pablo a través de su Cátedra en Alimentación y Salud, junto con el Instituto Tomás Pascual para la nutrición y salud recoge las apor-

taciones de una serie de expertos en temas relacionados con el envejecimiento, desde muy diferentes puntos de vista, y siempre en relación con la Alimentación y la Nutrición. Son la afortunada consecuencia de la Jornada "Retos de la Nutrición en el siglo XXI ante el Envejecimiento Poblacional", que acogió con indudable éxito nuestra Universidad CEU San Pablo, dentro del conjunto de actividades que desde hace ya diez años se vienen realizando desde la Cátedra implantada en nuestra Facultad de Farmacia, y que está patrocinada por el Instituto Tomás Pascual Sanz para la nutrición y la salud. Nuestro mayor agradecimiento a dicha Institución por la magnífica colaboración establecida. Quiero igualmente agradecer muy sinceramente la iniciativa de los coordinadores de la Jornada y editores del presente libro, profesores Elena Alonso Aperte y Gregorio Varela Moreiras, docentes e investigadores de nuestra Universidad, así como a todos los autores que tan brillantemente han contribuido a que fructifique el presente libro.

Estoy convencido que este libro que el lector tiene en sus manos contribuye de manera significativa al acercamiento a un tema muy complejo, la relación entre nutrición y envejecimiento, que exige debate científico como el que se reproduce en estas páginas, y que sin duda tendrá muy positivas repercusiones sanitarias, económicas y sociales.

Alfonso Bullón de Mendoza y Gómez de Valugera

Rector de la Universidad CEU San Pablo.

INTRODUCCIÓN

Gregorio Varela Moreiras, Elena Alonso Aperte

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos,
Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Madrid.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) del Padrón municipal de habitantes de 2005, había contabilizadas en España 7.332.267 personas de 65 y más años. Las proyecciones de población de Naciones Unidas para 2050 (United Nations: World Population Prospects: The 2004 Revision) calculan que España será el tercer país más viejo del mundo con un 34,1% de población mayor en 2050. Además de este aumento de personas mayores, se está produciendo un evidente envejecimiento de las personas mayores de más edad. En la última década, el colectivo de personas de 80 y más años ha crecido más que los otros grupos de edad, mientras que los jóvenes de hasta 20 años es el grupo que más población pierde. Entre 1991 y 2005 se ha incrementado el número de personas octogenarias en un 66%, mientras que el total de la población lo ha hecho un 13%, incluida la población inmigrante. España, por lo tanto, se mantendrá a mediados de siglo en la tercera posición, tanto en el porcentaje de personas mayores como en el de personas octogenarias. Por último, predomina en la vejez el género femenino. Las mujeres tienen una esperanza de vida superior, lo que condiciona una feminización de la vejez. El mayor número de mujeres frente al de hombres en las edades avanzadas es una característica mundial y esto tiene implicaciones para la sociedad y los propios individuos.

Podemos resumir el envejecimiento en el siguiente principio: hay más personas mayores porque llegan más supervivientes a la edad de 65 años, y hay más envejecimiento porque hay menos jóvenes, consecuencia de la caída de la fecundidad, que hace subir el peso proporcional de las personas mayores en el conjunto de la población. Es decir, los dos parámetros que explican el envejecimiento son la caída de la fecundidad y el avance de la longevidad.

Por todo lo anterior, todos somos conscientes, o deberíamos serlo, en los llamados países occidentales, de que la edad media de la población y la proporción de ancianos están aumentando y que lo van a seguir haciendo, al menos durante el primer tercio del s. XXI.

Este envejecimiento es el símbolo de una de las más antiguas aspiraciones de la humanidad: “vivir, sino para siempre, por lo menos cuanto más”, y lo estamos consiguiendo. Pero avanzando un poco más allá, con el incremento de la edad el deseo de mantener una buena salud y funcionalidad o mejorar la calidad de vida ha anulado el simple deseo de vivir más tiempo.

En el siglo XXI que vivimos no se puede mantener que la vejez sea una enfermedad. El envejecimiento es un proceso fisiológico, controlado genéticamente y modulado por el medio ambiente, que nos acompaña desde el momento del nacimiento.

Se trata de un fenómeno complejo que abarca cambios moleculares, celulares, fisiológicos y psicológicos. Es universal (afecta a todos los seres vivos) y progresivo, ya que comienza en el nacimiento y termina con la muerte. Los problemas de salud y la declinación fisiológica se desarrollan progresivamente. En la actualidad, se considera que el envejecimiento es el efecto acumulativo de la interacción de muchas influencias a lo largo de la vida. Piénsese entre éstas en la herencia, el medio ambiente, las influencias culturales y psicológicas, la dieta, la actividad física, el estado anímico, etc. A diferencia de lo que ocurre en la adolescencia, donde ocurren cambios predecibles, cada persona envejece a una velocidad única y los cambios ocurren a diferentes ritmos y en diferentes grados. Y es que incluso en la misma persona, los diferentes sistemas orgánicos envejecen a una velocidad diferente. Son múltiples los procesos celulares clave, pero interesa muchísimo conocerlos para, a través de ellos, intervenir para retrasar los “inconvenientes” del envejecimiento y elevar así la calidad de vida, no sólo alargándola sino también ensanchándola.

Aunque los efectos directos del proceso de envejecimiento no parece que sean tan claros, la alimentación y la nutrición juegan papeles esenciales, y la prueba más evidente es que personas muy ancianas permanecen sanas siempre que su estado de nutrición sea adecuado. Más aún, hoy sabemos que cada vez hay un mayor número de personas de edad que se vuelven frágiles, que presentan disminución de la función visual, aumento de las alteraciones cognoscitivas y trastornos del equilibrio o la marcha que afectan a su capacidad de movimiento, factores todos ellos que pueden limitar las posibilidades de adquirir y preparar comida. Además, se produce una disminución del apetito, fundamentalmente como consecuencia de una menor actividad física, de problemas bucodentales o de trastornos del estado de ánimo, con el peligro potencial de que se reduzca la ingesta de nutrientes esenciales. De hecho, podemos afirmar que mientras en los países pobres son los niños los que más padecen desnutriciones, en los llamados desarrollados son las personas de edad las más afectadas. Por tanto, las medidas preventivas relacionadas con la nutrición deberán dirigirse no sólo a la prolongación de la vida sino al incremento de su calidad, mediante el mantenimiento de la funcionalidad.

En resumen, puede considerarse que la nutrición interactúa con el proceso de envejecimiento de varias formas:

1. La mayoría de las funciones corporales declinan progresivamente a lo largo de la vida adulta. La pregunta es cómo la nutrición y formas de estilo de vida contribuyen a empeorar o mejorar la pérdida de tejidos y funciones ligadas a la edad.
2. La frecuencia de enfermedades crónicas degenerativas se incrementa con la edad. En este sentido, existe clara evidencia de factores dietéticos implicados en la etiología de estas enfermedades que, a su vez, pueden beneficiarse de una intervención nutricional.

3. La mayoría de las personas comen menos a medida que la edad avanza y, en consecuencia, las ingestas de nutrientes pueden resultar más bajas que las recomendadas. Una importante cuestión es si las personas de edad tienen adecuado suministro de energía y nutrientes para mantener y aún mejorar su salud.
4. Con la edad, los aportes alimentarios tienen un rendimiento metabólico menor y el apetito tiende a disminuir. Por tanto, es indispensable administrar al organismo los nutrientes necesarios, sobre todo si el individuo se mantiene activo. En definitiva, en muchas ocasiones se debe mejorar la densidad de nutrientes de la dieta.
5. Se hace necesario distinguir entre el anciano sano y el anciano enfermo. En el sano, la alimentación equilibrada debe ser suficiente para prevenir las subcarencias o carencias nutricionales y así retrasar el proceso de envejecimiento y evitar la aparición de enfermedades. En el individuo enfermo, el frecuente aumento de los requerimientos nutricionales no se suele acompañar del paralelo aumento en la alimentación, lo que provoca una disminución de las reservas corporales y una mayor fragilidad del organismo.

Finalmente, debe recordarse que la gente no llega de repente a los 70 años, y el estado de salud a esta edad hay que contemplarlo en el contexto de procesos a lo largo de la vida, de tipo social, de conducta y biomédicos: la mayoría de enfermedades tienen su origen en una edad temprana, y en su etiología se encuentran tanto aspectos nutricionales como de estilo de vida.

La presente Monografía, realizada por la Universidad CEU San Pablo a través de su Cátedra en Alimentación y Salud junto con el Instituto Tomás Pascual para la nutrición y salud, recoge las aportaciones de una serie de expertos en temas relacionados con el envejecimiento, desde muy diferentes puntos de vista y siempre en relación con la Alimentación y la Nutrición. Se abordan de manera actualizada conocimientos y actitudes que deben traducirse en una mejor comprensión y atención hacia las personas de edad. Se ha pretendido con ello aportar información y experiencia para conseguir envejecer con salud.

Los temas tratados son específicos de la senectud, analizados desde muy diferentes ópticas, como corresponde al propio tema objeto de la Monografía. El capítulo 1, del que se encarga el Prof. José Manuel Ribera Casado, nos introduce de manera magnífica a la siempre temida, difícil pero también buscada pregunta “¿Qué es envejecer?”. El capítulo 2 de la Prof.^a Mónica De la Fuente revisa los grandes grupos de teorías sobre el envejecimiento: las genéticas, las epigenéticas y la más reciente de la oxidación-inflamación con un importante papel del sistema inmunitario. El capítulo 3 del Prof. Francisco Mora Teruel explica el fenómeno del envejecimiento cerebral como proceso deletéreo pero fisiológico, y describe cómo el estilo de dieta y el ejercicio físico pueden condicionar el proceso normal de envejecimiento cerebral. En definitiva, trata de explicar cómo se puede evitar, o al menos retrasar, el apagón emocional asociado al envejecimiento. El Dr. Antoni Salvà en el capítulo 4 sobre “Ejercicio físico y envejecimiento saludable” revisa y compara el papel del ejercicio físico moderado como factor de protección para evitar o retrasar el deterioro funcional, con el

del ejercicio intenso/extenuante, que puede suponer por el contrario un claro riesgo. El capítulo 5 se encarga de los requerimientos y recomendaciones nutricionales para personas de edad, la dificultad en su establecimiento al ser el grupo más heterogéneo de la población, el solapamiento que se produce entre estado de salud y enfermedad en la edad avanzada, y el reto de mejorar la densidad de nutrientes de la dieta de las personas mayores para evitar problemas de malnutrición. El Dr. Javier Aranceta revisa en el capítulo 6 los puntos fuertes y débiles de la alimentación en ancianos institucionalizados en España, mostrando qué sería lo deseable y manifestando la necesidad imperiosa de profesionalizar los servicios de restauración que se ocupan de nuestros mayores. Los últimos capítulos de la Monografía tratan dos patologías de especial relevancia en las personas de edad: por un lado, el Dr. José Manuel Quesada en el capítulo 7 nos da las claves sobre “Salud Ósea y Envejecimiento”, las consecuencias más graves de la pérdida de la misma, la osteoporosis como enfermedad silenciosa y los factores que pueden influir en su etiología y/o prevención. Por último, en el capítulo 8 sobre “Nutrición y deterioro cognitivo”, los Dres. Gabor Abellán, Sophie Gillete-Guyonnet y Bruno Vellas abordan el papel de la nutrición en la prevención del deterioro cognitivo y muestran la evidencia científica actual en relación con la manifestación más grave, la enfermedad de Alzheimer.

Por todo lo anterior, la presente Monografía consigue, desde diferentes perspectivas, analizar cómo se puede alcanzar el llamado envejecimiento saludable, sin duda uno de los grandes retos en el presente y futuro. La Genética, la Medicina Molecular y la Nutrición parecen herramientas imprescindibles para avanzar, para tratar de ganar esta dura y larga batalla. La nutrición en las personas mayores es la auténtica revolución pendiente y debería constituir una auténtica prioridad pública en una sociedad avanzada y progresista como la española. Esperamos que, modestamente, hayamos podido contribuir a ello.

Los editores quieren finalmente mostrar su inmenso agradecimiento a todos los asistentes a la Jornada que ha originado este libro que presentamos; a los autores, por su maestría y entusiasmo, así como al Instituto Tomás Pascual para la Nutrición y Salud, por su apuesta valiente y decidida en apoyar la organización de la Jornada e impulsar el presente texto, a través de la Cátedra que patrocina en nuestra Universidad CEU San Pablo.

A todos, gracias.

¿Qué es envejecer?

José Manuel Ribera Casado

Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Resumen

Envejecer es muchas cosas. Al menos las tres siguientes, complementarias entre sí. En términos individuales representa una aspiración universal. Desde una perspectiva poblacional supone una realidad sociodemográfica. En términos biológicos representa un proceso, que se inicia en torno a los 30 años (quizás desde el propio nacimiento) y que se desarrolla de manera inexorable a lo largo de todo el resto de la vida.

Desde una perspectiva bio-fisiológica, durante el envejecimiento se producen algunos cambios inevitables, derivados de la carga genética individual y del uso continuado de nuestro propio organismo. Este fenómeno recibe el nombre de **envejecimiento intrínseco, primario o fisiológico**. Sobre ellos, hoy por hoy, no existen posibilidades de intervención.

En paralelo tienen lugar otros cambios, bajo el epígrafe de **envejecimiento extrínseco o secundario** que, sumados a los dependientes del envejecimiento primario, van a condicionar nuestra forma de envejecer. Este segundo grupo de modificaciones ligadas al envejecimiento se desdobra, a su vez, en dos grandes apartados. Uno de ellos está determinado por las secuelas de enfermedades, accidentes o intervenciones quirúrgicas acaecidas a lo largo de la vida (envejecimiento patológico). El otro, relacionado con el tipo de vida que haya llevado el individuo (factores ambientales), está vinculado a cuestiones como la actividad física, la alimentación, los hábitos tóxicos, el grado de contaminación ambiental, etc. Ante ambos tipos de cambio existen posibilidades de intervención, fundamentalmente ligadas a la prevención, que pueden facilitar el logro de un “envejecimiento satisfactorio” y de una “vejez saludable”.

El envejecimiento

Resulta difícil definir el envejecimiento como concepto. Sobre él se pueden hacer distintas **consideraciones**, fundamentalmente tres. La primera es que se trata de algo a lo que todos aspiramos. Nadie quiere morir joven. Por muy negativa que pueda ser la visión que cada persona tenga sobre la vejez, la evidencia demuestra que todos queremos alcanzarla. En las encuestas poblacionales siempre aparece la salud como la primera aspiración de los individuos. Esto ocurre en proporciones tanto más altas cuanto mayor es la edad del colectivo encuestado.

La segunda consideración tiene que ver con la demografía. Hasta el siglo xx sobrepasar una determinada edad era un fenómeno raro, al alcance de pocas personas. Se vivía como algo singular y no constituía en ningún caso un fenómeno significativo en el contexto general de la sociedad. La transición demográfica de los últimos 100 años nos ha conducido a una sociedad cada vez más envejecida, donde una parte muy importante del conjunto de la población llega a edades que eran impensables apenas unas décadas antes. Merece la pena recordar algunos datos.

La esperanza de vida media en los países del occidente europeo al inicio del siglo xx estaba situada entre los 35 y 40 años, algo más alta en el caso de las mujeres. Cien años después, en ese mismo marco geográfico, estos valores superan los 80 años en las mujeres y se aproximan a esa edad en los hombres. Si a ello unimos que se ha reducido drásticamente el número de nacimientos, entenderemos que la tasa de personas por encima de los 65 años –la edad mayoritaria de jubilación- se haya disparado de una manera espectacular, situándose, según los países, entre el 15 y el 18% del total de la población. En España, casi siete millones y medio de personas superan los 65 años, son tres millones más que los que podían encontrarse en el censo de 1981. Los que han rebasado los 80 son casi dos millones. Al igual que ocurre en la Europa más desarrollada, por primera vez en la historia, el número de los mayores de 65 es superior al de menores de 15. Hay más viejos que niños.

A que esto sea así han contribuido factores muy diversos, mayoritariamente ligados a la prevención. En primer lugar, y sobre todo, las medidas de Salud Pública, entre las que se incluye algo tan elemental como la potabilización del agua, una medida que no se generalizó en España hasta bien entrado el siglo xx. También los avances en el campo de la epidemiología y, de forma específica, el conocimiento progresivo de los diferentes factores de riesgo frente a toda clase de enfermedades y la posibilidad de “enfrentarse” a ellos. Este tema, la entrada en escena de los llamados “factores de riesgo”, es otro fenómeno reciente. Sólo a partir de la publicación de los primeros datos del estudio Framingham, en los años cincuenta del pasado siglo, se empieza a hablar de ello. En mucha menor medida han jugado un papel relevante otros avances más directamente vinculados a la salud individual como pueden ser los referidos a la farmacología, a la anestesia o a las técnicas quirúrgicas. Junto a estos progresos directamente vinculados con la salud han contribuido también otros muchos elementos derivados de lo que podríamos llamar avances sociales y desarrollo económico.

A partir de aquí me centraré en lo que he calificado como tercera evidencia en relación con el envejecimiento, aquella que nos habla de las modificaciones acaecidas en nuestro organismo según envejecemos. Son modificaciones muy importantes que suelen traducirse en pérdidas. Envejecer equivale a dejar en el camino por vías muy diversas buena parte del enorme margen de reserva funcional con el que nacemos. Son pérdidas que nos hacen cada vez más vulnerables ante cualquier forma de agresión, facilitando así la claudicación orgánica, la aparición de enfermedad y, en último término, la muerte.

Esperanza de vida

Merece la pena recordar algunos conceptos en torno a lo que conocemos como **esperanza o expectativa de vida**. Se trata de una expresión "polisémica" que requiere ser matizada. En la literatura inglesa se habla de *life span*, lo que podemos traducir como **extensión de vida**, o mejor **esperanza o expectativa de vida máxima**. Se alude con ello al máximo período de tiempo que, en la mejor situación posible, puede alcanzar la vida de un individuo o de un animal determinado. Es un tope diferente para cada especie animal, pero común para todos los individuos de la misma, y apenas ha experimentado mínimas modificaciones a lo largo del tiempo. Para conocer la esperanza de vida máxima en la especie humana es necesario disponer de sus fechas de nacimiento y de muerte, algo sólo posible a partir de la instauración generalizada del "Registro Civil", lo que tuvo lugar en los países europeos en el primer tercio del siglo XIX. La persona más longeva de la que existe constancia, Jeanne Calment, falleció en Francia en 1997 a la edad de 122 años.

Un segundo concepto es el de **esperanza o expectativa de vida media**. Alude al período de tiempo que, con criterios estadísticos, puede previsiblemente vivir un individuo a partir de un momento determinado, bien sea éste el de su nacimiento o el de una edad cualquiera. Requiere también un referente geográfico. Para establecer esta cifra se toma como base el conjunto de la población de referencia y se establece el valor medio previsible. Este concepto es cambiante, ha sufrido modificaciones muy importantes a lo largo de la historia y también en función del lugar analizado.

Los otros dos conceptos importantes relacionados con la esperanza de vida son los de **esperanza de vida independiente** y su contrapunto, el de **esperanza de vida dependiente**. Aquí, la frontera viene determinada por el hecho de que el sujeto en cuestión sea o no capaz de valerse por sí mismo para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria o bien requiera para ello de la ayuda de terceras personas. En este contexto, lo que conocemos como "dependencia", se ha convertido en un referente fundamental para nuestra sociedad hasta el punto de haber dado lugar en nuestro país y también en otros a una Ley específica, que algunos han calificado como la base para establecer el cuarto pilar del estado de bienestar en una sociedad desarrollada. El logro de una buena "capacidad funcional" –la antítesis de lo que es la dependencia– constituye el objetivo fundamental de la especialidad de Geriátrica y representa su reto más específico como especialidad médica.

Envejecimiento intrínseco y envejecimiento secundario. Formas de envejecer

La vejez no es un estado que se alcance de golpe. No existe ninguna edad que sirva como frontera de entrada. Establecer un tope, una edad, sólo tiene sentido en dos situaciones: para la Administración cuando nos jubila o para los demógrafos y epidemiólogos cuando necesitan llevar a cabo estudios poblacionales. En términos biológicos, el envejecimiento se produce de una manera dinámica y viene modulado por tres vías complementarias, conceptualmente muy diferenciadas

entre sí, pero que se entrelazan y se superponen a lo largo de los años hasta dar lugar en cada caso a la resultante actual de toda persona sea cualquiera su edad.

En primer lugar hay que tomar en consideración lo que conocemos como **envejecimiento intrínseco**, también llamado primario o fisiológico. Está condicionado por la carga genética con la que nace cada individuo y se ve facilitado por el uso continuo de nuestro organismo a lo largo de la vida. Son cambios vinculados al simple paso del tiempo. Los mecanismos a través de los cuales se producen este tipo de pérdidas –lo que conocemos como teorías del envejecimiento– son tratados extensamente en otro capítulo de este libro. En todo caso, sí que conviene destacar que una característica fundamental de este condicionante de nuestro envejecimiento es su universalidad, en el doble sentido de afectar a todos los individuos sin excepción, y de hacerlo a cada uno de los componentes orgánicos del mismo, por más que la cadencia de las modificaciones que determina puede variar de unas personas a otras, así como entre los distintos componentes del propio organismo.

El envejecimiento primario se estima que contribuye hasta en un 25% a las variaciones interindividuales en lo que se refiere a esperanza máxima de vida. Existen factores genéticos que juegan un papel importante en el desarrollo de determinadas enfermedades con una alta prevalencia en las edades avanzadas, que limitan la calidad de vida del individuo y, en muchas ocasiones, son causa de su fallecimiento. Me refiero a procesos dentro del área cardiovascular, a muchos tumores, a distintas enfermedades endocrino-metabólicas o a algunos procesos neurológicos.

Otro aspecto importante en relación con el envejecimiento primario es la imposibilidad práctica de interferir en el momento actual en los mecanismos que determinan este deterioro. Es posible que en el futuro el eventual acceso a técnicas que permitan la manipulación genética y, con ello, la modificación de las anomalías predisponentes para algunas enfermedades crónicas deje algún margen para la actuación en este sentido; también, quizás, el mejor conocimiento de las llamadas “teorías del envejecimiento” y la posibilidad de intervención directa sobre alguno de los factores que las condicionan. En todo caso, se trata, a día de hoy, de especulaciones de cara al futuro.

Las pérdidas derivadas del envejecimiento fisiológico, aun siendo universales, inciden de forma más llamativa en las funciones relacionadas con el esqueleto y con los sistemas renal, endocrino, gastrointestinal y neuromuscular, así como con las correspondientes a los diferentes sistemas reguladores involucrados en el control de la homeostasis. Las más expresivas de estas modificaciones son las pérdidas óseas y musculares, las que afectan a la piel, las pérdidas en el contenido de agua intra y extracelular, el aumento relativo de la proporción de grasas con respecto a los otros principios inmediatos y también la redistribución de las mismas.

El llamado **envejecimiento secundario**, o extrínseco, puede desdoblarse a su vez en dos subtipos en cuanto a sus mecanismos de actuación. El primero de ellos estaría vinculado a las pérdidas que se producen como consecuencia directa de los trastornos de salud acumulados a lo largo de la vida. Sería lo que conocemos como **envejecimiento patológico**, derivado o condicionado por



las secuelas de enfermedades, accidentes o mutilaciones quirúrgicas que cada sujeto ha ido experimentando a lo largo de su vida. Son procesos que, si no han originado la muerte, provocan limitaciones funcionales, grandes o pequeñas, que van a obligar a aceptar determinadas adaptaciones orgánicas para suplir la función deteriorada por cada evento patológico. Una infección como la tuberculosis durante la adolescencia o la juventud puede no matar a la persona, pero sí dejar secuelas que limiten la futura capacidad funcional del aparato respiratorio, condicionen cómo va a envejecer el protagonista y le conviertan en un sujeto más vulnerable a la patología respiratoria. Lo mismo cabe decir, en su caso, de un infarto agudo de miocardio, de la pérdida accidental de un miembro o de la resección quirúrgica de un riñón. Los ejemplos pueden ser infinitos.

En este campo sí que es posible la intervención en orden a mejorar los parámetros de envejecimiento, especialmente a través de la adopción de medidas preventivas eficaces por diferentes caminos. Un buen ejemplo de prevención primaria en este terreno podrían ser las vacunas que, al prevenir la enfermedad correspondiente, van a limitar igualmente las eventuales secuelas nocivas de las mismas. Hoy resulta excepcional ver personas adultas o ancianas con secuelas de una poliomielitis o de la viruela. Los ejemplos de prevención secundaria a través de fármacos o por otras vías son extraordinariamente abundantes, especialmente en la patología ligada al aparato cardiovascular; también las derivadas de un diagnóstico lo más precoz posible de determinadas enfermedades (ej. algunos tumores malignos) o de un control correcto de muchas enfermedades crónicas (ej. la hipertensión arterial o la diabetes mellitus tipo 2).

El segundo subtipo de envejecimiento secundario se correlaciona directamente con el tipo de vida que ha llevado el individuo. Es una forma del **"envejecimiento secundario"** vinculada al ambiente en el que ha transcurrido su vida, a sus hábitos y costumbres y, en general, a los factores de riesgo de todo tipo a que ha estado sometido. Tiene que ver con las consecuencias de la exposición a lo largo de muchos años a agentes como la contaminación, el humo, el hábito de unas dietas más o menos adecuadas o inadecuadas, el consumo mantenido de agentes tóxicos como el tabaco o el alcohol, el grado de estrés, la falta de actividad física o la exposición a determinados factores de riesgo.

También aquí, más que en ningún otro sitio, va a ser posible una intervención moduladora de carácter positivo en cuanto a la forma en la que se produce el envejecimiento. El mayor énfasis debe ponerse en todo lo relativo a la prevención primaria: llevar unos **"hábitos de vida saludables"** supone la mejor manera de prevención a cualquier edad. Los tres campos de actuación más importantes al respecto son:

- a) Los relativos a la actividad física,
- b) Los que tienen que ver con la alimentación, y
- c) La supresión de hábitos tóxicos, especialmente del tabaco.

No es posible detenerse en un análisis pormenorizado de las ventajas de prestar atención a estos aspectos. Algo se apunta en otros capítulos. Sí quiero dejar constancia de que actuar en estos

campos supone aumentar la esperanza de vida (vivir más) y mejorar su calidad (envejecer mejor y reducir el riesgo de patología).

De acuerdo con el peso relativo que, en cada caso, ha acompañado a los mecanismos dominantes que han intervenido en el proceso de envejecer de cada individuo, podemos establecer diversas denominaciones que, en todo caso, adolecen de ser excesivamente esquemáticas. Así, se habla de **envejecimiento eugérico** o satisfactorio cuando a lo largo de la vida han dominado los que he definido como “cambios fisiológicos”, con escasa incidencia de aquellos otros derivados de la patología o de factores ambientales adversos. Serían sujetos que han presentado pocas enfermedades y que, básicamente, han llevado lo que en el lenguaje vulgar se conoce como una vida sana, con un bajo nivel de agresividad por parte de los factores ambientales.

En contraposición, existe el **envejecimiento patogérico** o acelerado cuando un número alto de enfermedades o accidentes y/o un grado excesivo de sometimiento a factores ambientales nocivos a lo largo del tiempo han condicionado cambios excesivos y más precoces respecto del momento en el que previsiblemente podrían haber surgido. Son los sujetos que en el lenguaje popular “representan más edad de la que realmente tienen”.

La literatura geriátrica americana utiliza otros dos términos que, en cierta manera, vienen a expresar otras tantas formas de envejecer. Así habla de **usual aging** como expresión de lo que se supone la normalidad estadística en este terreno y de **successful aging** cuando quiere referirse a aquel grupo de individuos que ha logrado llegar a edades avanzadas en un envidiable estado de salud o, dicho de otra forma, que ha sido capaz de lograr un “envejecimiento satisfactorio”. En este último grupo los cambios del envejecimiento se reducirían a los que he calificado como intrínsecos. Habría en ellos una historia pobre en cuanto a patología y habrían llevado a cabo un tipo de vida saludable y poco contaminada por factores ambientales adversos.

Merece la pena comentar otros dos conceptos muy relacionados con todo lo que se lleva expuesto y por cuyo logro luchamos quienes, desde cualquier perspectiva, médica o no, trabajamos en el mundo del envejecimiento. Uno de ellos, de carácter poblacional, sería el que alude a la **rectangularización de la curva**. Con él se expresa el deseo de que, mientras no seamos capaces de extender nuestra esperanza de vida máxima, consigamos, al menos, aumentar la esperanza de vida media hasta aproximarla a los límites de vida máxima, de forma que las curvas de mortalidad en uno y otro caso se mantengan horizontales prácticamente hasta edades muy próximas a la frontera tope.

El segundo de estos conceptos es el de **compresión de la morbilidad** y tiene un carácter mucho más personal e individualizado. Dado que todos vamos a morir y que este hecho va a venir siempre condicionado por alguna enfermedad o incidente de carácter negativo que va a actuar como desencadenante, intentemos que todos aquellos procesos que limiten nuestra vitalidad y en el fondo son los determinantes de nuestra muerte se acumulen (se compriman) en un período corto y último de la vida. Un periodo de horas, días o semanas, de forma que hasta ese momento hayamos sido capaces de disfrutar de unas condiciones óptimas de salud.



Como un reto para esta primera parte del siglo XXI, en el año 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha acuñado la expresión **envejecimiento activo**, planteándolo como un objetivo por el que luchar en el curso de los próximos años. Sustituiría este eslogan –más que de eslogan habría que hablar de programa– a aquel que la propia OMS en la década de los noventa definía como envejecimiento saludable. La OMS define el envejecimiento activo como “el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen”. Este concepto dio lugar a un documento específico en la II Asamblea Mundial del Envejecimiento (Madrid, 2002).

Cambios asociados al proceso de envejecimiento

Desde un punto de vista práctico, debemos asumir que a través de los diferentes mecanismos a los que me acabo de referir, **con el envejecimiento se produce** (tablas 1 y 2):

- a) Una pérdida total de determinadas funciones. Quizás el ejemplo más claro sea la pérdida de la capacidad reproductora en la mujer pasada la edad de la menopausia, pérdida que, en menor medida y de forma más tardía e irregular, también ocurre en el hombre.
- b) Cambios funcionales secundarios a otros estructurales. Son los más comunes y afectan a todos los órganos y sistemas. La norma es que las alteraciones funcionales siguen a las pérdidas anatómicas, aunque no siempre está claro que éste sea el orden. Muchas de estas pérdidas pueden ser parcialmente suplidas durante un tiempo a través de los mecanismos de reserva fisiológica del organismo. Los ejemplos son múltiples. Uno típico podría ser la pérdida progresiva en el funcionalismo renal secundaria a la disminución de la población de nefronas, disminución que probablemente se deba, al menos en gran medida, a la reducción del flujo vascular al riñón. Muchas alteraciones en el comportamiento o en la función mental del individuo tienen también su origen en las pérdidas de población neuronal y sináptica asociadas a la edad.
- c) Pérdidas o limitaciones funcionales sin alteraciones estructurales demostrables. Son mucho menos frecuentes. Su ejemplo más típico tal vez sea la reducción con la edad en la velocidad de conducción de la fibra nerviosa periférica sin acompañamiento de cambios morfológicos en el nervio.
- d) Cambios secundarios a fallos o interrupción de los mecanismos de control. Así, se elevan mucho los niveles de gonadotropinas en la mujer, como consecuencia del sistema de retroacción de regulación cuando, tras la menopausia, hay una caída en la producción de hormonas sexuales.
- e) En raras ocasiones se producen respuestas por exceso. También el sistema endocrino puede ofrecer algunos ejemplos, como el aumento de secreción de hormona antidiurética en respuesta a las modificaciones con la osmolaridad.

Tabla 1. Principales cambios morfológicos de los distintos aparatos con el envejecimiento

APARATO CARDIOVASCULAR

- Reducción en el número de células marcapaso.
- Mayor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo.
- Aumento de las áreas de fibrosis.
- Menor número de miocitos, con modificación en las características del sarcolema y en la composición de las isoenzimas.
- Calcificaciones valvulares y subvalvulares.
- Degeneración mixoide de las valvulas auriculoventriculares.
- Engrosamiento de la pared arterial.

APARATO RESPIRATORIO

- Calcificación de los cartílagos traqueales.
- Disminución del número y actividad de los cilios.
- Aumento en número y tamaño de las glándulas mucosas bronquiales.
- Aumento del volumen residual y del "espacio muerto".
- Pérdida del "resorte elástico" y de la elasticidad pulmonar.
- Reorganización de la arquitectura alveolar con aplanamiento de los alvéolos y pérdida de superficie interna del pulmón.
- Pérdidas en el aparato de sostén (vértebras, discos, cartílagos costales y musculatura auxiliar).

APARATO DIGESTIVO

- Menor producción de saliva.
- Pérdidas frecuentes de piezas dentarias.
- Tendencia a la atrofia y a la desdiferenciación funcional de toda la mucosa gastrointestinal.
- Zonas de gastritis atrófica.
- Reducción del número de glándulas mucosas.
- Tendencia a la aparición de divertículos.

SISTEMA NERVIOSO

- Pérdida de peso del cerebro (10% entre los 20 y 90 años).
- Aumento del tamaño de los surcos interhemisféricos y de los ventrículos cerebrales.
- Fibrosis, calcificación y osificación de las meninges.
- Pérdida irreversible de neuronas.
- Fenómenos de neuroplasticidad (neoconexiones dentríticas).
- Cambios en la membrana plasmática neuronal.
- Aumento progresivo de "hallazgos problema": cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, placas seniles, degeneración granulovacuolar, distrofia neuroaxonal.

SISTEMA NEFROUROLÓGICO

- Reducción en el volumen y peso del riñón.
- Despoblación nefronal progresiva, más acusada en la cortical.
- Reducción progresiva de la superficie de filtración de la membrana basal glomerular.
- Aumento de tejido mesangial.

Continuación

- Aparición de microdivertículos en la porción distal del túbulo.
- Pérdidas en el tono muscular vesical.
- Trabeculación de la mucosa vesical y pérdida de su elasticidad.
- Aumento progresivo del tamaño de la próstata, con pérdida del tejido noble e hiperplasia glandular.

SISTEMA ENDOCRINO

- Aumento de células cromóforas hipofisarias.
- Tendencia a la aparición de microadenomas en hipófisis, tiroides y suprarrenales.
- Pérdida progresiva de tejido glandular sustituido por áreas de fibrosis (tiroides, suprarrenales, gónadas).
- Pérdida de islotes de Langerhans pancreáticos, sustituidos por otros en número menor pero de mayor tamaño.
- Pérdida de receptores.

SISTEMA HEMATOLÓGICO

- Reducción a un tercio de la superficie medular activa entre los 20 y los 70 años.
- Mayor segmentación nuclear y granulación citoplasmática de los leucocitos.

SISTEMA OSTEOARTICULAR

- Pérdida de masa ósea, con tendencia a hacer osteoporosis.
- Cartílago articular: menor elasticidad, con superficie más fina y friable. Aparición de pequeños desgarros (fibrilaciones).
- Pérdida de viscosidad del líquido sinovial.
- Aumento de la rigidez de los tendones.

PIEL

- Tendencia a la atrofia con pérdida de elasticidad.
- Aparición de manchas.
- Sequedad progresiva.

f) En algunos casos los cambios sólo ocurren en circunstancias no basales. Esto es muy típico en los órganos de los sentidos. La presbicia o la presbiacusia sólo se manifiestan en la limitación para la visión de cerca, o cuando la intensidad del sonido se reduce considerablemente. Es también el caso de la frecuencia cardíaca, que se mantiene prácticamente inalterada en reposo pero que, con el ejercicio, es incapaz de alcanzar las altas frecuencias que pueden lograrse en los individuos de menor edad.

Las consecuencias de todos estos cambios se traducen en cualquiera de los parámetros que analizamos. Así, en lo que respecta a la configuración general del cuerpo se sabe que tiene lugar una pérdida de estatura (1 cm por década, a partir de los 40-50 años), lo que se atribuye a la pérdida de masa ósea y a la reducción en la altura de los cuerpos vertebrales. Hay, igualmente, redistribución del tejido adiposo con tendencia a fijarse de forma centrípeta en el tronco. Hay pérdida de masa muscular. Se produce, asimismo, una pérdida en el contenido total de agua, que es más acusada en el líquido intracelular.

Tabla 2. Principales cambios fisio-funcionales de los distintos aparatos con el envejecimiento

APARATO CARDIOVASCULAR

- Incapacidad progresiva para alcanzar frecuencias muy elevadas con el ejercicio.
- Peor respuesta beta-adrenérgica.
- Aumento de la postcarga.
- Aumento de la duración de la sístole a expensas de un enlentecimiento en su fase de relajación muscular, con acortamiento paralelo en la duración de la diástole.
- Peor llenado diastólico, sobre todo en situaciones de estrés.
- Utilización del mecanismo de Frank-Starling para mantener el volumen minuto con el ejercicio.
- Probable pérdida de la contractibilidad durante el ejercicio.

APARATO RESPIRATORIO

- Disminución de la capacidad vital (CV) y del volumen de reserva espiratorio.
- Disminución del volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) y de la relación VEMS/CV.
- Descenso progresivo de la PO₂ arterial (0,42 mmHg/año), más acusado en supino.
- Disminución progresiva de la capacidad de difusión.

APARATO DIGESTIVO

- Pérdida progresiva en la función motora a nivel gástrico e intestinal.
- Disminución de la secreción gástrica.
- Limitaciones frecuentes y variables en la capacidad absorbente de diversas sustancias (suele ser en relación con patología).

SISTEMA NERVIOSO

- Pérdidas en los sistemas de neurotransmisión (dopaminérgico, neuroadrenérgico, serotoninérgico, acetilcolínico y aminérgico).
- Pérdidas en la sensibilidad vibratoria, discriminativa y táctil.
- Pérdidas en la capacidad de coordinación y de control muscular.
- Pérdidas en la memoria reciente, en la capacidad de aprendizaje y en la "inteligencia fluida".
- Reducción en la cuantía e intensidad del sueño y aumento en los despertares nocturnos.
- Pérdidas en la adaptabilidad al medio.

SISTEMA NEFROUROLÓGICO

- Reducción del flujo renal (10% por década).
- Aumento de la fracción de filtración.
- Disminución progresiva de la cuantía del filtrado y del aclaramiento de creatinina.
- Disminución en la capacidad para concentrar y, posteriormente, de diluir orina.
- Aumento en el umbral de reabsorción de glucosa.
- Disminución en la capacidad para reabsorber sodio.
- Pérdidas en la capacidad funcional de la vejiga.
- Pérdida de la actividad epitelial secretora prostática.

*Continuación***APARATO GENITAL**

- Pérdidas en la capacidad reproductora (absoluta en la mujer tras la menopausia y progresiva en el hombre).
- Limitación progresiva en el varón de la capacidad de erección y de eyaculación con aumento del período refractario tras la actividad sexual.
- Mantenimiento de la libido en ambos sexos, con modificaciones en su forma de expresión.

SISTEMA ENDOCRINO

- Cambios en el comportamiento y respuesta a la ADH (la hiponatremia es una situación común en el anciano).
- Aumento en la producción de FSH y LH por reducción en la producción y secreción de hormonas sexuales.
- Modificaciones en el comportamiento de GH y prolactina.
- Menor producción y eliminación de T-3 y T-4, manteniéndose sus niveles séricos.
- Menor producción y eliminación de cortisol, manteniéndose sus niveles séricos.
- Menores niveles séricos de angiotensina, aldosterona y renina.
- Aumento de la resistencia periférica a la insulina.
- Aumento de los niveles de péptido atrial natriurético, por peor respuesta en el órgano diana.

SISTEMA HEMATOLÓGICO

- Discreto descenso en la actividad hematopoyética medular.
- Menor capacidad bactericida de los neutrófilos.
- Moderados cambios cualitativos en la función linfocitaria.
- Pérdidas en la hemostasia primaria por aumento de la fragilidad capilar.

SISTEMA OSTEOARTICULAR

- Disminución en las propiedades elásticas del cartílago articular.
- Disminución de la capacidad del cartílago para manejar sobrepeso sin presentar fisuras y erosiones.
- Limitación de la capacidad funcional de los tendones.

PIEL

- Menor protección ante las agresiones (sol o microorganismos).
- Mayor facilidad para las heridas ante pequeños traumas.

En relación con los **sistemas de control de la homeostasis**, hay cambios en la respuesta de los distintos receptores, tanto cualitativos (peor respuesta) como cuantitativos (menor número). Así, la respuesta de los barorreceptores se amortigua, lo que puede contribuir a explicar la facilidad para la hipotensión ortostática. Lo mismo ocurre con los quimiorreceptores o con los exterorreceptores (receptores cutáneos). Otros sistemas reguladores, como los relativos a la termorregulación, a la neurotransmisión, a los sistemas superiores de regulación endocrina y metabólica o del sistema nervioso autónomo, también sufren diferentes cambios en relación con el envejecimiento.

Se modifica la regulación hidroelectrolítica, con disminución en la sensibilidad a la sed y alteraciones en la secreción y respuesta de la hormona antidiurética. A ello hay que añadir una importante limitación para la retención de sodio. Como resultado, existe una mayor facilidad para la deshi-

dratación que, de esta forma, se constituye, sobre todo en situaciones de estrés, en una amenaza grande de morbimortalidad para el anciano.

Los cambios en el sistema inmunológico ocasionan una limitación progresiva para cumplir su papel de vigilancia y defensa. Ello se traduce, entre otras cosas, en un aumento de la tasa de autoanticuerpos circulantes y en una mayor facilidad para adquirir enfermedades infecciosas, tumorales y autoinmunes.

Las pérdidas de los distintos órganos y sistemas se resumen en las tablas 1 y 2.

Bibliografía general recomendada

Defensor del Pueblo La atención sociosanitaria en España: perspectiva gerontológica y otros aspectos anexos. Defensor del Pueblo. Madrid. 2000.

Fries JF. Successful aging-an emerging paradigm of gerontology. Clin Geriatr Med 2002; 18:171-82.

Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. Nature 2000; 408 (6.809):255-62.

Kent B, Kutler RN. Human aging research. Nueva York, Raven Press, 1988.

Krauss S. The aging body. Nueva York, Springer, 1985.

Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento activo: un marco político. Rev Esp Geriatr Gerontol 2002; 37 (supl 2):74-105.

Ribera Casado JM. ¿Se puede envejecer con éxito? En Ribera Casado JM y Gil Gregorio P (eds) Prevención en geriatría ¿Es posible? Edimsa. Madrid. 2003; 11-22.

Ribera Casado JM. Geriatría: conceptos y generalidades. En Ferreras & Rozman (eds) Medicina Interna. Decimoquinta edición. Elsevier España SA (ISBN:84-8174-810-2). Madrid. 2004; 1.301-9.

Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Geriatría XXI. Análisis de necesidades y recursos en la atención a las personas mayores en España. Idepsa. Madrid, 2000.

Teorías del envejecimiento

Mónica De la Fuente Del Rey

Departamento de Fisiología (Fisiología Animal II),
Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

A pesar de las más de trescientas teorías que han sido publicadas, desde hace casi dos siglos, para intentar explicar las causas de ese proceso biológico que es el envejecimiento, ha habido que esperar al siglo XXI para poder establecer de manera más completa una teoría integradora que conteste a las grandes preguntas gerontológicas de cómo, dónde y por qué se produce el envejecimiento. Actualmente, de los dos grandes grupos de teorías sobre el envejecimiento, el de las que aseguran que este proceso sucede como consecuencia de un programa genético específico (teorías genéticas) y el de las que son sucesos accidentales u estocásticos los causantes (teorías epigenéticas), parece aceptarse que es en estas últimas donde podemos encontrar la base del envejecimiento. La teoría de la oxidación, recientemente ampliada a la de oxidación-inflamación, nos responde al cómo se produce el envejecimiento. La teoría mitocondrial, aplicada a células postmitóticas, nos indica dónde se inicia el proceso y en las teorías evolutivas encontramos la respuesta a por qué tiene lugar el envejecimiento. Nuestro grupo de investigación ha perfilado la teoría integradora publicada hace unos años, aportando la teoría de la oxidación-inflamación, en la que se incluye el papel del sistema inmunitario en la velocidad de envejecimiento que pueden experimentar los individuos de una especie.

El proceso de envejecimiento

Aunque en el capítulo anterior ya se ha hablado de lo que es el envejecimiento, vamos a incidir aquí en algunas ideas que resultarán necesarias para llegar a entender las teorías que permiten dar respuesta al cómo, el dónde y el por qué se produce este proceso biológico que es el envejecimiento, el cual tiene lugar en todos los organismos multicelulares, incluso en un medio ambiente óptimo. No es fácil definir este proceso, de hecho, hay numerosas definiciones, pero en todas se recoge la misma idea: cambios que se van sucediendo en nuestras células y tejidos con el paso del tiempo, que suponen una pérdida progresiva de rendimiento fisiológico y una incapacidad para mantener la homeostasis (ese equilibrio funcional que nos permite responder adecuadamente a las modificaciones de nuestro organismo frente a estímulos internos y externos). Todo ello hace aumentar el riesgo de enfermedades y de muerte. Por ello, aunque el envejecimiento no es una enfermedad, los cambios que experimenta el organismo con el paso del tiempo facilitan el padecerla. El eminente geron-

tólogo Strehler (1) indicó cuatro reglas para el envejecimiento: es universal (tiene lugar en todos los individuos), endógeno o intrínseco (las causas del proceso tienen un origen interno), progresivo (la tasa de cambios es similar a lo largo de todo el proceso) y deletéreo (tiene un acusado carácter perjudicial para el individuo, aunque no para la especie, como luego se comentará).

Actualmente, en el caso del ser humano, el envejecimiento está resultando ser un problema en los países “desarrollados”. Esto se debe a que en ellos los avances alcanzados en el ámbito sanitario y social están permitiendo aumentar nuestra “longevidad media”, la cual es actualmente en España de algo más de 80 años en las mujeres y de casi 80 en los hombres, cifras que, lógicamente, varían según el país considerado (2). La longevidad media o “esperanza de vida media” representa la media de años que viven los individuos de una población y depende, prioritariamente, de factores de estilo de vida. Dado que empezamos a envejecer una vez que hemos alcanzado nuestra edad reproductora, los 18-20 años, el período más largo de nuestra vida es en el que pasamos envejeciendo. El proceso de envejecimiento culmina al cumplirse el tiempo que representa la “esperanza de vida máxima” o “longevidad máxima”, esto es, la edad máxima alcanzable por los individuos pertenecientes a una especie concreta, hecho que viene determinado genéticamente. Como miembros de la especie *Homo sapiens sapiens*, podemos llegar a los más o menos 120 años que ya indicaba el Génesis podría vivir el hombre. Así, los avances sanitarios y un adecuado estilo de vida pueden permitirnos una mayor longevidad media, pero no nos harán superar mucho esos 120 años, algo sólo posible en un futuro, cuando se puedan manipular los genes de forma apropiada. Volviendo a lo que más nos interesa, nuestra longevidad media, ésta si puede ser modificada por los factores ambientales. De hecho, si los genes pueden participar en un 25% de esa longevidad media, el estilo de vida podría hacerlo en un 75% (2).

Teorías sobre el envejecimiento

Para poder entender el proceso de envejecimiento hay que encontrar respuestas apropiadas a tres preguntas sobre el mismo: ¿cómo se envejece?; ¿dónde se inicia y desarrolla el proceso de envejecimiento?; ¿por qué tiene lugar este proceso? El análisis de los mecanismos que determinan la duración de la vida de los animales, incluido el ser humano, se inicia cuando el desarrollo de las ciencias experimentales permite abordar adecuadamente esta cuestión, hecho que sucede en el siglo XIX. A lo largo de este tiempo, el acercamiento de los científicos a la comprensión de las causas del envejecimiento ha sido en muchas ocasiones parcial y subjetivo. Por ello, no es de extrañar que cuando en 1990 Medvedev (3) se puso a recopilar las teorías existentes hasta ese momento sobre el envejecimiento, le salieran cerca de 300. Hacer una relación de todas las teorías que hay sobre el envejecimiento resultaría pesado e inútil, pero podemos comentar los ejemplos más relevantes en el contexto de las clasificaciones que se han hecho sobre las mismas. Así, las teorías podemos agruparlas en dos grandes apartados. En uno de ellos estarían las “teorías deterministas”, todas aquellas que consideran a los genes como únicos responsables del envejecimiento. Este proceso estaría, para dichas teorías, genéticamente programado. En el otro gran grupo, el de las “teorías estocásticas” o

“epigenéticas”, quedan incluidas todas las que teniendo en cuenta la participación de los genes otorgan también un papel relevante a los factores ambientales. En este grupo se habla de acumulación progresiva y al azar de daños irreversibles para entender el envejecimiento (tabla 1).

Tabla 1. Teorías de envejecimiento. Una posible clasificación y algunos ejemplos de teorías

a) Teorías deterministas: los genes son los únicos responsables del envejecimiento.

- Teorías del envejecimiento programado.

- Teoría de las mutaciones somáticas.

- Teorías del límite de duplicación celular.
 - Teoría del límite mitótico de Hayflick.
 - Teoría del acortamiento de los telómeros.

b) Teorías estocásticas o epigenéticas: participación de genes + factores ambientales.

- Teorías de los sistemas fisiológicos.
 - Teoría inmunológica.
 - Teoría neuroendocrina.

- Teorías metabólicas.
 - Teoría de los productos de desecho.
 - Teoría de los entrecruzamientos.
 - Teoría de la tasa de vida.
 - Teoría de la restricción calórica.
 - Teoría de los radicales libres.

c) Teorías evolutivas: razones evolutivas del por qué cada especie tiene una longevidad máxima determinada.

- Teoría de la relación peso-cerebro respecto al corporal.

- Teoría de la distribución de energía entre esfuerzo reproductor y mantenimiento de órganos corporales.

- Teoría de presión de depredación.

Teorías deterministas del envejecimiento

En estas teorías de un envejecimiento programado genéticamente, se ve al genoma nuclear como un “reloj molecular” responsable de los cambios que aparecen en la vida de los individuos (4). Nos centraremos en dos ejemplos, entre las teorías que se pueden incluir en este grupo. La teoría del **límite mitótico de Hayflick** (5) afirma que las células tienen un reloj endógeno que marca el número

ro de divisiones que son capaces de tener *in vitro*. Estudiando los fibroblastos en cultivo, Hayflick observó que su número de duplicaciones es limitado y tanto mayor cuanto mayor es la longevidad máxima de la especie donante y menor la edad del individuo, dentro de una especie, del que se obtengan. La hipótesis inicial mantenía que la pérdida de capacidad para dividirse equivalía a envejecimiento celular, y este error dificultó el llegar a definir mecanismos de *envejecimiento celular* que tuviesen una aplicación *in vivo*. Es difícil explicar en base a ese límite mitótico el envejecimiento de células que no se dividen como nuestras neuronas o el de las que lo siguen haciendo en individuos muy viejos como nuestras espermatogonias.

Los mismos inconvenientes apuntados los podemos encontrar en la tan renombrada teoría de los **telómeros y la telomerasa**. Según Olovnikov (6), el acortamiento en cada división celular de los extremos de los cromosomas –los telómeros– estaría relacionado con la tasa de envejecimiento, de manera que el fin de la división celular se produciría cuando se llegara al total acortamiento de los mismos. Basándose en ese hecho, la administración de la telomerasa, la enzima encargada de reponer los telómeros, permitiría preservar la capacidad mitótica celular. La pérdida de actividad telomérica desencadenaría un acortamiento telomérico, el cual lleva a la senescencia replicativa, es decir, a la parada celular. Pero en las células postmitóticas (de escasa o nula proliferación) los telómeros no se acortan significativamente durante la vida del animal. Las células germinales (que proliferan muy frecuentemente) muestran una gran actividad de la telomerasa, lo que asegura la preservación de su capacidad mitótica, y las células intermitóticas (que experimentan un número relativamente escaso de divisiones a lo largo de la vida en el organismo adulto) carecen de telomerasa, probablemente porque no la necesitan, ya que no llegan a agotar su capacidad mitótica *in vivo* (7). Por tanto, resulta evidente el interés de los telómeros y la telomerasa en relación con los mecanismos, normales y patológicos, de la mitosis y diferenciación celular, pero, como indicara Carlson y Riley (8), *“no hay pruebas de que las relaciones entre los telómeros y la mortalidad in vitro de las células en cultivo sean relevantes para comprender el envejecimiento del organismo, pues los mamíferos no mueren como resultado del agotamiento de su potencial mitótico”*.

Todas estas teorías no explican el cómo envejecemos y en ocasiones han impedido llegar a saberlo. Es evidente que la longevidad máxima, que varía considerablemente entre las diferentes especies, tiene una base genética, pero sólo un 1,8% de los genes investigados muestran cambios en su expresión durante el envejecimiento (9). Además, los genes no controlan el envejecimiento de forma directa, lo hacen indirectamente a través de múltiples mecanismos protectores o destructores de la organización biológica inicial del organismo adulto. Por ahora, los datos de que se dispone demuestran que sólo con los “gerontogenes”, no resulta fácil explicar el envejecimiento de los individuos (9).

Teorías estocásticas del envejecimiento

En este otro grupo de teorías sobre el envejecimiento, los factores del medio ambiente tienen un papel fundamental en la desorganización que ocurre al envejecer. De las teorías incluidas en este

apartado, se pueden destacar, entre otras, las basadas en el **envejecimiento de los sistemas fisiológicos**, dada la demostrada disminución del rendimiento funcional que tiene lugar al envejecer. Como una característica del envejecimiento es la menor capacidad para mantener la homeostasis corporal, son los sistemas fisiológicos encargados de la misma, el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario, los que han recibido más interés. No obstante, por importantes que sean estos sistemas, su alteración no puede explicar el proceso de envejecimiento y, además, estas teorías carecen de universalidad, pues no todos los organismos que envejecen tienen complejos sistemas neuroendocrinos o inmunitarios.

Las **teorías metabólicas**, que se centran en las alteraciones que el metabolismo experimenta con el paso del tiempo, constituyen también otro grupo relevante. Por ejemplo, la teoría de la “acumulación de productos de desecho” se basa en el hecho de que todas las células postmitóticas van acumulando con el tiempo productos del metabolismo que no pueden ser renovados. Como más característicos tenemos a los gránulos de lipofuscina, llamados “pigmentos de envejecimiento”, los cuales se acumulan en el interior de las células de animales viejos. Están compuestos de lípidos y proteínas en alto grado de degradación, son insolubles y probablemente oxidados. Proviene de lisosomas o de mitocondrias destruidas, no son dañinos para la célula, pero más que una causa de envejecimiento, esos gránulos son un marcador del mismo. Otra teoría relevante dentro de las metabólicas es la del “*rate-of-living*” de Pearl (10). Según ésta, la longevidad máxima de las distintas especies animales es inversamente proporcional al metabolismo basal característico de cada especie. Esta teoría se relaciona con un factor ambiental como es la temperatura, y también con la nutrición, además de con el oxígeno (que se comentará con mayor detalle más adelante). En este contexto puede incluirse también la teoría de la “restricción calórica”, según la cual esa reducción permite un aumento de la longevidad, tanto de la media como de la máxima. Este hecho demostrado desde los trabajos de McCay y colaboradores (11), ha seguido siendo comprobado por toda una serie de investigadores (12). No obstante, si el efecto de la restricción calórica en la longevidad media es entendible al incidir en un menor metabolismo y ser su efecto una consecuencia lógica de la teoría oxidativa que luego se comentará, la incidencia en la longevidad máxima es cuestionable, pues los experimentos se han realizado en especies animales en cautividad, que normalmente ingieren un exceso de alimento energético, lo que posiblemente acorte su longevidad natural.

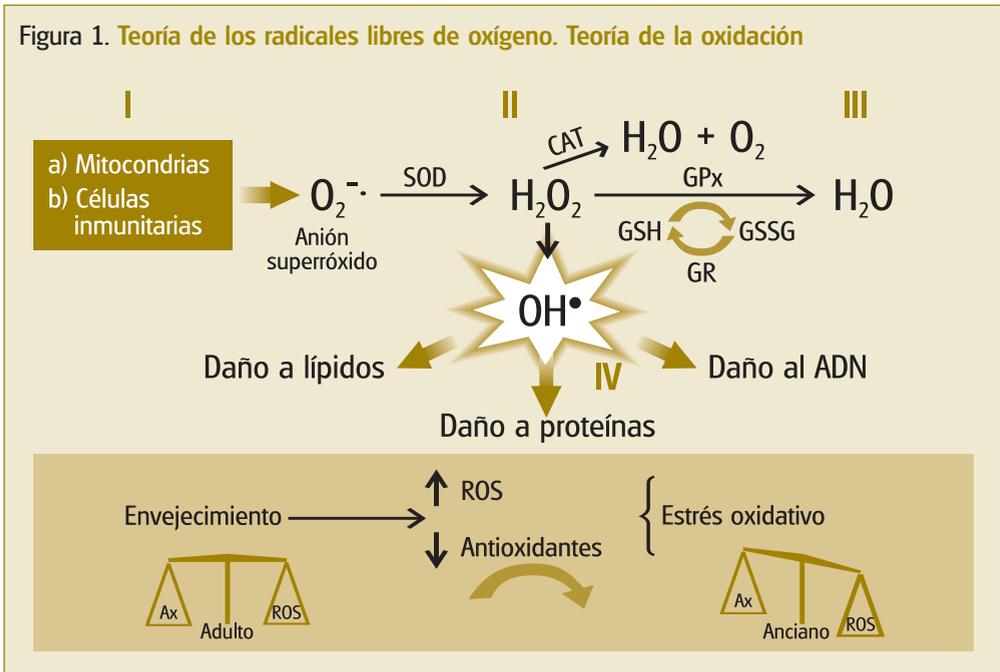
En este grupo de teorías estocásticas habría que incluir la que se ha demostrado más útil para explicar el proceso de envejecimiento: **la teoría de los radicales libres o de la oxidación**. En la actualidad ya es popularmente conocido que envejecemos porque nos oxidamos. Rebeca Gerschman (13), y de forma más continuada Denham Harman (14), trabajando independientemente, publicaron en los años cincuenta y sesenta del pasado siglo una serie de trabajos en los que se indicaba la implicación de los radicales libres de oxígeno en el envejecimiento celular. Estos radicales libres, especies químicas derivadas del oxígeno que pueden existir independientemente y que contienen uno o más electrones desapareados, son producidos continuamente en el meta-

bolismo celular como consecuencia de la inevitable utilización del oxígeno. Dada la gran reactividad de estas especies químicas, al intentar aparear el electrón que tienen desapareado tomándolo de otra molécula cercana, reaccionan con todo tipo de biomoléculas: lípidos, proteínas, glúcidos y ácidos nucleicos, oxidándolos (figura 1). Este hecho supone la alteración de dichas moléculas y, consecuentemente, la pérdida de su funcionalidad y, con ella, de la función celular. De este modo, la teoría de los radicales libres nos da la base para saber **cómo** se produce el proceso de envejecimiento: por oxidación.

El conocer **dónde** se inicia ese proceso requiere perfilar la teoría anterior, acción que fue llevada a cabo especialmente por Miquel (15) y, posteriormente, por otros autores (16), dando paso a lo que se conoce como la **teoría mitocondrial del envejecimiento**. Si Harman apuntó la implicación de la mitocondria (organela en la que tiene lugar la mayor producción de radicales libres de oxígeno, al ser la localización de la respiración celular) como primera diana de los radicales libres, Miquel focaliza el proceso en el genoma mitocondrial y en las células diferenciadas postmitóticas (con escasa o nula capacidad para dividirse y consecuentemente para regenerar las mitocondrias dañadas por esa oxidación). La desorganización progresiva de las mitocondrias supone una pérdida de la capacidad de síntesis de ATP que se genera en esas organelas y que proporciona la capacidad bioenergética celular. De hecho, se ha comprobado que la fuga de radicales libres de las mitocondrias es más baja en los animales con elevadas longevidades máximas (16), los cuales tienen, consecuentemente, menor daño oxidativo en sus biomoléculas, fundamentalmente en el ADN mitocondrial. Así, el **dónde** se inicia el proceso sería en el ADN mitocondrial de las células diferenciadas, que apenas se dividen.

De este modo, esa fuga de radicales que media la oxidación parece estar en la base tanto de la distinta longevidad máxima en las diferentes especies como de la longevidad media de los individuos de una especie. Ya en este contexto de poder conocer lo que determina que podamos acercarnos en buenas condiciones de salud a la edad de vida máxima que corresponde a la especie a la que se pertenece, es necesario resaltar que los radicales libres, en determinadas concentraciones, son necesarios para muchos procesos fisiológicos al ser importantes mediadores de funciones celulares (17). Por tanto, el funcionamiento de nuestro organismo se basa en un perfecto equilibrio entre los niveles de tales radicales que producimos (o mejor, utilizando el término más amplio de “especies reactivas de oxígeno”, ROS, siguiendo las siglas inglesas, esto es, todas las moléculas derivadas del oxígeno que contienen grupos reactivos aunque no se acojan a la definición indicada para un radical libre) y los de defensas antioxidantes de que dispongamos para neutralizarlos (figura 1). Es la pérdida de este equilibrio, por un exceso en la producción de los primeros o por una menor disponibilidad de los segundos para controlar el exceso de oxidación, lo que lleva al denominado estrés oxidativo, con el consecuente daño en las biomoléculas y la subsiguiente falta de función celular. Esto es lo que subyace a la enfermedad y a la velocidad de envejecimiento (figura 1).

Figura 1. Teoría de los radicales libres de oxígeno. Teoría de la oxidación



La respiración celular en las mitocondrias o el funcionamiento inmunitario producen radicales libres de oxígeno. El primero de estos es el anión superóxido (O_2^-), el cual se transforma en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que puede convertirse en un radical muy dañino, el hidroxilo ($OH\cdot$). Este radical es uno de los más implicados en la oxidación de las moléculas celulares, tanto lípidos, como proteínas y ADN. Para defendernos del exceso de radicales libres que necesariamente se genera en las células, el organismo dispone de defensas antioxidantes. Se muestran las más relevantes: la enzima superóxido dismutasa (SOD) que elimina el anión superóxido; la catalasa (CAT) que elimina el peróxido de hidrógeno transformándolo en agua; el glutathion reducido (GSH), el mejor antioxidante endógeno del organismo, el cual al actuar como tal, por ejemplo en la eliminación de peróxidos, y con la ayuda de la enzima antioxidante glutathion peroxidasa (GPx) pasa a glutathion oxidado (GSSG). Este GSSG regenera GSH gracias a la enzima glutathion reductasa (GR). Con el envejecimiento aparece un desequilibrio entre los niveles de oxidantes y antioxidantes, con aumento de los primeros, dándose lo que se denomina un “estrés oxidativo”.

Teorías evolutivas del envejecimiento

El **por qué** tiene lugar el proceso de envejecimiento se podrá contestar recurriendo a alguna de las teorías evolutivas. Estas teorías son las que teorizan sobre por qué cada especie animal tiene una determinada longevidad máxima o velocidad de envejecimiento, en lugar de abordar el cómo tiene lugar el mismo. Podemos citar, entre las más curiosas, la que establece una relación del peso del cuerpo del animal y su longevidad, la cual se perfiló posteriormente, concretándose en vertebrados a la relación entre el peso del cerebro y el peso promedio del animal. Así, una especie vive tanto más cuanto mayor sea su exceso de peso cerebral respecto del corporal. Otra de estas teorías, posiblemente una de las de más interés, es la que nos habla de la relación inversa entre

potencial reproductor de la especie y su longevidad. La teoría de la presión de depredación hace referencia a la relación inversa que se ha detectado que existe entre la posibilidad de que una especie pueda ser atacada por depredadores y su longevidad. Pero estas teorías se han cuestionado desde la perspectiva de que la longevidad no puede ser seleccionada, pues los genes para aumentar la longevidad no pueden transmitirse entre las generaciones, ya que los individuos viejos se reproducen en menor grado que los jóvenes. Ya indicó Williams (18) que *“los más longevos no pasan más genes que los menos longevos”*. Este autor se planteaba cómo era posible que después del hecho tan milagroso de conseguir un animal, con su elevada complejidad, la vida fuera incapaz de realizar una tarea aparentemente más fácil, la de preservar lo que ya está formado. La respuesta es que el objetivo prioritario de la evolución no es la longevidad individual, sino la supervivencia de la especie, que en los animales se asegura a través de la reproducción sexual. Así, según Williams, el envejecimiento sería consecuencia de los efectos secundarios del producto de genes que son beneficiosos para conseguir el máximo rendimiento funcional en la edad de la reproducción y, así, perpetuar la especie, aunque esos mismos genes resulten desventajosos después. Parece evidente que la selección actúa antes de la edad adulta y son las necesidades de mantenimiento de la especie y no las del individuo las que imperan biológicamente. Se podría responder al **por qué** tiene lugar el envejecimiento diciendo que es la consecuencia de mantener una adecuada actividad vital que permita la reproducción y el mantenimiento de la especie.

Teoría integradora del envejecimiento

Dada la complejidad del envejecimiento, ninguna teoría basada en un mecanismo único puede ofrecer una explicación satisfactoria de todos sus aspectos. Por este motivo, hay que plantear una integración de diversas teorías, algunas emitidas hace muchos años y otras más recientes. Reuniendo los conceptos clásicos y más actuales que aparecen en la tabla 2, se podría indicar que el envejecimiento deriva de la diferenciación celular que experimentaron las células somáticas, especialmente las que no se dividen, como por ejemplo las neuronas, frente a las reproductoras, lo que está ligado a la aparición de mitocondrias con muy altos niveles de consumo de oxígeno, y la alteración progresiva de estas organelas a través de la oxidación de sus moléculas, empezando por el ADN. Se hace evidente que lo que nos permite tener más capacidad funcional en la edad reproductiva, como es la utilización del oxígeno para la obtención de energía en nuestras células, es lo que más directamente causa el deterioro y la muerte tras ese período de la vida del individuo, siendo el envejecimiento más un efecto secundario, no programado, del alto grado de estrés oxidativo en las células diferenciadas.

Una nueva teoría de la oxidación-inflamación. Papel del sistema inmunitario en la velocidad de envejecimiento

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado una nueva teoría que perfila la integradora antes indicada. En la misma tendría un papel importante el sistema inmunitario.

Tabla 2. Teorías “clásicas” y modernas que intentan explicar el proceso de envejecimiento a diversos niveles de organización biológica y que son la base de la teoría integradora del envejecimiento

Autor (año de publicación)	Concepto clave/causa del envejecimiento que aporta
Weissman (1891)	La causa del envejecimiento es la división del trabajo que acometieron las células de los organismos pluricelulares: con células que muestran una longevidad ilimitada, las germinales con poder regenerativo, y otras que envejecen, las somáticas, que son las que se distribuyen el trabajo y son más diferenciadas.
Minot (1907)	El envejecimiento es el “precio pagado por la diferenciación celular”.
Pearl (1928)	Envejecer es efecto secundario del metabolismo.
Williams (1957)	El envejecimiento es consecuencia de los efectos secundarios del producto de genes que serían beneficiosos para conseguir el máximo rendimiento funcional en la edad de la reproducción, pero que resultarían nocivos después.
Harman (1956)	El envejecimiento se debe a lesiones causadas por los radicales libres de oxígeno.
Miquel (1980-1991)	El envejecimiento es consecuencia de la vulnerabilidad del genoma mitocondrial a la oxidación en las células diferenciadas postmitóticas.

El sistema inmunitario y la inmunosenescencia

El sistema inmunitario, encargado de reconocer “lo propio” a cada individuo y, en consecuencia, eliminar lo que le es extraño, es el que nos defiende desde que nacemos de las continuas infecciones y procesos cancerosos a los que nos vemos sometidos. Por todo ello, este sistema ha resultado ser fundamental en el mantenimiento de la homeostasis corporal, siendo un claro sistema regulador, en igualdad de condiciones con los otros sistemas reguladores como el nervioso y el endocrino, con los que se relaciona y comunica durante toda la vida (19). De hecho, en la actualidad se sabe que el sistema inmunitario es un excelente indicador del estado de salud del individuo y, consecuentemente, de su longevidad (20).

Es evidente que el sistema inmunitario se deteriora con la edad: tengamos presente que el mayor porcentaje de muertes en la vejez se debe a procesos infecciosos o cánceres. Pero esto no significa que todas las capacidades funcionales de las células inmunitarias disminuyan, las hay que se encuentran incluso estimuladas, por lo que se ha sugerido que se produce una “reestructuración” del sistema inmunitario al envejecer (21).

El sistema inmunitario como marcador de edad biológica. Modelo de envejecimiento prematuro e individuos longevos

El proceso de envejecimiento es muy heterogéneo, dándose una gran variedad de alteraciones a todos los niveles de organización biológica, que van afectando de forma diferente a los diversos sistemas de cada individuo y a los distintos individuos de una especie. Así, la velocidad de envejecimiento en los diversos órganos y sistemas de nuestro organismo es diferente, como también lo es en cada uno de los miembros de una población con la misma edad cronológica. Este hecho dio lugar al concepto de “edad biológica” (22), la cual tiene mayor valor de predicción de la longevidad que la edad cronológica (23). Para determinar esa “edad biológica” es necesario utilizar parámetros bioquímicos, fisiológicos y psicológicos que cambian con la edad y que indican una tendencia a morir prematuramente. Nuestro grupo de investigación ha conseguido comprobar que una serie de parámetros de función inmunitaria son excelentes marcadores de edad biológica y longevidad. Las funciones que se indican en la tabla 3 se modifican con la edad en los leucocitos de ratones y de humanos y lo hacen de forma similar a lo largo de los dos años de la vida de los primeros y los ochenta de los segundos. Como se indica en la tabla 3, al envejecer disminuyen las capacidades funcionales que son más beneficiosas y se activan aquellas que podrían resultar perjudiciales si lo hacen en exceso (21, 24). Para acreditar a esos parámetros como marcadores de “edad biológica” y de longevidad, es necesario que el valor que muestren en un individuo se relacione con lo que vive el mismo. Para ello, hemos utilizado dos aproximaciones:

- a) Individuos con una inmunosenescencia prematura en los parámetros indicados tendrían que vivir menos que sus compañeros de igual edad cronológica que no la presenten.

Esto lo hemos comprobado gracias a un modelo de envejecimiento prematuro que hemos caracterizado en ratones. Este modelo, que es una confirmación más de la relación entre el sistema nervioso y el inmunitario, se basa en la diferente realización de una prueba conductual en un laberinto en T simple por ratones del mismo sexo y edad cronológica. Los animales que realizan peor la prueba tienen un sistema inmunitario más envejecido (los parámetros funcionales de la tabla 3 están con valores propios de los de animales con mayor edad cronológica), demuestran mayor ansiedad, menor capacidad de respuesta a situaciones de estrés y una neuroquímica cerebral típica de animales más viejos (24, 25). Tienen, por tanto, una mayor edad biológica, esto es, un envejecimiento prematuro, por lo que los denominamos PAM (*prematurely ageing mice*). Sin embargo, lo que definitivamente aseguró tales parámetros como biomarcadores de edad biológica es que dichos PAM tenían una significativamente menor longevidad que sus compañeros de igual edad cronológica y que se clasificaron como no prematuramente envejecidos (NPAM, retomando las siglas del inglés de *non-prematurely ageing mice*) (25). Dada la idéntica evolución de los parámetros estandarizados en ratones y en el hombre, los resultados en animales nos permiten hacer una cierta extrapolación al ser humano de la idea de que cuando un individuo presenta valores típicos de una edad mayor en esos parámetros, tiene una esperanza de vida más limitada.

Tabla 3. Cambios de la edad adulta a la vejez en diferentes funciones y parámetros de estrés oxidativo y daño a lípidos y ADN nuclear, en células inmunitarias. Papel de la ingestión de antioxidantes

Célula	Función	Vejez	Antioxidantes en vejez
1. Fagocitos	Adherencia	↑	↓ (= adulto)
	Migración	↓	↑ (= adulto)
	Fagocitosis	↓	↑ (= adulto)
	Niveles de RL In	↓	↑ (= adulto)
2. Linfocitos	Adherencia	↑	↓ (= adulto)
	Migración	↓	↑ (= adulto)
	Proliferación	↓	↑ (= adulto)
	Producción de IL-2	↓	↑ (= adulto)
3. NK	Citotoxicidad de tumores	↓	↑ (= adulto)
En Leucocitos	Parámetro	Vejez	Antioxidantes en vejez
1. Oxidantes inflamatorios	Anión superóxido Ex	↑	↓ (= adulto)
	Prostaglandina E2	↑	↓ (= adulto)
	Liberación TNFalfa	↑	↓ (= adulto)
	Glutation oxidado	↑	↓ (= adulto)
2. Antioxidantes	Glutation reducido	↓	↑ (= adulto)
	Superóxido dismutasa	↓	↑ (= adulto)
	Catalasa	↓	↑ (= adulto)
	Glutation peroxidasa	↓	↑ (= adulto)
	Glutation reductasa	↓	↑ (= adulto)
3. Daño lípidos, daño ADN	Malondialdehido	↑	↓ (= adulto)
	8-oxodeoxiGuanosina	↑	↓ (= adulto)

In: intracelular. Ex: extracelular. RL: radicales libres. TNFalfa: factor de necrosis tumoral alfa.

Las células inmunitarias estudiadas han sido obtenidas a lo largo del proceso de envejecimiento en humanos (de sangre periférica en diferentes décadas desde los 20 hasta los 80) y en ratones (del peritoneo en los mismos animales desde los 6 a los 24 meses de edad). Los leucocitos se obtienen sin necesidad de anestesiarse o sacrificar a los animales, lo que hace una obtención de muestra semejante a la de leucocitos de sangre periférica humana). Los fagocitos (neutrófilos humanos y macrófagos de ratón) siguen una serie de etapas en su proceso de ingestión y destrucción de los agentes patógenos: se adhieren a las paredes de los vasos o a los tejidos en los que se encuentran, para posteriormente moverse hacia el foco infeccioso (quimiotaxis) y, al llegar, fagocitar los agentes extraños y destruirlos. Los linfocitos se adhieren a los endotelios vasculares para posteriormente moverse hacia el sitio de reconocimiento antigénico y una vez que el mismo es llevado a cabo proliferan y liberan citoquinas, la primera es la IL-2. Las células natural killer (NK) destruyen las células tumorales con las que contactan.

- b) Individuos que alcanzan una elevada longevidad deberían tener los parámetros inmunitarios indicados con valores propios de los adultos.

Esto lo hemos podido comprobar tanto en ratones como en humanos. Los ratones que llegan a longevos tienen un sistema inmunitario semejante al de los adultos (26). Las personas centenarias muestran los parámetros inmunitarios estudiados muy similares a como aparecen en los adultos jóvenes (de 30 años de edad) y en cualquier caso mucho mejores que como aparecen en los de 70 años (27). Todos estos resultados confirman que mantener un sistema inmunitario “joven” te asegura una buena salud y longevidad.

¿Cuál es la causa de la inmunosenescencia?

Puesto que los mecanismos que subyacen al envejecimiento deben ser de aplicación universal, la causa de la inmunosenescencia tiene que ser la misma que hace envejecer a las demás células del organismo: el estrés oxidativo que se genera por el imprescindible uso del oxígeno. Además, hay que tener presente que las células inmunitarias necesitan producir compuestos oxidantes e inflamatorios para llevar a cabo muchas de sus funciones (21, 28) y que son células muy sensibles a la oxidación. Por todo ello, si en cualquier célula del organismo es importante preservar el mencionado equilibrio entre producción de oxidantes y niveles de defensas antioxidantes, esto es un buen estado redox, más lo es en las células de nuestro sistema defensivo, en las que dicho equilibrio puede determinar su capacidad funcional y, con ello, la del organismo en general. Para poder conocer cómo se encuentra el estado redox de los leucocitos, hemos estudiado en las células inmunitarias peritoneales de ratones, a lo largo del tiempo de envejecimiento de estos animales, los niveles de toda una serie de oxidantes y compuestos proinflamatorios que les permiten destruir lo extraño (tengamos presente que la oxidación y la inflamación son procesos íntimamente relacionados) (21), así como de defensas antioxidantes (tabla 3). Los resultados obtenidos nos permiten decir que al envejecer, las células inmunitarias presentan un claro estrés oxidativo, ya que todos los parámetros de oxidación e inflamación analizados aumentan con la edad, mientras disminuyen las defensas antioxidantes. Como consecuencia de este estrés oxidativo, se produce un aumento del daño en sus biomoléculas, tanto a nivel de lípidos como del ADN nuclear (21, 29) (tabla 3).

Es evidente que los cambios que se producen en la funcionalidad de las células inmunitarias con el envejecimiento se deben al “estrés oxidativo crónico” que experimentan las mismas con el paso del tiempo. Esto se confirma con el hecho de que los ratones prematuramente envejecidos (PAM) presentan un mayor estrés oxidativo en sus leucocitos que los NPAM y, recordemos, eso se acompaña de peor función de esas células (24, 25). Lo mismo sucede si comparamos el estrés oxidativo de los leucocitos de machos y hembras, el cual es mayor en los de los machos, además de tener en ellos esas células peor funcionamiento (24). Por su parte, los leucocitos de personas centenarias y de animales longevos tienen menos estrés oxidativo que los de los viejos, siendo más parecido al que muestran los adultos (24, 27) (tabla 4).

Tabla 4. Las células inmunitarias son excelentes marcadores de edad biológica y longevidad

Mayor estrés oxidativo en las células inmunitarias de un individuo.



Peor capacidad funcional de esas células inmunitarias.



Menor longevidad media tienen los individuos que poseen esas células.

Comprobaciones

a) Individuos que tienen menor longevidad → tienen mayor estrés oxidativo en sus células inmunitarias y éstas funcionan peor que las de los que con la misma edad cronológica tienen mayor longevidad.

Ej. ratones prematuramente envejecidos (PAM) en comparación con los de su misma edad no prematuramente envejecidos (NPAM). Los PAM tienen células inmunitarias con mayor oxidación y peor funcionamiento que los NPAM y viven menos que éstos.

Ej. machos (ratas y ratones) en comparación con hembras de su misma edad. Los machos tienen células inmunitarias con mayor oxidación y peor funcionamiento que las hembras y viven menos que éstas.

b) Individuos que llegan a una gran longevidad media → tienen menor estrés oxidativo en sus células inmunitarias y les funcionan mejor que las de los que no llegan a esa longevidad tan elevada.

Ej. ratones longevos en comparación con los viejos. Los ratones que llegan a elevada longevidad tienen menor estrés oxidativo en sus células inmunitarias y éstas funcionan mejor que en los ratones viejos. El estado redox y la capacidad funcional de los leucocitos en los animales longevos son similares a los que muestran estas células de adultos.

Ej. personas centenarias en comparación con las de 70 años. Los hombres y mujeres que llegan a centenarios tienen unas células inmunitarias con menor estrés oxidativo y mejor funcionamiento que las personas de 70 años. El estado redox y la capacidad funcional de los leucocitos en centenarios son similares a los de estas células de adultos.

Teoría de la oxidación-inflamación. Papel del sistema inmunitario

Con todos los resultados indicados, propusimos una nueva teoría del envejecimiento. Nuestra sugerencia es que el envejecimiento tendría como base un estrés oxidativo crónico que afectaría a todas las células del organismo, pero con una especial relevancia en las de los sistemas homeostáticos: el nervioso, el endocrino y el inmunitario. Estos sistemas, al no poder mantener su equilibrio redox sufrirían el daño oxidativo que conlleva su falta de función, lo que impediría un mantenimiento adecuado de la homeostasis, lo que daría lugar al aumento de morbilidad y mortalidad típico de la vejez. En este contexto, el sistema inmunitario, por su característico funcionamiento en el que requiere generar continuamente una elevada cantidad de compuestos oxidantes e inflamatorios, podría, si esta producción no se regula adecuadamente, activar una serie de factores (como el ubicuo factor de transcripción NF- κ B) que estimularían más aún la expresión de genes de compuestos oxidantes e inflamatorios, pudiendo entrar en un "círculo vicioso". Si ese "círculo vicioso" no es controlado, los compuestos oxidantes e inflamatorios afectarían, con el tiempo, a todas las células del organismo, contribuyendo de este modo a acelerar el estrés oxidativo crónico del organismo (figura 2). Como demostración de esta hipótesis, tenemos toda una serie de hechos anteriormente comentados (tabla 4). Los PAM viven menos que los NPAM (25), los machos menos que las hembras (21, 24) y los individuos que llegan a elevada longevidad son aquellos que mantienen mejor el estado redox de sus células inmunitarias y consecuentemente la función de las mismas (24, 27).

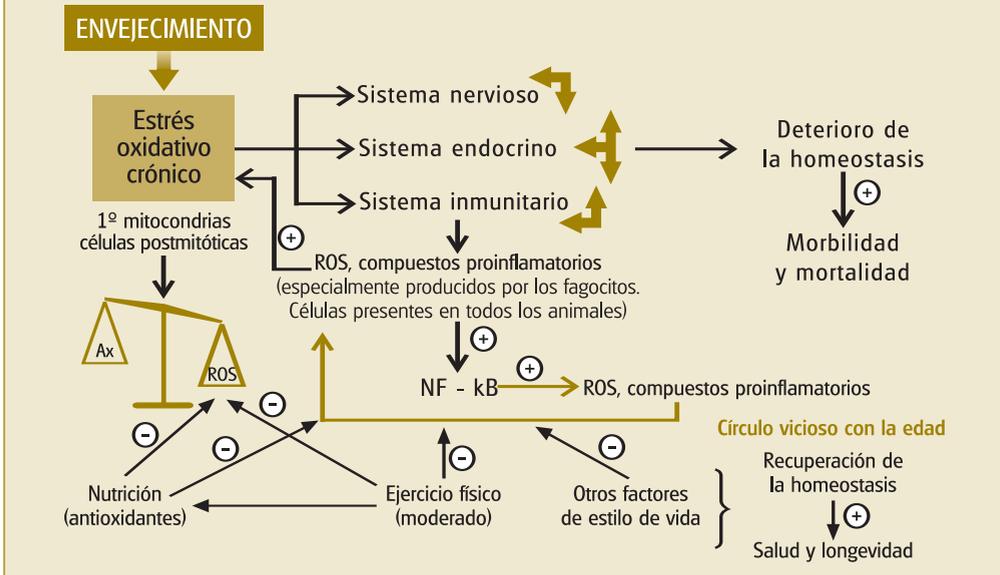
No puede aceptarse "la teoría inmunitaria" del envejecimiento tal cual fue emitida en los años ochenta (30), ya que ésta proponía como única base del envejecimiento el deterioro del sistema inmunitario y esta idea no se acoge al principio de universalidad, al no disponer todos los animales de sistemas defensivos similares al que muestran los mamíferos. No obstante, sí parece que el sistema inmunitario pueda jugar un papel trascendente en la oxidación que subyace al envejecimiento y en la aceleración del mismo. En ese proceso parecen estar más implicadas las células inmunitarias con mayor capacidad de producción de oxidantes y compuestos inflamatorios como son las fagocíticas, las cuales sí se encuentran presentes en todos los animales, pues hasta los invertebrados tienen ese tipo de células para defenderse de lo extraño (figura 2).

Una confirmación de la idea expuesta sería que aquellas intervenciones que permitan mantener un mejor estado redox y función inmunitaria y, consecuentemente, rompan el "círculo vicioso" indicado, consigan una mayor longevidad de los individuos.

Sistemas de actuación con el estilo de vida para mantener en mejores condiciones la función inmunitaria en el envejecimiento y aumentar la longevidad. Acreditación de la teoría de la oxidación-inflamación

Establecido el estrés oxidativo como mecanismo que subyace a la inmunosenescencia, hemos estudiado una serie de estrategias que, incidiendo en el mismo, permitan el mantenimiento de una mejor función y estado redox leucocitario al envejecer. Además, dado el carácter de marcador de

Figura 2. Teoría de la oxidación-inflamación



El envejecimiento es un estrés oxidativo crónico que afecta a todas las células del organismo, iniciándose por el daño en las mitocondrias de las células postmitóticas. Las células más afectadas son las de los sistemas reguladores, encargados de mantener la homeostasis corporal, el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario. Por ello, al envejecer se deteriora la homeostasis y aumenta la morbilidad y mortalidad. Las células del sistema inmunitario tienen además la característica de producir compuestos oxidantes e inflamatorios para poder llevar a cabo su función defensiva. Con el envejecimiento este sistema se deteriora y una de las manifestaciones de la inmunosenescencia, además de disminuir muchas funciones, especialmente las de los linfocitos, es la mayor producción de compuestos oxidantes e inflamatorios, sobre todo por parte de los fagocitos (células que existen en todos los grupos animales, aunque carezcan de complicados sistemas inmunológicos). Esa oxidación-inflamación puede mantenerse mediante la activación de factores como el NFkB que aumenta más aún la producción de esos compuestos y así se puede entrar en un "círculo vicioso" por parte del sistema inmunitario, el cual aumentaría el estrés oxidativo crónico típico del envejecimiento. Esto se ha comprobado al poder cortar ese "círculo vicioso" con diversas estrategias de estilo de vida como la ingestión en la dieta de cantidades apropiadas de antioxidantes, la realización de ejercicio físico moderado, de ejercicio mental o la superación de situaciones de estrés emocional. Todas esas estrategias mejoraron el estado redox de las células inmunitarias, su función y aumentaron la longevidad de los individuos.

edad biológica que tiene el estado funcional de las células inmunitarias, esa mejora podría manifestarse con una mayor longevidad de los individuos.

En este contexto, la **nutrición** se manifiesta como una de las estrategias que podrían controlar el mencionado "círculo vicioso", especialmente la presencia en la misma de cantidades apropiadas de compuestos antioxidantes. La administración de antioxidantes, muchos de los cuales tienen también un carácter antiinflamatorio, puede equilibrar el balance celular entre niveles de oxidación e inflamación con los de las defensas antioxidantes, disminuyendo el estrés oxidativo (29). Dentro de estos antioxidantes exógenos, son posiblemente los más conocidos la vitamina C, la E, los carotenos o los polifenoles, aunque otros muchos, entre los que se puede mencionar a aquellos de tipo tiólico (que

umentan los niveles intracelulares de glutatión), como la tioprolina o la N-acetilcisteína, se están incorporando a la ya larga lista que hoy se tiene de estos compuestos. La base del efecto beneficioso en la vejez de los antioxidantes es su capacidad de aumentar el poder reductor, protegiendo frente al daño oxidativo asociado al envejecimiento (29). Toda una serie de grupos, incluido el nuestro, han comprobado que esos antioxidantes son necesarios y se utilizan para llevar a cabo una adecuada función de nuestro sistema inmunitario. Así, tanto en animales de experimentación como en el ser humano, la administración *in vivo* de diferentes antioxidantes exógenos, como los antes mencionados, mejora la función y el estado redox de las células inmunitarias en la vejez, dejando sus valores en niveles similares a los de adultos (tabla 3) (21, 24, 29). Este “rejuvenecimiento” inmunitario se manifiesta en los animales de experimentación y concretamente en los que muestran un envejecimiento prematuro (PAM), con una mayor longevidad de los mismos (24, 25). Este descubrimiento, realizado por nuestro grupo de investigación, es un apoyo importante a la teoría de la oxidación-inflamación del envejecimiento y al papel de marcador de salud y esperanza de vida que tienen las funciones leucocitarias estudiadas. Esta capacidad moduladora parece ser ejercida a nivel de factores implicados en la oxidación e inflamación como el NF- κ B (24). El papel regulador de los antioxidantes afectaría no sólo al sistema inmunitario sino también a los otros sistemas reguladores, como el sistema nervioso. De hecho, en los PAM la ingestión de antioxidantes mejora la respuesta conductual, lo que prueba que el estrés oxidativo que subyace al deterioro inmunitario y al del sistema nervioso, se neutraliza con la administración de antioxidantes (24, 29).

El **ejercicio físico** es otra estrategia para llegar a resultados similares de mejora de la función inmunitaria en la vejez. La actividad física que resulta beneficiosa para nuestro sistema defensivo es la que se lleva a cabo de forma moderada y de manera más o menos habitual, siendo, por el contrario, bastante perjudicial la que se hace de forma exhaustiva, puntual o el sobreentrenamiento. Nosotros hemos podido comprobar que la realización de ejercicios moderados conlleva un mejor estado inmunitario a cualquier edad, pero de forma más evidente al envejecer (29). En individuos viejos, tanto en animales de experimentación como en humanos, ese ejercicio moderado restaura la función inmunitaria deteriorada, asemejándola a la de adultos (21, 29). La relación entre las dos “terapias inmuno-revitalizadoras” estudiadas da una posible explicación al efecto beneficioso del ejercicio en la vejez, ya que el ejercicio moderado favorece, entre otras cosas, el aumento de los niveles de antioxidantes intracelulares en las células inmunitarias y, por consiguiente, de su función. Por su parte, un ejercicio con sobreentrenamiento produce una disminución de esos niveles intracelulares, con una consecuente menor actividad inmunitaria. De este modo, la realización de ejercicio físico, de forma adecuada, permite recuperar el balance oxidantes/antioxidantes que se ha perdido al envejecer y, así, mejorar la función inmunitaria, la de los otros sistemas homeostáticos y, consecuentemente, disminuir la velocidad de envejecimiento (21, 29) (figura 2).

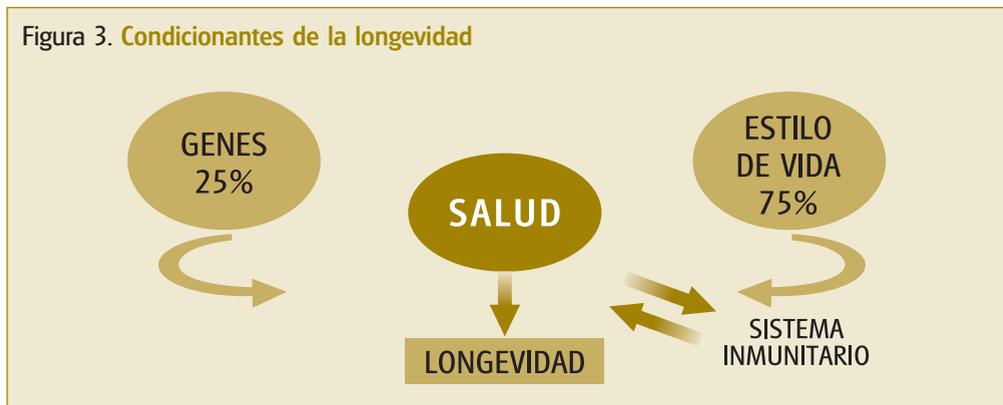
Como **otros sistemas de intervención** estamos estudiando la actividad mental, la superación del estrés emocional, el “pasarlos bien”, hechos que también mejoran la función inmunitaria. Resultados recientes de nuestro grupo están comprobando que, en ratones, el “enriquecimiento ambiental”, sis-

tema en el que los animales están entretenidos con juguetes, mejora la función y el estado redox de las células inmunitarias y alarga la longevidad (21).

Así, la ingestión de cantidades apropiadas de antioxidantes en la dieta, la realización de un ejercicio moderado y “pasarlo bien” son herramientas útiles para cortar el “círculo vicioso” antes indicado y así hacer más lento el deterioro homeostático que tiene lugar en el envejecimiento, disminuyendo, consecuentemente, la morbilidad y mortalidad (figura 2).

Conclusiones y recomendaciones

Si, como es sabido, en nuestra salud y longevidad participan en un 25% los genes y en un 75% el estilo de vida, hagamos lo recomendado ya en el siglo XVII por Gracián: juguemos lo mejor posible las cartas que nos toquen en este juego de naipes que es la vida, eso será lo más importante para decidir el resultado del juego. Nacemos con los genes que nos han tocado en suerte, como las cartas en el juego, pero podemos aprender a tener pautas de estilo de vida que nos permitan ganar salud y longevidad, jugar bien nuestras cartas. Podemos concluir que unas adecuadas pautas de nutrición, con la ingestión de cantidades apropiadas de antioxidantes en la dieta, la realización de un ejercicio físico moderado y de actividad mental, el evitar hábitos nocivos (como el tabaco, la falta de sueño, el exceso de alcohol, entre otros) y una buena “actitud” ante la vida que ayuden a controlar el exceso de estrés, son excelentes maneras de mejorar la salud, la calidad de vida y obtener una mayor longevidad. Como el estado funcional de nuestras células inmunitarias, el cual tiene como base su buen estado redox, es un excelente indicador de nuestra edad biológica y longevidad media, el mantener esa funcionalidad más joven puede asegurar una mejor salud y mayor esperanza de vida. Así, la eficacia de las estrategias indicadas puede valorarse a través de sus efectos sobre el sistema inmunitario (figura 3).



Nuestra longevidad media depende de la capacidad que tengamos para mantener la salud y esto se debe en un 25% a los genes que tengamos, pero en un 75% al estilo de vida que llevemos. El sistema inmunitario puede ser un excelente marcador de nuestro estado de salud y, consecuentemente, puede predecir nuestra longevidad media, así como el efecto en las mismas de los cambios que hagamos en el estilo de vida.

En la validez de esas pautas de estilo de vida para un mejor envejecimiento no sólo coinciden muchos científicos, también muchas otras personas que simplemente han reflexionado sobre el tema. De hecho, puede resultar curioso que los avances de la ciencia sólo hayan conseguido demostrar con datos experimentales lo que el saber popular ha tenido muy claro desde hace siglos a la hora de mantener una adecuada salud. Así, ya a finales del siglo XVIII, en una poesía, un tanto rupestre pero con sabios consejos, recogida en “La Salud. Higiene dogmática”, decía Francisco Gregorio de Salas:

Vida honesta y arreglada
usar de pocos remedios
y poner todos los medios,
de no alterarse por nada.
La comida moderada,
ejercicio y diversión,
no tener nunca aprensión,
salir al campo algún rato,
poco encierro, mucho trato,
y continua ocupación.

Sigamos pues los antiguos consejos, hoy acreditados gracias a la experiencia científica, y disfrutemos de una feliz y saludable longevidad.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer la financiación recibida para llevar a cabo gran parte de los experimentos cuyos resultados se recogen en este capítulo, de forma especial el proyecto concedido por el Ministerio de Educación y Ciencia (BFU2005-06777). También quiere expresar su agradecimiento a los doctores: C. Vallejo, S. Medina, VM. Víctor, N. Guayerbas, M. Puerto, P. Alonso, C. Alvarado y P. Álvarez, así como a L. Arranz e I. Baeza, por sus aportaciones experimentales, sin las cuales no se hubiesen podido sustentar algunos de los comentarios expuestos.

Bibliografía general recomendada

1. Strehler BL. *Time, cells and aging*. Academic press. New York. 1977.
2. De la Fuente M. *La gerontología en España*. En “El Estado de España”. Ed: Real Academia de Doctores de España. Borelia Asesores Editoriales SL. Barcelona. 2005; 714-31.
3. Medvedev ZA. *An attempt at a rational classification of theories of aging*. Biol Rev 1990; 65:375-98.

4. Flodin NW. The senescence of postmitotic mammalian cells: a cell-clock hipótesis. *Mech Ageing Dev* 1984; 27:15-27.
5. Hayflick L. Recent advances in the cell biology of aging. *Mech Ageing Dev* 1980; 14:59-79.
6. Olovnikov AM. Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1971; 201:1496-9.
7. Goyens MH. Genes, telomeres and mammalian ageing. *Mech Ageing Dev* 2002; 123:791-99.
8. Carlson JC, Riley JCM. A consideration of some notable aging theories. *Exp Gerontol* 1998; 33:127-34.
9. Vijg J. Profiling aging by gene arrays. *Mech Ageing Dev* 1999; 112:1-4.
10. Pearl R. *The rate of living*. London: University of London Press; 1928; 50.
11. McCay CM, Crolwell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of the life span and ultimate body size. *J Nutr* 1935; 10:63-79.
12. Weindruch R. Caloric restriction: life span extensión and retardation of brain aging. *Clin Neurosci Res* 2003; 2:279-84.
13. Gerschman R. Man's dependence on the earthly atmosphere. En Schaeffer KS (ed) *Proc 1st Symp Submarine and Space Medicine*. MacMillan: New York; 1962; 475.
14. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 2:298-300.
15. Miquel J. An integrate theory of aging as the result of mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr* 1991; 12:99-117.
16. Barja G. Rate of generation of oxidative stress-related damage and animal longevity. *Free Rad Biol Med* 2002; 33:1.167-72.
17. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Biol* 2003; 15:247-54.
18. Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; 2:397-411.
19. Ader R, Felten DL, Cohen N. *Psychoneuroimmunology*. Academic Press. San Diego. 2001.
20. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol* 1990; 45:M45-8.
21. De la Fuente M. El sistema inmunitario en el envejecimiento. En: *Bioquímica y Fisiopatología del Sistema Inmune*. Cascales M; García P eds. Instituto de España. Madrid 2007; 193-243.
22. Confort A. *Lancet* Dec 1969; 27:1.411.
23. Borkan A, Norris AH. Assessment of biological age using a profile of physiological parameters. *J Gerontol* 1980; 35:177-84.

24. De la Fuente M. Role of neuroimmunomodulation in aging. *Neuroimmunomodulation*. 2008; 15:213-23.
25. Viveros MP, Arranz L, Hernanz A, Miquel J, De la Fuente M. A model of premature ageing in mice based on altered stress-related behavioural response and immunosenescence. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14:157-62.
26. Puerto M, Guayerbas N, Álvarez P, De la Fuente M. Modulation of neuropeptide Y and norepinephrine on several leucocyte functions in adult, old and very old mice. *J Neuroimmunol* 2005; 165:33-40.
27. Alonso-Fernández P, Puerto M, Maté I, Ribera JM, De la Fuente M. Neutrophils from centenarians show function levels similar to those from adults. *J Am Geriatrics Soc* 2008; 56:2.244-51.
28. Knight JA. Review: Free Radicals, Antioxidants, and Immune System. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30:145-58
29. De la Fuente M, Hernanz A, Vallejo MC. The immune system in the oxidation stress conditions of aging and hypertension. Favorable effects of antioxidants and physical exercise. *Antioxidants & Redox Signals* 2005; 7:1.356-66.
30. Makinodan T, Kay MMB. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980; 29:287-331.

¿Cerebro envejecido?

Francisco Mora Teruel

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

El envejecimiento cerebral es un proceso deletéreo pero fisiológico que ocurre de un modo asincrónico en las diferentes áreas y circuitos del cerebro que codifican para funciones específicas. La tasa o desarrollo de ese proceso está modulado por factores del medio ambiente y los estilos de vida que desarrolla el individuo y relacionada con los substratos neuronal-sináptico-molecular de cada área cerebral. Los nuevos conocimientos aportados por la Neurociencia nos permiten atisbar nuevas perspectivas hasta hace poco insospechadas en el proceso normal de envejecimiento. También se atisba a ver qué manipulaciones, como son la reducción de la ingesta calórica e incluso el propio ejercicio aeróbico o el enriquecimiento ambiental, pueden contribuir a enlentecer este proceso, haciéndolo menos susceptible a las enfermedades y alargando, en consecuencia, la longevidad de los individuos. Todo ello nos permite creer que estamos asistiendo a un cambio en las perspectivas que actualmente tenemos sobre el proceso normal de envejecimiento.

Cerebro envejecido

El envejecimiento es un proceso fisiológico que se acompaña de una pérdida progresiva de funciones. Es un proceso que acontece tras alcanzar la madurez reproductiva y es el resultado de la disminución de la energía disponible para mantener una "fidelidad molecular" en el organismo. Este desorden molecular tiene múltiples etiologías, incluyendo el daño que producen ciertas moléculas que llamamos radicales libres (1, 2).

En particular, el proceso de envejecimiento del cerebro ocurre de un modo asincrónico en las diferentes áreas y circuitos del cerebro que codifican para funciones específicas y está relacionado con los substratos neuronal-sináptico-molecular de cada área. La tasa o desarrollo de este envejecimiento cerebral específico está modulado por factores del medio ambiente y los estilos de vida que desarrolla el individuo. Estudios recientes han mostrado los cambios producidos por la edad en varias áreas del cerebro en relación a la anatomía de las neuronas, la densidad del volumen del área y la dinámica de varios neurotransmisores y factores de crecimiento (3, 4).

Genoma, ambioma y envejecimiento

En el estudio del envejecimiento una pregunta clave es ésta: "Al igual que hay un programa genético que dirige la construcción de un organismo biológico, ¿existe un programa genético que diri-

ge su destrucción?”. O también dicho de esta otra forma: “¿Existe un programa genético que dé comienzo y controle activamente el desarrollo del proceso normal de envejecimiento?”.

Los datos científicos actuales sugieren que es bastante improbable que existan genes específicos seleccionados para promover el envejecimiento. De ello se deduce que el envejecimiento no es un proceso programado y controlado directamente por los genes, sino el resultado de la acumulación del daño somático debido a la limitada energía disponible para el mantenimiento y reparación del organismo. El envejecimiento se torna así como un proceso pasivo e individual no programado por los genes. El largo proceso que se sigue desde los 30 años y a lo largo de otros 50 o 60 años más es un proceso “cuesta abajo”, azaroso, dependiente sólo en parte de los genes (capacidad de reparación en un 25-30%) y dependiente, con mucho, del medio ambiente (75-70%) y el estilo de vida que escoja cada individuo. De ser esto así, como lo parece, el individuo humano, dentro del marco de la longevidad de su especie, se hace de alguna forma sólo dependiente de su estilo y forma de vida.

De ahí la importancia de esa interacción genes-medio ambiente. Efectivamente, hoy sabemos que la expresión de los genes de nuestro genoma y sus cambios o mutaciones están bajo el poderoso determinante de lo que venimos en llamar medio ambiente. Los mismos genes se expresan de modo diferente en función de su interacción con otros genes o, mas allá, a nivel intracelular o extracelular y, desde luego, mas allá todavía con todo aquello que rodea al ser vivo. A nivel del ser humano y, particularmente de su cerebro, las cosas se complican a extremos impredecibles ya que su desarrollo se realiza en inmediato contacto con ese medio ambiente, lo que quiere decir, además de factores químicos y físicos y otros muchos, la interacción con otros seres humanos, emocional, personal y social. Y todavía mas allá en lo que venimos en llamar

Estilos de Vida.

Cada ser humano, sin duda, es producto de su genoma único, pero en mayor medida lo es como producto de sus vicisitudes “únicas” en el mundo, es decir, del conjunto de experiencias que hacen de él, junto con su genoma, un ser único e irrepetible. Sin duda que la Ciencia en general y la Neurociencia en particular, tendrán que adentrarse en el estudio de ese gran desconocido que es el medio ambiente y sus poderosos determinantes. Será el estudio del **Ambioma** (de *ambiens-ambientis*), es decir, “del conjunto de influencias no genéticas (factores físicos, psicológicos y culturales) que, desde la concepción hasta la muerte, cambia la bioquímica, anatomía y fisiología del cerebro o que puede determinar la expresión clínica de una enfermedad”, algo que en los próximos 50 años constituirá una poderosa área de conocimiento.

Neuronas y células gliales, ¿mueren durante el proceso de envejecimiento?

El proceso de envejecimiento produce una miríada de cambios a todos los niveles de estructura, organización y funcionamiento del sistema nervioso. Cambios que, debido a esa interacción constante entre el individuo, sus genes y el medio ambiente, nos son en gran medida desconocidos.

Con todo, es importante señalar que las neuronas (particularmente de la corteza cerebral y el hipocampo) no mueren con la edad. Estos hallazgos son recientes, ya que desde los estudios iniciales de Brody en 1955 se pensaba que las neuronas de las diferentes áreas de la corteza cerebral morían de una manera generalizada. Tan es así que estas pérdidas neuronales llegaron a estimarse hasta en un 40% (5, 6). En 1986, una extensa revisión de estos y otros estudios ya pusieron en seria duda que hubiera una pérdida de neuronas piramidales de la corteza cerebral (en particular de la corteza frontal) como consecuencia del proceso de envejecimiento sano normal, aun cuando concluyeron que sí había una pérdida de interneuronas (7). Otros estudios posteriores concluyeron que durante el proceso de envejecimiento hay una pérdida neuronal y una pérdida del árbol dendrítico de neuronas en algunas, pero no en todas las áreas corticales y que, paralelo a ello también, en algunas áreas del hipocampo, hay un aumento del árbol dendrítico de las neuronas que permanecen vivas, quizá como mecanismo de compensación (8).

Recientemente, la utilización de nuevas metodologías y técnicas histológicas ha permitido obtener un estimado real del cambio en el número total de neuronas en áreas específicas del cerebro durante el proceso de envejecimiento (9). Estos estudios han mostrado que áreas como la corteza entorrinal, que proveen de información sobre aprendizaje y memoria al hipocampo, no sufren pérdida neuronal en las edades comprendidas entre 60 y 90 años. Tampoco se ha observado pérdida neuronal en la corteza temporal superior, área cerebral también relevante en la elaboración de diferentes funciones cognitivas, en personas con un envejecimiento normal en edades comprendidas entre los 57 y los 98 años. Lo mismo ocurre en la corteza prefrontal humana (10, 11).

Tampoco el hipocampo, sede de la memoria explícita y área cerebral relevante para entender los deterioros cognitivos que aparecen durante el envejecimiento, sufre un descenso significativo del número de neuronas con la edad (12). Es más, no hay diferencia en cuanto al número de neuronas entre animales jóvenes y animales viejos con o sin déficits marcados en el proceso de aprendizaje, de lo que este estudio concluye que la degeneración neuronal no es un elemento básico e importante en el proceso de envejecimiento del hipocampo. Otros estudios han confirmado estos resultados tanto en animales de experimentación (13), como en el ser humano envejecido, aun cuando en este último caso parece haber una pérdida neuronal no significativa en el subiculum y en el hilio del hipocampo (9).

Hay por tanto que concluir, casi definitivamente, que la muerte de las neuronas, en general, no es una característica del envejecimiento del cerebro aun cuando sí lo es de las enfermedades neurodegenerativas asociadas al mismo como son, entre otras, las demencias. En el envejecimiento normal, son las dendritas y los contactos sinápticos los que se pierden o reducen. Esto sí sería una de las características propias del envejecimiento normal. Ello tiene como consecuencia clara que la información que corre por circuitos concretos y que codifica para funciones específicas del cerebro y da prontitud a una respuesta, sea ésta sensorial, motora o cognitiva, en definitiva, se hace más lenta.

Pero no son sólo la pérdida del tamaño de las neuronas (hipotrofia) y la pérdida de las ramas dendríticas de las mismas una característica del proceso de envejecimiento normal del cerebro, sino que otras células del cerebro, como los oligodendrocitos y los astrocitos, también sufren cambios importantes. Los oligodendrocitos son las células responsables de formar las vainas de mielina, que envuelven y aíslan las fibras nerviosas y que permiten que la información entre neuronas no se vea alterada o interferida por otras corrientes de otras tantas fibras nerviosas que van paralelas y pegadas a ellas. En estudios realizados en primates viejos, se demuestra que hay una correlación entre la degeneración de las vainas de mielina, las alteraciones encontradas en los oligodendrocitos y los déficits en la realización de ciertos tests de aprendizaje y memoria (14). Es más, se ha podido comprobar que en cerebros humanos envejecidos existe una palidez en el marcaje de mielina en la corteza cerebral con especial defecto en las fibras de conexión cortico-corticales. Junto a ello, en los animales viejos, se ha sugerido, además, un cambio en la composición de la mielina (15, 16). Todo esto es indicativo de un proceso en el que la "nitidez" de la comunicación neuronal y, por ende, la temporalidad con la que se ejecutan funciones concretas en circuitos corticales específicos, sufre un deterioro con la edad.

Junto a los oligodendrocitos, y pertenecientes también a esa gran familia que llamamos glía, tenemos los astrocitos, con una dotación en el cerebro unas diez veces más que la de neuronas. Y hay datos que sugieren que, durante el envejecimiento, los astrocitos aumentan de modo considerable, tanto en número como en tamaño, en la corteza cerebral, particularmente en la corteza entorrinal, corteza frontal (áreas 9 y 44 de Brodman), corteza temporal (área 22 de Brodman) y corteza parietal (área 39 de Brodman), y también en el hipocampo (para identificar las áreas de Brodman véase Mora y Sanguinetti 2003) (17). Parece que estos aumentos no son signo de un proceso patológico, sino que ocurren en el proceso de envejecimiento normal. Todavía no se conoce el significado de estos aumentos en el número y actividad, pero se especula que tienen que ver con su capacidad, no sólo de nutrir y aportar precursores para la síntesis de neurotransmisores en las neuronas, sino también de producir factores inmunológicos y factores de crecimiento nervioso y procurar una limpieza constante del medio ambiente que rodea a las neuronas. En cualquier caso, el sentido funcional de estos cambios de los astrocitos durante el envejecimiento está aún en estudio, pero se presume ciertamente relevante (18). Un aspecto nuevo sugerido para estas células es que ellas mismas bien pudieran participar en la conformación de circuitos que codifican para funciones específicas del cerebro (19).

Neuronas nuevas en cerebros viejos

La idea inicial de que las células del cerebro, las neuronas, nunca son reemplazadas (tras enfermedades, traumatismos o cualquier otra causa neurodegenerativa), sino que en la edad adulta se tiene una dotación fija y definitiva de estas células, partió, al parecer, de Santiago Ramón y Cajal (20). Hoy sabemos que nuevas neuronas se producen cada día en el cerebro



del animal adulto, fundamentalmente en la zona subgranular del hipocampo, pero también en las zonas subventriculares (paredes laterales de los ventrículos laterales). Algunos trabajos muy controvertidos han sugerido que estas neuronas emigran a diferentes áreas de la corteza cerebral, como son la corteza prefrontal, la corteza inferotemporal y la corteza parietal posterior (21).

Los datos más consistentes se han obtenido en el hipocampo que, como hemos señalado, es un área del cerebro importante para el proceso de envejecimiento dada su participación en los procesos de aprendizaje y memoria (22). En el giro dentado del hipocampo del cerebro adulto aparecen nuevas células granulosas de modo constante (se estima que pueden crecer entre 20.000 y 30.000 neuronas diarias) a partir de una población de células precursoras que están continuamente dividiéndose en la zona subgranular de este giro dentado. Tras ello, las nuevas neuronas inmaduras emigran a la capa de neuronas granulares donde sufren una posterior diferenciación y extensión de sus ramas axonales. Hoy se sabe que la producción de estas neuronas nuevas está relacionada con los procesos de aprendizaje y la riqueza sensorial y social que rodea al individuo, así como, de modo importante, con la realización del ejercicio físico aerobio, por ejemplo correr (23, 24). Ello claramente tiene una relevancia importante para el proceso de envejecimiento.

Todos estos estudios indicados ponen de relieve un hecho tan importante como que la producción de neuronas nuevas ocurre a lo largo de toda la vida del individuo. Sin embargo, durante el proceso de envejecimiento este fenómeno ocurre de una manera más reducida. Una serie de trabajos han mostrado que esta reducción del crecimiento de nuevas neuronas durante el envejecimiento está estrechamente relacionada, al menos en la rata, con los niveles de corticoides (25). Efectivamente, la reducción de los niveles de corticoides en ratas viejas por adrenalectomía incrementa la producción de neuronas granulares nuevas a un nivel similar al del adulto joven, lo que indica que la población de neuronas precursoras en el giro dentado del hipocampo permanece estable durante el envejecimiento. Es evidente que estos hallazgos recientes son prometedores y potencialmente útiles para instaurar futuros tratamientos del cerebro envejecido.

¿Se puede retrasar el proceso de envejecimiento cerebral?

La restricción calórica, esto es, la reducción del consumo total de alimentos pero con una dieta equilibrada en grasas, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales, es el tratamiento más claro y reproducible que existe en animales para conseguir enlentecer el proceso de envejecimiento y extender, además, la esperanza de vida. Desde el inicio de estos experimentos, hace más de 70 años, se han podido comprobar reiteradamente sus beneficios. La restricción calórica para ser efectiva, al menos en roedores, debe ser de alrededor del 40%, lo que ciertamente es una restricción considerable (26).

Hay muchas teorías y datos experimentales que abogan por el efecto antienvjecimiento de la restricción calórica, entre ellas la que propone que su efecto se debe a que disminuye el estrés oxidativo. Datos a favor de esta última hipótesis muestran que los animales sometidos a restricción calórica tienen un descenso en la generación de radicales libres por la mitocondria y también que hay un descenso del daño que estos radicales libres producen sobre proteínas, lípidos y ADN (27, 28). En ratones, se ha podido comprobar que la restricción calórica también previene la expresión de muchos genes y factores de transcripción que acontecen con el envejecimiento y que dan lugar a fenómenos inflamatorios, como son la síntesis de factores que promueven la actividad de la microglía, migración de macrófagos, interleukinas, proteínas *heat-shock* e interferones. De igual modo, contrariamente a cuanto pudiera parecer, la restricción calórica produce un aumento en la capacidad de los animales para soportar altas o bajas temperaturas, reduciendo así el daño tisular en estas circunstancias (28).

Hay datos que permiten creer que la restricción calórica también es efectiva en los primates y los seres humanos. En una serie de estudios realizados con monos, tanto rhesus como ardilla, en los Institutos Nacionales de Envejecimiento en Estados Unidos, mantenidos con una reducción de calorías del 30% con respecto a sus congéneres en el grupo control (sin limitación alguna en la cantidad de su ingesta de alimentos), se ha podido comprobar como la reducción calórica tiene claros efectos no solo “anti-envejecimiento” sino “anti-enfermedades”. De ello se puede deducir que la restricción calórica en primates, al igual que en los roedores, es eficaz y provee efectos beneficiosos sobre el proceso de envejecimiento y sus patologías (29).

En el caso del ser humano, sólo hay datos indirectos que indican que, al igual que en los monos, la restricción calórica es efectiva en lo que refiere al proceso de envejecimiento. Por ejemplo, los habitantes de la isla japonesa de Okinawa consumen al parecer muchas menos calorías (alrededor del 30%) que el resto de la población japonesa. Realmente no sólo se trata de una reducción del total del número de calorías, sino también de una dieta diferente. Curiosamente, es la isla con más centenarios de todo Japón. En contra, sin embargo, los habitantes de Okinawa son más bajos y delgados que sus congéneres de otras islas (30). Otras observaciones, hechas en seres humanos, han sido realizadas durante el proyecto *Biosphere 2*, que tuvo lugar en el desierto de Tucson en Arizona, Estados Unidos (31).

Varios trabajos han mostrado que el ejercicio físico aeróbico regular, tanto en animales de experimentación como en seres humanos (andar o correr de forma moderada todos los días), mejora funciones cognitivas (corteza prefrontal) (32), aumenta los niveles de neurotrofinas, lo que sería indicativo de mantenimiento funcional y plasticidad del cerebro (33), aumenta el número de neuronas en el hipocampo y es beneficioso en procesos de enfermedades del cerebro tanto psiquiátricas (34) como neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson), en cuyos pacientes se ha podido comprobar una prolongación de la vida (35). Todo esto ya apuntaba a un beneficio real del ejercicio físico sobre el organismo durante el proceso de envejecimiento.

Enriquecimiento ambiental y envejecimiento

El enriquecimiento ambiental se refiere a unas condiciones de vida en las que un grupo de animales de experimentación viven en grandes jaulas que contienen túneles, plataformas, juguetes y ruedas para hacer ejercicio físico voluntario y en donde se potencian las interacciones sociales, los procesos de aprendizaje y memoria y la estimulación, tanto sensorial como motora. Varios estudios han mostrado los efectos beneficiosos de este estilo de vida en los cambios positivos que se producen en el cerebro a nivel celular y molecular y su expresión en la conducta de los animales. Los hallazgos más recientes encontrados permiten ver una nueva perspectiva para interpretar los mecanismos de plasticidad del cerebro en relación al medio ambiente, lo que incluye los cambios en la neurogénesis del hipocampo, el aumento de la densidad sináptica en las ramificaciones dendríticas y su enorme relevancia positiva en el proceso fisiológico del envejecimiento del cerebro y las enfermedades neurodegenerativas (3, 4).

Bibliografía

1. Hayflick, L. *The future of aging*. *Nature* 2000; 408, 267-9.
2. Kirkwood TB, Austad SN. *Why do we age?* *Nature* 2000; 408, 233-8.
3. Mora F, Segovia G, Del Arco A. *Aging, Plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain*. *Brain Res Rev* 2007; 55, 78-88.
4. Mora F, Segovia G, Del Arco A. *Glutamate-Dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia*. *Brain Res Rev* 2008; 58:340-53.
5. Brody H. *Organization of the cerebral cortex III. A study of aging in the human cerebral cortex*. *J. Comp Neurol* 1955; 102, 511-56.
6. Brody H, Vijayashankar N. *Cell loss with aging*. In: N. Nandy and Sherwin (Eds.) *The aging Brain and Senile Dementia*. Plenum Press. N.Y. 1977; 15-21.
7. Braak H, Braak E. *Ratio pyramidal cells versus non-pyramidal cells in the human frontal isocortex and changes in ratio with ageing and Alzheimer's disease*. In: *Aging of the Brain and Alzheimer disease*. D.F. Swaab et al. (Eds.) Elsevier. Amsterdam 1986; 185-212.
8. Coleman PD, Flood DG. *Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer disease*. *Neurobiol Aging* 1987; 8, 521-45.
9. West MJ. *Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus*. *Neurobiol Aging* 1993; 14, 287-93.
10. Wickelgren I. *For the cortex, neuron loss may be less than thought*. *Science*, 1996; 273, 48-50.
11. Morrison JH, Hof PR. *Life and Death of Neurons in the Aging Brain*. *Science* 1997; 278, 412-9.

12. Rapp PR, Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93, 9.926-30.
13. Rasmussen R, Schiemann R, Sorensen JC, Zimmer J, West MJ. Memory impaired aged rats: no loss of principal hippocampal and subicular neurons. *Neurobiol Aging* 1996; 17, 143-7.
14. Peters A. Age-related changes in oligodendrocytes in monkey cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1996; 371, 153-63.
15. Malone MJ, Szoke MC. Neurochemical studies in aging brain. I. Structural changes in myelin lipids. *J Gerontology* 1982; 73, 262-7.
16. Kemper TL. Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia. In: MI Albert and JE Noefel (Eds.) *Clinical Neurology and Aging*. N.Y. Oxford. 1994; 3-67.
17. Mora F, Sanguinetti AM. *Diccionario de Neurociencia*. Alianza Editorial. Madrid 2004.
18. Cortina ML, Nedergaad M. Astrocytes and the aging brain. *J Neuroscience Research* 2002; 67, 1-10.
19. Del Arco A, Segovia G, Fuxe K, Mora F. Changes in dialysate concentrations of glutamate and GABA in the brain: An index of volume transmission mediated actions. *J Neurochem* 2003; 85, 23-33.
20. Mora F. *El sueño de la Inmortalidad. Envejecimiento cerebral, dogmas y esperanzas*. Alianza Editorial (Alianza Ensayo) Madrid 2008.
21. Gould E, Reeves AJ, Graziana MSA, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999; 286, 548-52.
22. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson R, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FM. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 1998; 4, 1.313-7.
23. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors RJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neurosc* 1999; 2, 260-5.
24. Praag H Van, Kempermann G, Gage FH. Running increases cll proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neurosc* 1999; 2, 266-70.
25. Cameron HA, McKay RDG. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nature Neurosc* 1999; 2, 894-7.
26. Weindruch R, Walford RL. *The retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*. Thomas, Springfield I11, USA 1998.
27. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative Stress, Caloric restriction and Aging. *Science* 1996; 273, 59-63.
28. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene-expression profile of the ageing brain in mice. *Nature Genetics* 2000; 25, 294-7.



29. Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Caloric Restriction in Primates: Will it work and how will we know? *J Am Geriatr Soc* 1999; 47, 896-903.
30. Kagawa Y. Impact of westernization on the nutrients of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med* 1978; 7, 127-30.
31. Walford RL, Harris SB, Gunion MW. The calorically restricted low-fat nutrient dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leucocyte count, cholesterol and blood pressure in humans. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1992; 98, 11.533-7.

Ejercicio físico y envejecimiento saludable

Antoni Salvá-Casanovas

Institut de l'Envel·liment,
Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducción

Uno de los indicadores más interesantes en el estudio del envejecimiento es la esperanza de vida libre de discapacidad. El proceso de envejecimiento comporta, de manera inevitable, la pérdida progresiva de la capacidad funcional de la mayoría de órganos y estructuras corporales. A esta disminución fisiológica progresiva se puede asociar el impacto de enfermedades agudas o crónicas. Incluso las personas mayores sin ninguna enfermedad disminuyen su capacidad pulmonar, cardíaca, renal y, en el plano motor, pierden densidad ósea y masa muscular. Las consecuencias sobre su condición física se traducen en una reducción de la fuerza muscular, de la velocidad de la marcha, de la resistencia, del equilibrio o de la flexibilidad. Finalmente, los cambios en la actividad y rendimiento físico influyen, junto con otros factores, en el mantenimiento o la disminución de la capacidad para desarrollar las actividades de la vida diaria (AVD) de manera autónoma.

La capacidad funcional es uno de los principales indicadores de salud en las personas mayores. Aumenta al principio de la vida para alcanzar un máximo en los primeros años de la edad adulta y, a continuación, iniciar un lento declinar. La pendiente de este declinar depende en parte de los estilos de vida como el tabaquismo, la dieta, la actividad física o el consumo de alcohol, así como de otros factores externos o medioambientales. Hay suficiente evidencia para afirmar que estilos de vida sedentarios se correlacionan con una mayor pérdida de capacidad funcional.

Los estudios de Ferrucci et al (1) han puesto de manifiesto que el declinar funcional en las personas mayores puede aparecer de dos maneras fundamentales. En aproximadamente la mitad de las personas mayores dependientes para las AVD, la limitación funcional aparece de manera catastrófica, como consecuencia de una enfermedad o traumatismo. En la otra mitad, aparece de manera progresiva como consecuencia del propio proceso de envejecimiento y de los problemas crónicos asociados.

El ejercicio físico aparece vinculado al proceso de envejecimiento como factor directamente relacionado con la condición física, la capacidad funcional y por su impacto preventivo en el desarrollo de enfermedades, particularmente las cardiovasculares.

La capacidad física aeróbica disminuye a partir de los 40 años. El declinar aumenta a partir de los 60 y, sobre todo, a partir de los 70 años. Este declinar es independiente de la actividad física en sí misma y de la masa muscular. Sin embargo, los individuos que llegan a la edad adulta con una mayor capacidad aeróbica y mantienen su actividad física pueden mantenerse en cada momen-

to de la vida en el nivel más alto posible, desplazando o manteniendo su curva individual de capacidad aeróbica con el mínimo de pendiente posible. Como se verá posteriormente, hay además una buena relación entre la actividad física y la mortalidad. Todo ello sugiere que realizar ejercicio físico regular a lo largo de la vida permite aumentar la esperanza de vida libre de discapacidad y disminuir la discapacidad o compactarla al final de la vida (2).

Algunos organismos internacionales y la mayoría de gobiernos han hecho hincapié en la importancia de la promoción del ejercicio físico para la promoción de la salud en general y, particularmente, en las personas mayores (3, 4, 5). Entre estas recomendaciones destaca la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su propuesta para un envejecimiento activo, donde se hace énfasis en la importancia de medidas individuales y colectivas para mantener al máximo el nivel funcional de las personas conforme van envejeciendo (3).

En este capítulo vamos a tratar brevemente sobre el ejercicio físico en las personas mayores, la epidemiología, sus beneficios potenciales y, finalmente, algunas recomendaciones para su práctica orientadas a conseguir un envejecimiento activo y saludable. Nos referiremos al ejercicio físico como aquella actividad física planificada y organizada, repetida regularmente con el objetivo de mejorar o mantener la forma física. Lo diferenciaremos de la actividad física, que es cualquier movimiento voluntario del cuerpo, producido por la musculatura esquelética y que implica un gasto energético por encima del metabolismo energético basal.

Epidemiología de la actividad física en personas mayores

Una de las mejores fuentes para conocer los hábitos de vida y, particularmente, la práctica de ejercicio físico, son las encuestas que algunos países realizan periódicamente. En España, la primera Encuesta Nacional de Salud (ENS) se realizó en 1987 y, además, algunas Comunidades Autónomas realizan sus propias encuestas de salud.

La mayoría de encuestas coinciden en señalar que el ejercicio físico es todavía poco frecuente y que disminuye conforme aumenta la edad. Así, según la ENS del año 2003, el 43% de las personas entre 50 y 54 años manifiesta realizar ejercicio físico en tiempo de ocio. Este porcentaje se mantiene en valores semejantes hasta los 70 años, para luego disminuir al 39% en el grupo de 75 a 79 años y al 28% en el grupo de 80 y más años. Algunos estudios como el de Salvà et al (6), han comparado como ha evolucionado la práctica del ejercicio físico auto-declarado analizando distintas encuestas. Según éstas, en los últimos años se ha documentado un incremento del porcentaje de personas que manifiestan realizar ejercicio físico en todos los grupos de edad. Así, en el grupo de 50 a 54 años en el año 1987, el porcentaje era del 28% y en el 2003, del 43%. Para el grupo de 75 a 79 años, estos porcentajes eran del 14% y 39%, respectivamente, y en el grupo de 80 y más años del 14% y 28% (tabla 1).

Para cualquier grupo de edad, los hombres realizan más ejercicio físico que las mujeres, aunque esta diferencia se ha reducido en los últimos años e incluso se ha igualado o invertido en el grupo más joven (6).

Tabla 1. Actividad física en tiempo de ocio por grupos de edad, España, 1987-2003. Ambos sexos

Año (edad)	1987 (%)	2003 (%)	2003/1987 (dif.)
50-54	28,10	42,90	14,86
55-59	26,50	43,60	17,09
60-64	24,10	43,50	19,41
65-69	21,90	45,70	23,83
70-74	21,20	43,60	22,40
75-79	14,60	39,00	24,44
80+	14,80	27,70	12,87

(Adaptado de referencia 6).

En otro estudio comunitario, en una muestra de 2.500 personas mayores de 64 años que viven en su domicilio, representativa de la población de Cataluña, Lucas et al (7) mostraron también una asociación con la edad, con una disminución progresiva al aumentar la misma. El 64% de los hombres y el 50% de las mujeres declararon que realizaban ejercicio físico al menos tres veces por semana. El 23,5% de los hombres y el 24,3% de las mujeres manifestaron que no realizan ejercicio ningún día a la semana. En el 77% de las personas que declararon hacer ejercicio, éste es caminar y solamente en el 17,8% es más intenso que caminar (7).

Beneficios de la actividad física

Se han constatado beneficios de la práctica de ejercicio físico regular en muchos ámbitos y, de manera particular, en la prevención de algunas enfermedades crónicas. El ejercicio físico se ha asociado a una mayor longevidad (8) y la vida sedentaria a una mayor mortalidad (9, 10). Se ha encontrado una asociación entre la práctica del ejercicio físico y una disminución del riesgo cardiovascular, de algunos tipos de cáncer, enfermedad respiratoria y en la prevención de la osteoporosis (11-13). Hay un acuerdo general en considerar que la actividad física regular ayuda a mantener una vida independiente y pospone el declinar del equilibrio y de la coordinación asociada a la edad, que a su vez son factores de riesgo mayores para sufrir una caída (14).

El estudio europeo HALE ha seguido a 1.507 personas, aparentemente sanas, de entre 70 y 90 años de edad y pertenecientes a 11 países participantes durante 10 años, de los que 935 participantes fallecieron. El menor riesgo de mortalidad se asoció con mantener una dieta mediterránea (Riesgo Relativo (RR): 0,77 (0,68-0,88)), el uso moderado de alcohol (RR: 0,78 (0,67-0,91)), el mantenimiento de ejercicio físico (RR: 0,63 (0,55-0,72)) y no fumar (RR: 0,65 (0,57-0,75)) (10). Un aspecto

relevante de este estudio es que el factor beneficioso de mantener determinados estilos de vida saludables es sumatorio. Es decir, que el riesgo de muerte disminuye al aumentar el número de estilos de vida saludables. Así, las personas no fumadoras, que realizaban ejercicio físico de manera regular, seguían un patrón de dieta mediterránea y mantenían una ingesta moderada de alcohol, presentaban una menor mortalidad, con un riesgo relativo de 0,35 (0,28-0,44) (10).

Actividad física y fuerza muscular. La fuerza muscular, al igual que otras funciones corporales, declina con la edad. Se ha considerado que, por cada década después de los 50 años, la fuerza muscular disminuye un 15%, y a partir de los 70 años un 30%. La fuerza muscular está asociada a la masa muscular que disminuye con la edad. A esta disminución se la denomina "sarcopenia", que incluye, además de los cambios cuantitativos, los cambios cualitativos que sufren las fibras musculares con el envejecimiento. En la actualidad, solamente el ejercicio físico ha demostrado su eficacia en la prevención o tratamiento de la misma.

El entrenamiento de resistencia puede resultar en incrementos de un 25% o más de fuerza en las personas mayores (11). El ejercicio físico de resistencia de alta intensidad tiene otros efectos sobre el sistema músculo esquelético y, concretamente, sobre la densidad ósea, produciendo un aumento de la densidad a nivel de la columna lumbar y de la cadera (15).

En personas ingresadas en residencias, el ejercicio también ha demostrado ser beneficioso. Uno de los estudios más conocidos es el llevado a cabo por Fiatarone et al en 100 personas mayores de 70 años que vivían en residencias, a las que se les sometió a la práctica de ejercicios de resistencia tres días por semana. A algunos pacientes se les dio, además, un suplemento nutricional con 360 kcal/día. El estudio duró 10 semanas y el resultado más destacado fue la observación de la mejora de la actividad física, la mejora de la fuerza muscular y el incremento de la velocidad de la marcha. Las personas que tomaban además el suplemento lograban obtener un beneficio ligeramente superior, que no obtenían si no realizaban ejercicio físico (16).

Ejercicio físico y caídas. Uno de los campos más estudiados ha sido la influencia del ejercicio físico en la prevención de caídas. Los resultados disponibles hasta la actualidad ofrecen algunos resultados contradictorios. Sin embargo, podemos resumir lo siguiente (17):

- a) En población seleccionada que vive en la comunidad con déficits moderados en la fuerza muscular y en el equilibrio, los programas de ejercicio supervisado pueden reducir el riesgo de caídas.
- b) Los programas de ejercicio físico aislados sobre población no seleccionada no han evidenciado beneficios en la reducción de caídas en las personas mayores que viven en la comunidad. Una excepción es el estudio de Wolf, perteneciente al grupo FICSIT, que encontró una disminución de la tasa de caídas del 47,5% mediante el Tai Chi (RR= 0,0525 p=0,01).
- c) El ejercicio físico forma parte de todos los programas multidimensionales de prevención de caídas, basados en ofrecer un abordaje integral sobre los factores de riesgo, que sí han demostrado eficacia en la intervención sobre poblaciones de riesgo.

El ejercicio físico también se ha asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo, tanto por la reducción del riesgo vascular como actuando directamente sobre el riesgo de enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, hacen falta nuevos estudios, especialmente longitudinales, que ayuden a esclarecer este apartado.

Finalmente, la práctica del ejercicio físico tiene muchos otros beneficios potenciales, tales como la mejora general en la calidad de vida, en la habilidad para el autocuidado, en la capacidad para el juego con los nietos, para el baño en lugar de la ducha, para el uso de transporte público, así como en la reducción de la ansiedad y el miedo, la mejora de la confianza en uno mismo o la reducción del aislamiento (18).

La práctica del ejercicio físico

El ejercicio físico y la dieta mediterránea son la base de un envejecimiento saludable. Otros hábitos de vida saludables son no fumar, no beber alcohol, o beberlo muy moderadamente, y mantener una vida social y mentalmente activa. Junto a éstos, la detección y el tratamiento precoz de las enfermedades y problemas de salud, así como la vacunación sistemática y la prevención de accidentes representan el conjunto de elementos complementarios para la promoción de un envejecimiento activo y saludable. En la tabla 2 se resumen los cinco pilares para un envejecimiento saludable que propone el Instituto de Envejecimiento de la Universidad Autónoma de Barcelona (19).

Tabla 2. Los cinco pilares para un envejecimiento saludable que propone el Instituto de Envejecimiento de la Universidad Autónoma de Barcelona

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio físico. • Alimentación saludable. • Seguridad. <ul style="list-style-type: none"> - Caídas. - Accidentes en el hogar. - Accidentes de circulación. • Relaciones sociales. | <ul style="list-style-type: none"> • Salud y autocuidado. <ul style="list-style-type: none"> - Vacunaciones. - Medicamentos. - Salud ósea. - Detección precoz del cáncer. - Control de factores de riesgo cardiovascular. - Salud mental. |
|--|---|

La práctica de ejercicio físico requiere de algunas precauciones y medidas de seguridad, especialmente en las personas mayores. Sin embargo, en realidad son muy pocas las condiciones en las que potencialmente estaría contraindicada la práctica de ejercicio físico y éstas se resumen en la tabla 3 (11). Además, es recomendable que las personas mayores realicen revisiones periódicas, las cuales deben incluir una prueba de esfuerzo en el caso de iniciar el ejercicio a partir de los 50 años. El *National Institute of Aging* (NIA) de los Estados Unidos recomienda una revisión médica a los hombres mayores de 40 años y a las mujeres mayores de 50 que quieren iniciar un programa

Tabla 3. Condiciones clínicas en las que potencialmente está contraindicada la práctica de ejercicio físico

<ul style="list-style-type: none"> • Infarto agudo de miocardio o cambios recientes en el ECG. • Bloqueo de tercer grado. • Insuficiencia cardíaca aguda. • Hipertensión arterial no controlada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad metabólica no controlada. • Miocardiopatía. • Patología valvular cardíaca. • Extrasistolia ventricular compleja.
--	--

de ejercicio físico intenso (20). La Generalitat de Catalunya propone una clasificación en grupos de riesgo para la práctica de ejercicio físico (5):

- a) Bajo: hombres de menos de 45 años o mujeres de menos de 55 años y con solamente un factor de riesgo cardiovascular.
- b) Moderado: hombres de 45 o más años o mujeres de 55 o más años con un solo factor de riesgo cardiovascular.
- c) Alto: personas diagnosticadas con síntomas de enfermedad cardiovascular, respiratoria o metabólica.

Una actividad puede ser considerada vigorosa en función de la condición física y del estado de salud del individuo. De esta manera, andar a una determinada velocidad puede resultar vigoroso para una persona y sólo moderado en otra. En ocasiones, además de la consulta al médico de familia, es recomendable obtener el asesoramiento de personal cualificado experto en medicina física o del deporte. También hay profesionales del deporte y del ejercicio físico con formación adecuada para aconsejar la realización de un programa individual de ejercicio físico adaptado a las necesidades de cada uno.

En el caso de personas con diabetes u otras enfermedades crónicas y, especialmente, si hay síntomas recientes de patología cardiovascular, la consulta médica previa es imprescindible. Además, esta visita puede ayudar a prevenir problemas secundarios cuando hay enfermedades menos graves, como los problemas en las piernas, artrosis o artritis, úlceras, hernia inguinal o cirugía previa de cadera. Finalmente, los problemas en los ojos, como antecedentes de hemorragia o desprendimiento de retina o cirugía ocular, también obligan a una revisión previa (tabla 4).

Tipos de ejercicio físico

En la mayoría de los casos, los ejercicios tienen beneficios múltiples, aunque mejoran más un área concreta. Estos beneficios solamente se obtienen con una práctica regular durante largos períodos de tiempo. Por ello, la práctica del ejercicio físico debe transformarse en un hábito de vida.

Tabla 4. Situaciones clínicas que requieren atención especial y adopción de precauciones antes de realizar ejercicio físico

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad crónica, como diabetes o enfermedades del corazón. • Cualquier síntoma nuevo que no haya consultado con el médico. • Mareo o disnea. • Dolor torácico o arritmias. • Antecedentes de trombosis venosa. • Una infección o fiebre. | <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso involuntario. • Úlceras en extremidades inferiores. • Inflamación de las articulaciones. • Hemorragia o desprendimiento de la retina, cirugía de los ojos o tratamiento láser. • Hernia inguinal. • Cirugía de la cadera. |
|--|--|

(Adaptado de: El ejercicio y su salud. National Institute of Aging, 2001).

En general se recomienda realizar combinadamente diferentes tipos de ejercicio físico. El inicio del ejercicio siempre debe ser gradual: puede iniciarse con uno o dos tipos de ejercicio y progresivamente añadir los otros o directamente empezar con todos pero con una intensidad baja. El ejercicio nunca debe causar dolor.

Ejercicios de resistencia. Generalmente, en el ámbito de la salud, se entrena el ejercicio de resistencia aeróbica, es decir, aquellos en los que llega al músculo suficiente oxígeno para realizar la contracción. Los ejercicios aeróbicos se realizan con la finalidad de mejorar el rendimiento cardiovascular. Este tipo de ejercicios provocan el aumento del ritmo cardiaco y la frecuencia respiratoria, puesto que necesitan obtener más oxígeno para su realización. Son importantes para mantener una actividad física conforme se va envejeciendo, ya que facilitan la realización de las actividades de la vida diaria que requieren desplazamientos, así como la marcha dentro y fuera del domicilio.

Los ejercicios de resistencia ayudan a prevenir o retrasar las enfermedades cardiovasculares y, particularmente, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. El ejercicio de resistencia más común es andar. Otros ejercicios de resistencia son nadar o ir en bicicleta (tabla 5).

Tabla 5. Ejemplos de ejercicios de resistencia

Moderados			Vigorosos		
• Natación.	• Caminar.	• Ping Pong.	• Natación (enérgica).	• Escalar.	• Esquiar.
• Bicicleta.	• Golf.	• Bailar.	• Subir escaleras.	• Caminar enérgicamente.	• Tenis.
• Jardinería.	• Tenis.	• Fregar la casa.			• Correr.

Un buen criterio es empezar con ejercicios de 5 minutos hasta alcanzar períodos de al menos 10 minutos. Estos períodos pueden sumarse en un día hasta realizar un mínimo de 30 minutos en un día. Idealmente, debería realizarse una actividad de al mínimo 30 minutos al día todos los días de la semana o la mayoría de ellos.

La intensidad durante los ejercicios es muy importante. No deben alcanzarse frecuencias respiratorias tan elevadas que impidan que la persona hable. Tampoco deben provocar mareos o dolor torácico. Podemos controlar objetivamente su intensidad mediante diferentes parámetros, como la frecuencia cardiaca o el consumo máximo de oxígeno. Algunas de las fórmulas utilizadas habitualmente son:

- Frecuencia Cardiaca Máxima (FC_{máxima}): se calcula de forma aproximada a partir de la edad en años:

$$FC_{máxima} = 220 - \text{edad}$$

Normalmente se trabajará con valores del 40 al 70% de FC_{máxima}, aumentando progresivamente el trabajo hasta alcanzar un mínimo de 30 minutos entre dos y cinco veces por semana.

- Frecuencia Cardiaca de Reserva (FC_{Reserva}): relaciona la FC_{máxima} con la Frecuencia Cardiaca en Reposo (FC_{Reposo}):

$$FC_{Reserva} = FC_{máxima} - FC_{Reposo}$$

- Equivalente de Tasa Metabólica (MET): la unidad MET equivale a 3,5 ml de O₂/kg peso/minuto y permite clasificar las actividades en:

- ligera: hasta 3 MET,
- moderada: entre 3 y 6 MET,
- intensa: más de 6 MET.

También se pueden utilizar medidas subjetivas como la escala de Borg, que permite dar indicaciones a las personas para una monitorización subjetiva de la intensidad. La escala propuesta por Gunnar Borg indica el esfuerzo que se realiza en cada ejercicio, basado en la percepción de la persona que lo realiza. Así, a un mismo ejercicio le puede corresponder un esfuerzo diferente en una escala de 6 (muy, muy fácil) a 20 (muy, muy difícil). Se recomienda que los ejercicios de resistencia alcancen progresivamente la zona comprendida entre 11 y 13 (entre fácil y más o menos difícil) (figura 1).

Figura 1. Intensidad del ejercicio. Valoración subjetiva del esfuerzo

La escala de Borg	
Menor esfuerzo	
6	
7	muy, muy fácil
8	
9	muy fácil
10	
11	fácil
12	
13	más o menos difícil
14	
15	difícil
16	
17	muy difícil
18	
19	muy, muy difícil
20	
Mayor esfuerzo	

Zona de resistencia

Zona de fortalecimiento

Ejercicio de fortalecimiento muscular. Los ejercicios de fortalecimiento muscular están destinados a aumentar la masa y la fuerza muscular y ayudan a disminuir la pérdida de masa muscular asociada a la edad. Son importantes para la realización de las actividades cotidianas, para levantarse de una silla o de la cama, para poder mantenerse de pie durante la ducha o para ayudar a mantener la marcha.

Típicamente, los ejercicios de fortalecimiento muscular son los que se realizan con pesas que se colocan en manos o tobillos, pero también pueden realizarse sentado o de pie con la ayuda de un soporte como una silla.

Se recomienda realizar ejercicios de fortalecimiento al menos dos veces por semana y siempre cubriendo todos los grupos musculares. No se recomienda realizar ejercicios que impliquen el mismo grupo muscular dos días seguidos. Deben iniciarse con un peso mínimo, que luego debe ir aumentando progresivamente, y se deberán realizar entre 8 y 15 repeticiones. De un ejercicio a otro debe descansarse durante al menos 1 minuto.

Para medir la intensidad, se utiliza el concepto de una repetición máxima (1RM), que es la cantidad máxima de peso que alguien puede llegar a cargar en determinado ejercicio para realizar una repetición. Se considera el número de veces que levantamos cada peso y el número de series realizadas para considerar el volumen total del ejercicio. De manera subjetiva, debe sentirse entre difícil (15) y muy difícil (17) en la escala de Borg. Después de los ejercicios de pesas, es conveniente realizar estiramientos de estos mismos músculos.

Ejercicios de equilibrio. Son ejercicios en los que se busca disminuir la base de sustentación del cuerpo y modificar la estabilidad de la misma. Su indicación fundamental es disminuir el riesgo de caídas y mejorar la marcha. Las caídas afectan a una de cada tres personas mayores de 65 años cada año y una de sus principales consecuencias son las fracturas (21).

Los ejercicios de equilibrio incluyen, entre otros, el fortalecimiento de los músculos de las piernas o levantarse y sentarse de una silla sin usar las manos. Muchos de los ejercicios son comunes con los de fortalecimiento: todos los mostrados en la parte de fortalecimiento y referidos a la parte inferior del cuerpo, añadiendo el soporte con una mano en la silla o sin manos.

Ejercicios de flexibilidad. Como su nombre indica, este tipo de ejercicios aumenta la flexibilidad del cuerpo, actuando sobre las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos. Para su ejercicio se realizan estiramientos musculares. Su realización ayuda a evitar lesiones durante la actividad física y también juegan un papel en la prevención de caídas. Se realizan después de los ejercicios de resistencia y de fortalecimiento. En caso de no realizarlos después de éstos y, por lo tanto, realizarlos de manera aislada, deben hacerse durante 20 minutos 3 días a la semana. Cada ejercicio debe repetirse de 3 a 5 veces, manteniendo la posición de estirado entre 10 y 30 segundos.

Una propuesta práctica de realización de ejercicio físico

Los programas de ejercicios pueden ser diferentes, incluyendo el entrenamiento para varias actividades de manera simultánea o consecutiva. El inicio de la actividad siempre requiere de un

Tabla 6. Propuesta combinada de ejercicio físico en las personas mayores

<p>Ejercicios de resistencia (de intensidad moderada) 4 días/semana. 30 minutos/día.</p>	<p>Combinar diversos tipos de ejercicio (andar, natación, bicicleta, baile...).</p>
<p>Ejercicios de flexibilidad 4 días/semana. 10 minutos con 10-30 segundos para cada estiramiento. De 3 a 5 repeticiones.</p>	<p>Estiramientos después de cada sesión de resistencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ligamentos de la pierna (músculos posteriores del muslo). - Estiramiento alternativo del ligamento de la pierna (músculos posteriores del muslo). - Pantorrillas (músculos de la parte inferior de las piernas). - Tobillos (músculos anteriores de los tobillos). - Tríceps (músculos posteriores del brazo). - Muñeca. - Cuádriceps (músculos anteriores de los muslos). - Rotación doble de la cadera (músculo exterior de la cadera y muslos). - Rotación de la cadera (músculo de la pelvis y parte interior del muslo). - Rotación del hombro (músculos del hombro). - Rotación del cuello (músculos del cuello).
<p>Ejercicios de fortalecimiento 2 días/semana. De 8 a 10 ejercicios de fuerza. De 10 a 15 repeticiones. Descansar 1 minuto entre cada serie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Levantamiento de brazos con pesas con las manos (músculos de los hombros). - Levantarse de la silla (músculos del abdomen y de los muslos). - Flexión del brazo (bíceps) (músculos superiores de los brazos). - Flexión plantar (músculos del tobillo y la pantorrilla). - Extensión del tríceps (músculos posteriores de la parte superior de los brazos). - Flexiones verticales de asiento (ejercicio alternativo de espalda y de la parte superior de los brazos). - Flexión de la rodilla (músculos posteriores de los muslos). - Flexión de la cadera (músculos de las piernas y de la cadera). - Flexión del hombro (músculos del hombro). - Extensión de la rodilla (músculos anteriores del muslo y de la pierna). - Extensión de la cadera (músculos glúteos y de la espalda inferior). - Levantamiento de pierna hacia el costado (músculos del lado de la cadera y las piernas).
<p>Ejercicios de equilibrio 2 días/semana. De 8 a 10 ejercicios de fuerza. De 10 a 15 repeticiones. Descansar 1 minuto entre cada serie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flexión plantar (músculos del tobillo y la pantorrilla). - Flexión de la rodilla (músculos posteriores de los muslos). - Flexión de la cadera (músculos de las piernas y de la cadera). - Extensión de la rodilla (músculos anteriores del muslo y de la pierna). - Extensión de la cadera (músculos glúteos y de la espalda inferior). - Levantamiento de pierna hacia el costado (músculos del lado de la cadera y las piernas).

período de acondicionamiento de entre 3 y 6 semanas, durante las cuales se realizará ejercicio de baja intensidad y corta duración. En cualquier caso, dependerá de las características de cada persona y del entrenamiento previo.

Basado y adaptado de las recomendaciones realizadas por diversas instituciones y, particularmente, por el *National Institute of Aging* de Estados Unidos (20) y el *American College for Sports Medicine* (22), proponemos un posible esquema semanal para la práctica del ejercicio físico en las personas mayores que incluye una combinación de los cuatro tipos de ejercicios comentados (tablas 6 y 7). Antes de empezar el ejercicio, hay que completar una primera fase de calentamiento de una duración de 10 a 15 minutos. En cualquier caso, si se deja de hacer ejercicio durante unas semanas, al reiniciar hay que reducir el esfuerzo a la mitad de donde acabó y volver a aumentar gradualmente.

Tabla 7. Esquema semanal de práctica de ejercicio combinado

Lunes	Martes	Miércoles
Resistencia + flexibilidad	Fortalecimiento (todos los músculos) + Equilibrio + flexibilidad	Resistencia + flexibilidad
Jueves	Viernes	Sábado
Fortalecimiento (todos los músculos) + Equilibrio + flexibilidad	Resistencia + flexibilidad	Resistencia

¿Cómo mantener en el tiempo la práctica del ejercicio físico?

La motivación es muy importante. Y para ello debe haber información suficiente sobre los beneficios potenciales del ejercicio físico. Además, la organización del ejercicio puede realizarse en condiciones que ayuden a esta motivación. A continuación señalamos alguna:

- Escoger una actividad que se adapte a sus gustos.
- Realizar el ejercicio en grupo o al menos en compañía de otra persona.
- Realizar el ejercicio de manera regular incluyéndolo en su agenda de manera rutinaria.
- Marcarse objetivos concretos y realistas para ir consiguiendo nuevos retos.
- Intentar realizar una valoración de los progresos conseguidos.
- Ser constante y aplicar el programa que se haya recomendado.

Bibliografía

1. Ferrucci L, Guralnik JM, Simonsick E. Progressive versus catastrophic disability: a longitudinal view of the disablement process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996 May; 51 (3):M123-30.
2. Ades PA, Toth MJ. Accelerated decline of aerobic fitness with healthy aging: what is the good news? *Circulation.* 2005 Aug 2; 112 (5):624-6.
3. Active ageing: a policy framework. Geneva: World Health Organization, 2002.
4. Kavill N, Kahlmeier S, Racioppi S, Physical activity and Health in Europe. WHO. 2006 Evidence for action.
5. Vallbona, Roure E, Violan M, Alegre J. Guia de prescripció d'exercici físic per a la salut. Direcció General de Salut Pública, Direcció general de l'Esport. Generalitat de Catalunya 2007.
6. Salvà A, Rivero A, Roqué M. Evolución del proceso de envejecimiento de la población española y análisis de sus determinantes. Madrid: Fundación Pfizer, 2007.
7. Lucas R, Salvà A. Qualitat de vida de les persones grans a Catalunya. Barcelona: Fundació Viure i Conviure, 2006.
8. Yates LB, Djoussé L, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med.* 2008 Feb 11; 168 (3):284-90.
9. Ford J, Spallek M, Dobson A. Self-rated health and a healthy lifestyle are the most important predictors of survival in elderly women. *Age Ageing.* 2008 Mar; 37(2):194-200. Epub 2007 Dec 6.
10. Knooks KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004 Sep 22; 292 (12):1.433-9.
11. Nied RJ, Franklin B. Promoting and prescribing exercise for the elderly. *Am Fam Physician.* 2002 Feb 1; 65 (3):419-26.
12. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1996 May 1; 143 (9):860-9.
13. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997 May 1; 336 (18):1.269-75.
14. Todd C, Skelton D (2004). What are the main risk factors for falls and what are the most effective interventions to prevent these falls? Copenhagen. WHO regional office for Europe, Health Evidence Network report;
<http://www.euro.who.int/document/E82552.pdf>
(Accessed 22-09-2008).
15. Evans WJ, Cyr-Campbell D. Nutrition, exercise, and healthy aging. *J Am Diet Assoc.* 1997 Jun; 97 (6):632-8.
16. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994 Jun 23; 330 (25):1.769-75.

17. Skelton DA, Becker C, Lamb S E, Close JCT, Zijlstra W, Yardley L and Todd C J. Prevention of Falls Network Europe: a thematic network aimed at introducing good practice in effective falls prevention across Europe. *European Journal of Aging*. 2004; 1 (1):89-94.
18. Skelton D, Dinan S, Campbell M, Rutherford OI. Tailored group exercise (Falls Management Exercise -- FaME) reduces falls in community-dwelling older frequent fallers (an RCT). *Age Ageing*. 2005 Nov; 34 (6):636-9.
19. Institut de l'Envel·liment [sitio web]. Barcelona. Institut de l'Envel·liment, 2007 [acceso 20 de septiembre de 2008]. Recomendaciones para un envejecimiento saludable. Disponible en:
http://www.niapublications.org/pubs/ejercicio/El_Ejercicio_Y_Su_Salud
20. El ejercicio y su salud [monografía en internet]. [s.l.]: Instituto Nacional sobre Envejecimiento, 2001. [acceso 20 de septiembre de 2008]. Disponible en:
http://www.niapublications.org/pubs/ejercicio/El_Ejercicio_Y_Su_Salud.pdf
21. Salvà A, Bolibar I, Pera G, Arias C. Incidence and consequences of falls among elderly people living in the community. *Medicina Clínica* 2004, Feb 14; 122 (5):172-6.
22. American College of Sports Medicine [sitio web]. Indianapolis: ACSM, c2007. [acceso 20 de septiembre de 2008]. Physical activity guidelines. Disponible en:
http://www.acsm.org/AM/Template.cfm?Section=Home_Page&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=7764

Requerimientos y recomendaciones nutricionales para personas de edad

Olga Moreiras Tuny

Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

Una ingesta adecuada de energía y nutrientes es esencial para mantener la salud y la actividad. Hay requerimientos adicionales durante el crecimiento, gestación, lactancia y durante el estrés tal como la infección, quemaduras, etc. Las cantidades exactamente necesarias son diferentes para cada individuo y dependen no sólo de factores cuantificables rápidamente como altura, edad, etc., sino también de la tasa metabólica basal, actividad, etc.

Los estándares de Ingestas Recomendadas (IR) son incompletos y las diferencias entre países son debidas a:

- Diferentes ideas del significado y uso de Ingestas Recomendadas.
- Diferentes subdivisiones de la gente en edad, sexo y grupos fisiológicos.
- Diferente criterio de lo adecuado en nutrición.
- Diferentes alimentos disponibles y preferidos en cada país.

El primer principio para una alimentación sana es que las necesidades de los nutrientes, aminoácidos, hidratos de carbono, vitaminas, minerales, ácidos grasos y energía sean cubiertas. La mayoría de los alimentos contienen diversos nutrientes, pero como todos son deficientes en uno o más, hay mayor probabilidad de nutrición adecuada si se consumen a partir de una alta variedad de alimentos en las cantidades adecuadas.

Desgraciadamente, no existen suficientes estudios dedicados a las necesidades de las personas de edad avanzada. La mayoría son extrapolaciones de los adultos jóvenes, pero se cometen así muchos errores. Las personas de edad cambian en composición corporal y a menudo tienen menor actividad física. Hay que saber si de esta disminución de actividad no es responsable, en gran parte, un consumo menor de energía, como sucede en individuos sometidos a restricción calórica. Por tanto, queda por determinar en qué grado las personas de edad avanzada (aparte de la disminución en el metabolismo basal), disminuyen su actividad porque consumen menos o viceversa.

Por otro lado, y en cuanto a los nutrientes, en los mayores está disminuida con frecuencia la eficacia de algunas funciones, siendo así necesarios mayores aportes de algunos nutrientes que

muchas veces están en balances negativos. Las dificultades para hacer frente a las necesidades de nutrientes consumiendo cantidades pequeñas de energía deberían considerar su expresión en términos de densidad de nutrientes (nutriente/1.000 kcal), especialmente para grupos vulnerables como es éste.

Energía y nutrientes

El hombre, como todos los seres vivos, esta renovando continuamente sus estructuras corporales a un ritmo muy diferente según las distintas etapas. Para hacer frente a esta renovación es necesario ingerir una serie de elementos que conocemos con el nombre de nutrientes. Los nutrientes son todas aquellas sustancias esenciales para mantener la salud que el organismo no es capaz de sintetizar, por lo que han de ser aportados por la dieta. Es decir, si no se ingieren en cantidad y, en muchos casos, en calidad suficiente, se van a producir trastornos en la salud que pueden dar lugar a enfermedades que se manifiestan claramente o que estén incubándose secretamente sin que lleguen a presentar las características de la enfermedad, pero dando lugar a lo que se denomina desnutrición subclínica o marginal. Además de los nutrientes hace falta energía, por un lado, para hacer frente al gasto que implica esta renovación de tejidos y, por otro, para desarrollar una actividad física.

En definitiva, el hombre para mantener la salud necesita ingerir energía y aproximadamente unos 50 nutrientes de la siguiente manera (figura 1).

Figura 1. Necesidades de nutrientes

8	aa  esenciales
2	Ácidos grasos: linoleico linolénico
2-3	Hidratos de carbono: féculas azúcares
≈ 25	Minerales: Ca, Fe, Zn, Mg, Mn, I, Se, Na, K...
13	Vitaminas: B ₁ , B ₂ , niacina, B ₆ , folatos, B ₁₂ , C, ácido pantoténico, B ₅ , A, D, K, E
≈ 50	

La energía se necesita fundamentalmente para mantener la vida en su continua renovación de estructuras corporales y para costear la actividad física. Hay que distinguir claramente dos aspectos: las llamadas “necesidades energéticas basales”, que incluye la energía necesaria para mantener las funciones vitales del organismo, pues aun en el individuo inactivo se mantienen una serie de funciones que requieren energía (corazón, circulación sanguínea, respiración, digestión, etc.). A estas necesidades basales hay que añadir las necesarias según el tipo de actividad física realizada y que son, fundamentalmente, las que marcan las principales diferencias entre individuos: un leñador necesita ingerir mayor cantidad de energía que una persona que tenga un trabajo sedentario.

La energía es suministrada al organismo por los alimentos, y se obtiene de la oxidación de los hidratos de carbono, grasas, proteínas y alcohol, denominándose valor energético o calórico de un alimento a la cantidad de energía que se origina cuando es totalmente oxidado o metabolizado.

En términos de kilocalorías, la oxidación de los alimentos en el organismo tiene como valor medio el siguiente rendimiento (figura 2):

Figura 2. Rendimiento energético de macronutrientes y alcohol

ENERGÍA	
1 g Proteína	4 kcal
1 g Hidratos de carbono	4 kcal
1 g Lípidos	9 kcal
1 g Alcohol	7 kcal

Se acepta que para que una sustancia pueda ser considerada como nutriente ha de cumplir las siguientes condiciones:

- Composición química conocida de procedencia exógena.
- Su carencia, al cabo de cierto tiempo, da lugar a una patología específica.
- Esta patología se corrige exclusivamente con la administración del nutriente cuya falta es la causante de la misma.

Estas condiciones obligan a que la dieta aporte todos los nutrientes en cantidad suficiente, ya que la falta de cualquiera de ellos, como acabamos de decir, da lugar a una deficiencia subclínica o patológica.

Desde el punto de vista energético, los tres grupos de sustancias alimenticias principales, hidratos de carbono (azúcares o almidón), grasa y proteínas, son intercambiables. Pero existe una importante diferencia química entre los hidratos de carbono y las grasas, por un lado, y las proteínas, por otro. Los hidratos de carbono están formados por oxígeno e hidrógeno, mientras que las proteínas contienen además nitrógeno y, en menor cantidad, azufre, y esto es lo que las hace imprescindibles para la formación de estructuras corporales, al mismo tiempo que limita su utilización como energía, pues la eliminación de sus catabólicos, urea principalmente, se hace a costa de un delicado trabajo renal.

Ha podido demostrarse que una mezcla en proporciones adecuadas de estas sustancias, es decir, lo que llamamos una "dieta química", administrada en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades de energía, es capaz de mantener un estado adecuado de nutrición en el hombre, tanto si se administra por vía oral como si se administra por vía intravenosa.

Por tanto, el hombre, para mantener su salud no necesita ningún alimento determinado, sino energía y nutrientes. La demostración más clara de ello surge del desarrollo actual de la nutrición parenteral. En ésta no intervine ningún alimento como tal, sino que mediante ella se hace llegar al medio interno, la sangre, la energía y los nutrientes aislados tal como son absorbidos después de que los alimentos son sometidos a procesos digestivos.

La nutrición fetal es también un claro ejemplo de lo que acabamos de exponer. La placenta no envía a la sangre fetal más que nutrientes. En este sentido se puede decir que, de alguna manera, esta nutrición recuerda a la parenteral y es un argumento más de que lo que realmente necesitamos es solamente energía y nutrientes.

Ingestas Recomendadas

Para mantener la salud y la actividad, cada individuo necesita cantidades de energía y nutrientes que dependen de factores fácilmente cuantificables: sexo, edad, actividad física, clima, estado fisiológico, etc. Pero, además, depende de otros que no son fácilmente mesurables si no es mediante una serie de experimentos de laboratorio, como son el grado y rendimiento al que se realizan funciones fisiológicas: ritmo cardiaco, procesos digestivos, gasto metabólico basal en conjunto, etc.

Debido a estas dificultades es por lo que organizaciones relacionadas con la salud, así como agencias internacionales, recomiendan ingerir unas cantidades a las que se llama Ingestas Recomendadas (IR) de energía y nutrientes, que aseguran, dadas las desviaciones estándar, que las necesidades del 97,5% de la población sana están a cubierto. Las IR son, por tanto, en síntesis, estimaciones relacionadas con las necesidades de energía y nutrientes de grupos de población de diferente sexo y edad. No intentan ser exactas a nivel individual, pues pueden variar considerablemente, y el rango de variación no es el mismo por sexos o por edades.

Pero, además de los aspectos cuantitativos, hay que tener en cuenta circunstancias que pueden afectar a la calidad de la energía y nutrientes. En personas de edad, con ingestas bajas de alimen-

tos, la biodisponibilidad de los nutrientes adquiere una especial importancia. Es interesante el cálculo de parámetros de índole específicamente sanitario, así como de una serie de índices imprescindibles para el juicio de la calidad de la dieta consumida. De entre ellos, creemos que los más indicativos son:

- Perfil calórico (porcentaje de la energía de los macronutrientes y alcohol).
- Perfil lipídico (porcentaje de la energía por familias de ácidos grasos).
- Calidad de la grasa (AGP+AGM/AGS).
- mg de colesterol/1.000 kcal.
- Calidad de la proteína (animal+leguminosas/vegetal).
- Relación calorías de origen animal/calorías totales.
- Relación carbohidratos complejos/carbohidratos totales.
- μg de vitamina D/g de calcio.
- Vitamina B₆/g de proteína.
- μg de B₁₂/mg de hierro.
- μg de ácido fólico/mg de hierro.

En principio, el planteamiento teórico de una buena nutrición es muy sencillo: se trata, por un lado, de conocer las necesidades de energía y nutrientes de un individuo y, por otro, las ingestas reales de los mismos. El enfrentamiento entre ambos términos del binomio puede servir de base pronóstica como diagnóstico del estado nutricional, para la fijación de las ingestas y para la programación dietética.

Pero ocurre que en la práctica este esquema se complica, pues no tenemos el conocimiento exacto de la cantidad y calidad de los nutrientes que necesitamos debido a factores de diversa índole y que se agrupan en (figura 3):

- Factores que dependen del hombre.
- Factores debidos a la dieta.
- Factores relacionados con el ambiente.

En cualquier caso, aparece clara la necesidad de diferenciar dos tipos de estimaciones:

- Un primer nivel al que llamaremos **necesidades**, o cantidades de nutriente necesarias para mantener al individuo en condiciones fisiológicas y con un estado satisfactorio en cuanto a las reservas corporales del mismo.
- Un segundo nivel que llamaremos **recomendaciones o ingestas recomendadas**, que tienen un carácter práctico, y para fijarlas hay que tener en cuenta los cambios que tienen lugar en los nutrientes almacenados en los alimentos, tanto durante los procesos de conservación, industriales y culinarios, como en las fases digestiva y metabólica.

Figura 3. Factores a tener en cuenta en la estimación de las ingestas recomendadas

1. Propios del hombre	Individuos sanos	<ul style="list-style-type: none"> • Etnia/raza • Variaciones individuales • Situación fisiológica: Crecimiento, lactación, gestación, etc. • Composición corporal • Actividad física • Digestibilidad • Metabolicidad
	Individuos enfermos	<ul style="list-style-type: none"> • Las distintas situaciones patológicas pueden incidir en los factores anteriores
2. Propios de la dieta	Composición en nutrientes	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativos • Cualitativos
	Procesos	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnológicos • Culinarios
	Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Nutriente/nutriente • Nutriente/fármaco • Nutriente/otros compuestos
3. Ambientales	Temperatura, luminosidad, humedad, etc.	

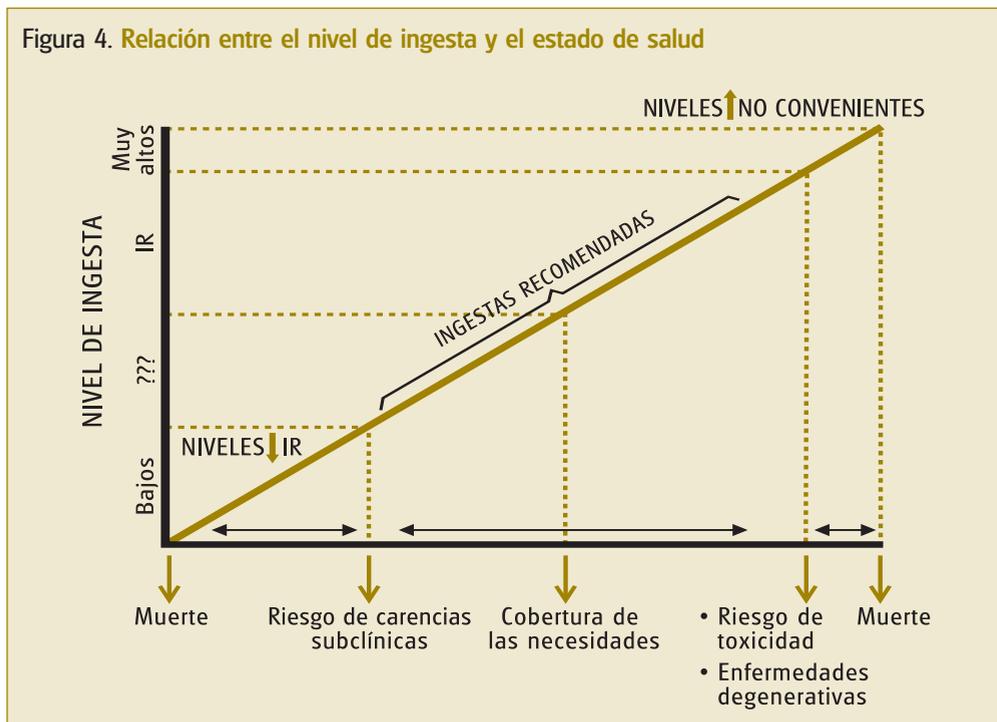
Significado con respecto al estatus nutricional de los diferentes niveles de consumo respecto a las Ingestas Recomendadas de energía y nutriente

Por lo tanto, el diagnóstico del estado nutricional de colectivos de grupos vulnerables ha de enfocarse desde varios ángulos, ya que, especialmente las personas de edad avanzada, forman grupos muy heterogéneos en los que no sólo cambia el grado de actividad física, con lo que se condicionan así las necesidades de energía, sino las circunstancias personales de absorción y metabolismo, frecuentes interacciones de la dieta con fármacos de consumo crónico, etc., lo que hace que las necesidades nutritivas sean muy diferentes, de tal manera que las personas mayores dejan de ser una población con recomendaciones de distribución gaussiana (figura 4).

Pero, ¿cómo se fija la cantidad?

El método ideal para llegar a fijar la cantidad recomendada por nutriente sería determinar la media resultante del seguimiento de individuos por grupos de edad y sexo, presuntamente sanos, para el nutriente en consideración: valorar la variabilidad, es decir, medir la dispersión dentro de los indi-

Figura 4. Relación entre el nivel de ingesta y el estado de salud



viduos del grupo y, finalmente, calcular la cantidad en que la media debe incrementarse para hacer frente a la necesidades de casi todas las personas sanas.

Desafortunadamente estas pruebas son costosas, de larga duración, ciertos tipos de experimentos no son posibles por razones éticas (dar un nutriente a la baja hasta provocar una carencia) y, aun en las mejores condiciones, sólo un número minoritario de sujetos pueden ser estudiados en cada experimento.

En la práctica, las recomendaciones diarias se determinan según varias técnicas:

- Recogida de cifras según la ingesta de nutrientes consumidos a partir de alimentos de gente aparentemente sana (*Population Reference Intakes, PRI*).
- Revisión de estudios epidemiológicos cuando los signos clínicos por deficiencia de un nutriente se corrigen con la ingestión de una cantidad dada.
- Medidas mediante parámetros bioquímicos que valoran el grado de saturación de los tejidos corporales.
- Estudios de balance de nutrientes que miden el estatus nutricional en relación con su ingesta.
- Estudios de sujetos mantenidos con dietas que contengan cantidades marginalmente bajas o niveles deficientes de un nutriente seguido de la corrección del déficit con cantidades me-

didas de ese nutriente (tales estudios son poco éticos y solo podrían hacerse en voluntarios cuando el riesgo es mínimo).

- En casos muy concretos: extrapolando de experimentos realizados con animales.

Nutrición y envejecimiento

El proceso de envejecimiento y la nutrición pueden interactuar de varias formas:

- La nutrición, junto con otros aspectos del estilo de vida pueden contribuir a empeorar o preservar la pérdida de tejidos y funciones corporales que, de forma generalizada, declinan progresivamente a lo largo de la vida adulta.
- La frecuencia de enfermedades crónicas degenerativas se incrementa con la edad. Hay una clara evidencia de que determinados factores dietéticos están implicados en la etiología de estas enfermedades y que, a su vez, una adecuada intervención nutricional puede tener un papel beneficioso en su prevención y tratamiento.
- La mayoría de las personas comen menos a medida que su edad avanza y, en consecuencia, las ingestas de nutrientes pueden resultar más bajas que las recomendadas. Dietas con un contenido calórico de 1.500 kcal, serían suficientes para permitir la supervivencia, pero no el desarrollo de una actividad física sin la cual el individuo entra con facilidad en un estado de apatía y de entrega que, sin duda, influye en el empeoramiento de su salud y calidad de vida. Una importante cuestión es, por tanto, si las personas de edad tienen el adecuado suministro de energía y nutrientes para mantener y aún mejorar su salud.

Muchos son los factores que afectan a la ingesta, absorción y metabolismo de los alimentos, alterando el contenido de energía y nutrientes de la dieta y, por tanto, el estado nutricional de las personas de edad avanzada, como se observa en la figura 5.

Debido a los efectos de los factores anteriormente comentados, dentro del grupo vulnerable que constituyen las personas mayores, existen grupos de mayor riesgo con respecto a su estatus nutricional.

En resumen, algunos de los determinantes de la desnutrición en personas de edad avanzada son los que aparecen en la figura 6.

Necesidades de energía y nutrientes de las personas de edad avanzada

Energía

El gasto energético total diario es la suma de la tasa metabólica basal, de la acción termogénica de la dieta y de la energía consumida para hacer frente a la actividad física.

En general, las personas mayores disminuyen su actividad, con lo cual se pierde masa muscular, lo que, a su vez, sería responsable de una menor necesidad de energía. Por tanto, para un peso

corporal determinado, las personas mayores tienden a tener menos músculo y más grasa. Pero el uso generalizado de estimaciones de necesidades de energía es particularmente inadecuado para este grupo de edad, ya que ignora el grado de actividad física, el segundo factor más importante en el gasto después de la tasa metabólica basal. Las necesidades de energía son fácilmente calculables: si se tiene un índice de masa corporal (IMC) adecuado, entre 25-28 para las personas de edad es el rango asociado a una mayor expectativa de vida, hay que ver la cantidad de energía que se está consumiendo y que permite mantenerse entre dichas cifras. Y esa cantidad sería la adecuada. La dificultad puede surgir para medir el IMC en las personas cuando ha tenido lugar una disminución de la talla debido a la pérdida de masa ósea, compresión de las vértebras, etc. Esto puede dar lugar a una clasificación falsa de un individuo como con sobrepeso o, aún como obeso. La disminución de la talla con la edad puede ser:

- 3 cm para hombres y 5 cm para mujeres a los 70 años.
- 5 cm para hombres y 8 cm para mujeres a los 80 años.

Por tanto, calcular el índice de masa corporal a partir de la envergadura o de la altura talón-rodilla sería necesario para conocer el verdadero IMC y para juzgar así la adecuación de la ingesta de energía.

Las cantidades de energía que marcan las organizaciones internacionales, bien conocidas, son (figura 7):

Figura 7. **Necesidades energéticas**

ENERGÍA

1. Cálculo de la Tasa Metabólica Basal (kcal)

Hombres 60+	(13,5 * P) + 487
Mujeres 60+	(10,5 * P) + 595

2. Necesidades medias de energía según actividad física (expresadas como múltiplos de la TMB)

	LIGERA	MODERADA	ALTA
Hombres	1,55	1,78	2,10
Mujeres	1,56	1,64	1,82

FAO/WHO/UNO, 1985.

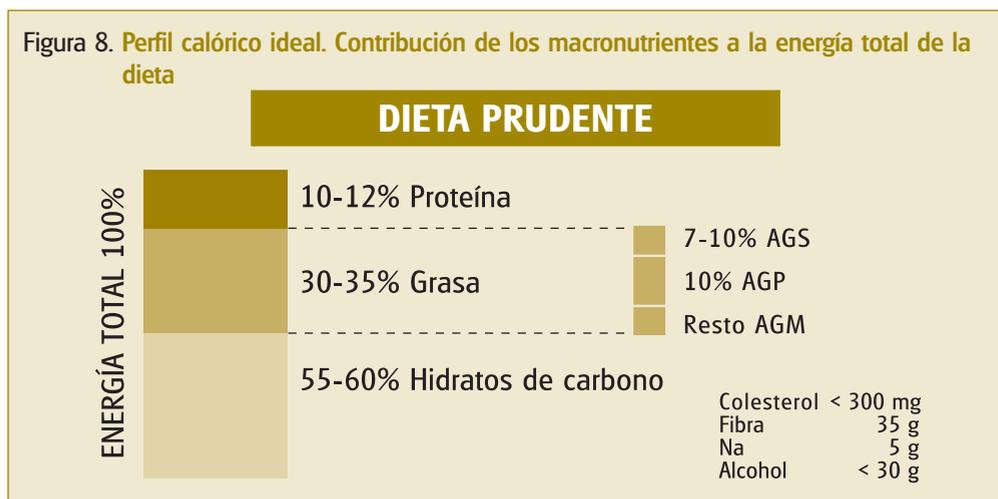
Proteína

La mayoría de los estudios consideran que las necesidades diarias de proteína son, para adultos de cualquier edad, entre 0,8-1,0 g/kg de peso corporal y día. Sin duda, la calidad biológica de la proteína deberá tenerse especialmente en cuenta en personas con poco apetito. Los hábitos alimentarios de los países occidentales aseguran el aporte proteico (200% de las Ingestas Recomendadas) de alto valor biológico.

Suele ser corriente hablar de malnutrición energético-proteica o malnutrición calórico-proteica, pero en las personas mayores la alteración de la composición corporal es más compleja. El problema nutricional más corriente suele ser la disminución de la masa magra (formada predominantemente por agua y por proteína en tejidos como el muscular, órganos como el hígado y también en los huesos) y el aumento de la grasa abdominal. Esta alteración puede describirse como desnutrición energético-proteica. Una enfermedad o una ingesta inapropiada de alimentos da lugar a la misma, la situación o condición más corriente en las personas mayores, especialmente enfermos e internados en instituciones. Se asocia a respuestas inmunes alteradas, infecciones, mala cicatrización de las heridas, osteoporosis-fractura de cadera y disminución de la fuerza muscular (fragilidad) y es un factor de riesgo de caídas. Algunos estudios han demostrado que tener un peso por debajo de la media, hacia la mitad de la vida y después, coloca a quien lo padece en un mayor riesgo de muerte que si se tiene sobrepeso.

Hidratos de carbono y lípidos

Es muy importante tener presente que al menos 150 g de hidratos de carbono son indispensables y que la mayoría de los mismos deben ser aportados por los de tipo complejo. Se recomienda que los hidratos de carbono aporten el 50% de la energía total consumida. La adecuada contribución de los macronutrientes a la energía total de la dieta se muestra en la siguiente figura (figura 8):



De gran interés es tener además en cuenta que un contenido adecuado de fibra va a ayudar a mantener la motilidad intestinal evitando así el estreñimiento, padecimiento muy común de las personas mayores, y el uso de laxantes.

Micronutrientes

En general, las personas mayores necesitan al menos la misma cantidad de vitaminas y minerales que los adultos jóvenes. Hay algunos que requieren un interés especial.

Vitamina B₆. Las respuestas a la repleción de concentraciones bajas en B₆ (piridoxal fosfato) en ancianos son más lentas y peores y se necesitan dosis mayores que en los adultos jóvenes para restaurar, no sólo los niveles circulantes en sangre, sino también para restaurar el pequeño declinar de la función cerebral medida electrofisiológicamente. El incremento que se calcula es de un 15% y que en ningún caso sea inferior a 2 mg/día, lo cual mantendría las concentraciones plasmáticas de la vitamina y controlada la homocisteína.

Cuando se valora la proliferación de linfocitos o la producción de interleukina, hay progresivo incremento, de tal forma que parece depender de la B₆.

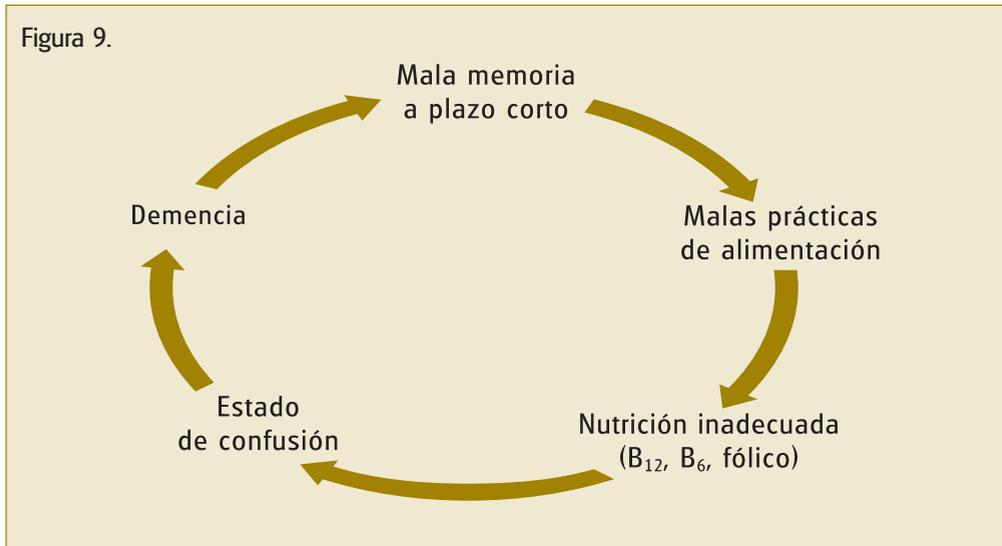
Ácido fólico. La fortificación obligatoria de los cereales con folatos en diversos países desarrollados (Australia, EE.UU, etc.) han evitado carencias, pues muchos ancianos no los ingerían en la cantidad requerida. Aparte de dietas bajas, la absorción de folatos se ve afectada por la gastritis atrófica, que es bastante frecuente entre los adultos mayores. Los niveles de homocisteína elevados se han considerado recientemente como marcadores de un depósito pobre de folato en los ancianos y las concentraciones altas de dicho aminoácido se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca e ictus. El metabolismo del folato también puede alterarse por la ingesta de antiácidos, fármacos antiinflamatorios y diuréticos, muy utilizados por los mayores.

Las Ingestas Recomendadas de vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico pueden ser vitales en estados de depresión. Un estado anímico deprimido afecta de dos maneras: dando lugar a un hiperconsumo de alimentos que es, con frecuencia, la forma de compensar la pobreza emocional y el aburrimiento, y que puede inducir obesidad. Otras veces la depresión conlleva anorexia y rechazo de los alimentos y/o excesivo consumo de alcohol.

Debe tenerse en cuenta que los pacientes con demencia senil sufren confusiones y falta de memoria inmediata y, por tanto, las ingestas nutricionales pueden tener riesgos. Si nutrientes específicos tienen, como parece, probable influencia sobre la función mental, una mala nutrición haría empeorar la enfermedad (figura 9).

Calcio y vitamina D. La pérdida ósea ligera empieza entre los 20 y 40 años y, especialmente en las mujeres, esta lenta erosión se acelera después de la menopausia. Muchas personas mayores no toman suficiente calcio y las dietas bajas en calcio frecuentemente lo son también en vitamina D. Además de esta ingesta inadecuada, ciertos medicamentos interfieren con la absorción y retención de calcio y vitamina D. Parece que hay evidencia de que la osteoporosis está asociada

Figura 9.



a balances negativos de calcio durante largos períodos de tiempo y con falta de fósforo, flúor y, especialmente, vitamina D, así como con exceso de proteína, fitatos y fibra, pero, y sobre todo, con el sedentarismo. La vitamina D es imprescindible para asegurar la absorción del calcio. Sus necesidades se cubren mediante los alimentos o por su síntesis mediante la exposición a la luz solar. Esta capacidad de síntesis está claramente reducida en las personas mayores.

Para la mayoría de la gente, la principal fuente de vitamina D es la exposición a los rayos UV de la luz solar, que da lugar a la fotoconversión del 7 dehidro-colesterol en vitamina D. Cualquier factor que afecte a la piel expuesta, melanización, utilización de cremas con alto factor de protección, la hora del día, la estancia, la latitud y, desde luego el tiempo, va a tener un impacto en la producción de vitamina D. En latitudes por encima de los 40º Norte y por debajo de los 40º Sur, la fotoconversión es muy baja y queda circunscrita a 3 ó 4 meses al año. Esto significa que durante el invierno casi toda Europa está “en la oscuridad” con respecto a la producción mediante la luz solar de vitamina D. Pero, por otro lado y dentro de Europa, existe evidencia de que el estatus en vitamina D es peor en el sur de Europa que en los países escandinavos, a pesar de una mayor luz solar. Se han encontrado varias explicaciones para esta aparente contraindicación: como diferentes actitudes hacia tomar o no el sol, y cómo, entre las diferentes poblaciones estudiadas.

La dieta es la otra fuente de vitamina D, aunque sólo pocos alimentos, principalmente el pescado graso, contiene cantidades sustanciales de la vitamina. Las ingestas son insuficientes respecto a las cantidades recomendadas y, así, el 90% de la población europea no las alcanza.

Vitaminas antioxidantes. Los nutrientes antioxidantes tienen un papel protector contra reacciones que pueden conducir al cáncer, enfermedad isquémica, demencia senil e inmunodeficiencia, así como en la menor prevalencia de cataratas. En nuestro país no suelen encontrarse carencias, pero

las ingestas deberían ser vigiladas en fumadores y bebedores, que presentan menores concentraciones en plasma de las mismas.

Hasta qué punto la función inmune está relacionada con dieta y/o micronutrientes como la vitamina E continúa siendo un objetivo muy interesante. Estudiando en Tufts la relación más respuesta al test cutáneo y consumo o concentraciones en sangre de antioxidantes (E y placebo), se vio que con el antioxidante a dosis varias veces las Ingestas Recomendadas tenía lugar un notable estímulo en la reactividad del test cutáneo en el grupo suplementado.

Zinc. Como es bien sabido, este mineral forma parte de un gran número de enzimas. Es fundamental para mantener el sentido del gusto y, por tanto, para mantener el interés por la comida. Su carencia está además asociada a una mala cicatrización de las heridas y a la disminución de la respuesta inmune.

Las Ingestas Recomendadas de vitaminas y minerales para personas de edad aparecen en la siguiente tabla (tabla 1):

Tabla 1. Ingestas Recomendadas de minerales y vitaminas para personas mayores

	Unidad	Años	
		60 - 69	70 +
Vitamina A	µg	1.000/800	1.000/800
Vitamina D	µg	10	10
Vitamina E	mg	12	12
Tiamina	mg	1 - 0,8	0,8 - 0,7
Riboflavina	mg	1,4 - 1,1	1,3 - 1
Niacina	mg	16 - 12	14 - 11
Vitamina B ₆	mg	1,8 - 1,6	1,8 - 1,6
Vitamina B ₁₂	µg	2	2
Folatos	µg	200	200
Vitamina C	mg	60	60
Hierro	mg	10	10
Calcio	mg	800	800
Magnesio	mg	350 - 300	350 - 300
Zinc	mg	15	15

Fitonutrientes

Los fitoquímicos se diferencian de las vitaminas y minerales en que carecen de valor nutritivo. Muchos fitoquímicos funcionan como antioxidantes que protegen a las células de los efectos de la oxidación y de los radicales libres del organismo. Recientemente se han reconocido como agentes potencialmente poderosos que pueden proteger de situaciones como enfermedad cardiaca, diabetes, ciertos tipos de cáncer, artritis, osteoporosis y enfermedades asociadas al envejecimiento. Se encuentran en bastantes alimentos habituales en nuestra dieta, especialmente frutas, hortalizas, cereales, legumbres y semillas, y otros productos que no se consumen frecuentemente como regaliz, soja y té verde. Una dieta rica en fitoestrógenos (isoflavonas, lignanos) podría mitigar los síntomas y el impacto de la menopausia.

Agua

El contenido total de agua del organismo disminuye con la edad. En las personas mayores el mecanismo de la sed puede fallar, especialmente en enfermos. Muchas personas de edad consumen agua en cantidades mucho menores que las óptimas debido a la costumbre, porque no les gusta o por pérdida de la sensación de sed. A menudo prefieren sopas, jugos o bebidas, las cuales pueden aportar igualmente agua, pero deben evitar las bebidas alcohólicas o las infusiones, que como el café, tienen una acción diurética. Además, deben saber que tienen que beber a intervalos regulares aunque no tengan sed, y el sanitario debería prescribir agua como si de un fármaco se tratase. La ingesta hídrica debe ser una de las consideraciones dietéticas prioritarias. Las personas mayores deshidratadas son más susceptibles a las infecciones del tracto urinario, úlceras por presión, neumonías y confusión (figura 10).

Figura 10. Necesidades hídricas y recomendaciones para el agua



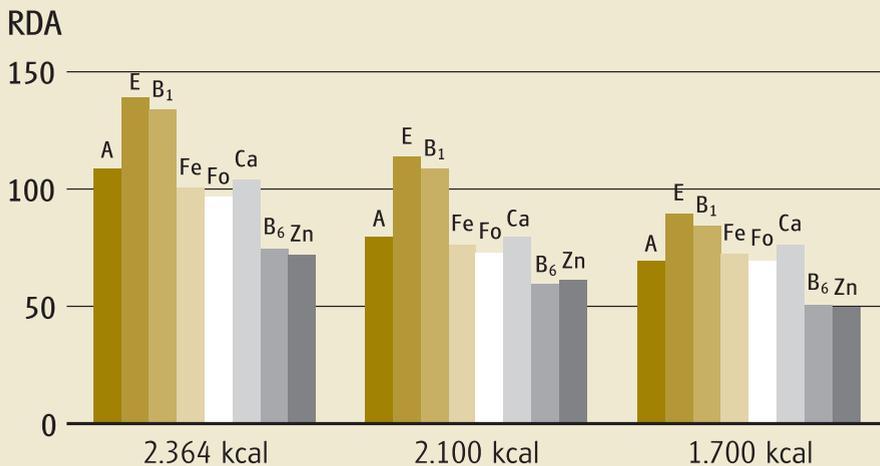
Densidad de nutrientes

Es importante recordar que a cualquier nivel de ingesta media hay siempre riesgo para algunos individuos de estar consumiendo cantidades inadecuadas de nutrientes, ya que hay grados de variaciones en las Ingestas Recomendadas entre individuos. Sin embargo, no hay un número suficiente de investigaciones que den un cuadro claro de las desviaciones estándar, tanto de las necesidades nutritivas de diferentes grupos, como de las ingestas de los mismos.

Las necesidades de energía varían considerablemente con la edad y la actividad física del individuo. Por otro lado, las necesidades de la mayoría de los nutrientes son, comparativamente, indiferentes de la actividad física. Esto significa que las cantidades de nutrientes expresadas por unidad de energía varían enormemente. Cuanto más baja sea la actividad física o mayor sea la edad de una persona, más alto será el contenido de nutrientes necesarios por unidad de energía para obtener el óptimo deseado del nivel de nutrientes.

Esto implica que la calidad de una dieta que es adecuada para una persona que necesita 4.000 kcal diarias puede no ser la buena ni suministrar los nutrientes necesarios para una persona que necesita poca energía: una mujer, por ejemplo, cuyos requerimientos energéticos sean menores a 2.000 kcal/día. Por otro lado, es una regla que la calidad de una dieta que es adecuada para una mujer que es consumidora de baja energía y necesita 1.500-2.000 kcal/día, es adecuada para personas con altas necesidades energéticas (gráfico 1).

Gráfico 1. Porcentaje de las Ingestas Diarias Recomendadas*



* UE Directive (1990).

ENNA-1995: Encuesta Nacional de Nutrición y Alimentación.

Se ha determinado que el suministro adecuado de nutrientes de los individuos de una población puede ser llevado a cabo, teóricamente, de dos formas:

- 1) Para un individuo determinado, formular la dieta adecuada que haga frente perfectamente a los requerimientos del individuo en cuestión.
- 2) Otra posibilidad es que la tradición alimentaria se haya establecido de tal manera que la dieta media tenga el contenido en nutrientes necesario para el grupo cuyas necesidades sean las más altas expresadas por unidad de energía. Indudablemente, en este último caso, un número alto de personas recibirán una mayor cantidad de nutrientes que la que le sería necesaria.

Pero la experiencia ha demostrado que en una población homogénea se establece una tradición dietética que es prácticamente igual para todos los individuos y que, hasta ahora, no se suelen hacer dietas especiales para grupos concretos con las cantidades mínimas de los diferentes nutrientes, que deben tener 1.000 kcal cuando se planea una dieta ajustada a las Ingestas Recomendadas de las personas que tienen las necesidades energéticas más bajas, concretamente las de edad avanzada.

Las Ingestas Recomendadas de densidad serán diferentes para distintas situaciones. Se ha pensado que es útil tener tres niveles: **mínimo**, **aceptable** y **deseable**. Si la dieta consumida es menor que el **mínimo**, habrá grave riesgo de malnutrición entre los individuos de menor requerimiento energético. Una dieta con nivel **aceptable** no dará riesgos, pero tampoco margen de seguridad, y el **deseable** debe ser usado para programar dietas con gran margen de seguridad, como en hospitales. Debe tenerse siempre en cuenta que no haya exceso de algún nutriente que produzca toxicidad (tablas 2 y 3).

Tabla 2. Ingestas Recomendadas expresadas como densidad de nutrientes (n/1.000 kcal)

	Energía (kcal)	Calcio (mg)	Hierro (mg)	Zinc (mg)	Vit. B ₁ (mg)	Ac. fólico (µg)	Eq. Retinol (µg)	Vit. D (µg)
Adulto joven	3.000	266	3,3	5,0	0,4	66	333	1,66
Hombre (> 60)	2.400	333	4,2	6,3	0,4	83	416	2,08
Mujer (> 60)	1.875	426	5,3	8,0	0,4	106	533	2,66

Tabla 3. Recomendaciones de densidad de nutrientes (nutrientes/1.000 kcal) para planificación de dietas en Suecia

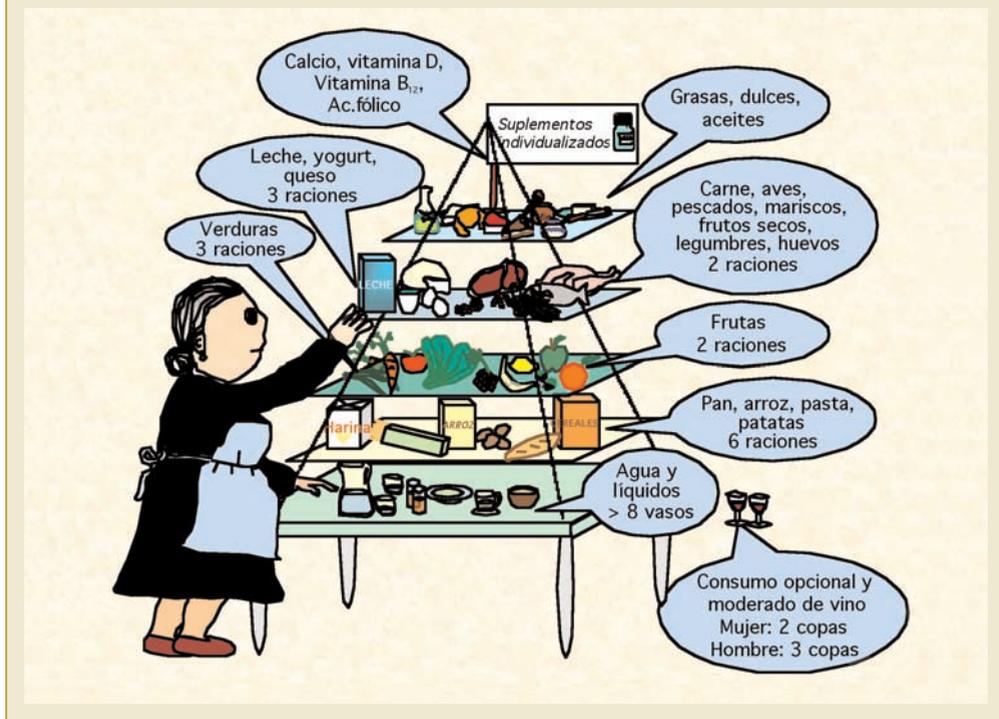
Nutrientes	Adultos	
	Hospitales	Comedores colectivos
Proteína (g)	≥ 50-60	≥ 32
Grasa (g)	27-28*	27-28*
Calcio (mg)	≥ 500	≥ 600
Hierro (mg)	≥ 10	≥ 10
Vitamina A (μg retinol)	≥ 500	≥ 500
Tiamina (mg)	≥ 0,6	≥ 0,6
Riboflavina (mg)	≥ 0,9	≥ 0,9
Eq. Niacina (mg)	–	–
Vitamina C (mg)	≥ 32	≥ 32

*25-35% de la energía total.

Consideraciones finales

- La dieta ha de ajustarse a todos los nutrientes.
- El individuo sano almacena una cantidad razonable de energía y nutrientes. Las reservas amortizan y compensan las variaciones interdiarias en las ingestas.
- Estado de las reservas. Al agotarse aparecen síntomas clínicos pero antes, si las reservas no son satisfactorias, aparecen deficiencias subclínicas o marginales.
 - Para asegurar todos los nutrientes esenciales, la dieta debe comprender una mezcla de alimentos provenientes de cinco grandes grupos: cereales; leche y derivados; frutas y vegetales; carne, pescado y huevos; y grasas y aceites.
 - Una dieta nutritiva a partir de una alimentación variada es más importante que cuando se es más joven, ya que la ingesta energética total es generalmente menor que en los adultos jóvenes. Las necesidades energéticas son menores, pero no los requerimientos para la mayoría de nutrientes esenciales. Por tanto, hay que usar variedad de alimentos con cantidades de energía ajustada y con alta densidad de nutrientes.

Figura 11. Pirámide de alimentación saludable en la población anciana



Bibliografía

FAO/WHO/UNU Expert Consultation Report: Energy and Protein Requirements, Technical Report Series 1985; 724.

Grande Covián, F. Necesidades de agua y nutrición. Ed: Fundación Española de Nutrición. Serie Informes. 1993.

Knoops KTB, Groot I, Kromhout D, Perin AE, Moreiras O, Menotti A, van Staveren W. Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women. The HALE Project-JAMA. 2004; 1:433-39.

Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras G. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an Spanish elderly group. Int J Vit Nutr Res, 1992; 2:302-7.

Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas Recomendadas para la población española (12ª edición, 2008). En: Tablas de composición de alimentos. Ediciones Pirámide. Madrid, 2008.

Moreiras O, Cuadrado C, Beltrán B. Estudio SENECA: Conclusiones y pautas dietéticas. Rev. Esp Geriatr Gerontol, 2002; 37:1-7.

Wahlqvist MI, Ocurrís-Blazos A: *Food based dietary guidelines (FBDGs)*. SCN News. United Nations System's Forum for Nutrition. WHO, Geneve, 1999; 24-6.

WHO/FAO: *Preparation and use of food based dietary guidelines. Report of a joint FAO/WHO consultation*. Nicosia, Cyprus. WHO, Geneve, 1996.

WHO/TUFTS. *Keep fit for life. Meeting the nutritional needs of older persons*. WHO. Ginebra, 2002.

Young VR: *Aminoacids and proteins in relation to the nutrition of elderly people*. *Age and Ageing* 1990; 1:10-24.

Enlaces a páginas web y direcciones de interés

Foro europeo sobre investigación en envejecimiento poblacional:

www.shef.ac.uk/ageingresearch

www.unu.edu/unupress/food/V183e/ch05.htm

www.nal.usda.gov/fnic/pubs/bibs/gen/nutritionelderly.htm

Centro de Investigación sobre nutrición humana en el envejecimiento en la Universidad de TUFTS:

www.hnrc.tufts.edu/

HealthSense (V Programa Marco de la CE):

www.healthsense.ucc.ie/

Perfil de ingesta nutricional en residencias de ancianos en España: situación actual vs situación deseable

Javier Aranceta Bartrina

Unidad de Nutrición Comunitaria, Servicio Municipal de Salud Pública, Bilbao.
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra.

Introducción

El progreso de las condiciones socioeconómicas en la mayor parte de los países europeos ha contribuido a una mejor calidad de vida y como consecuencia, a una mayor longevidad de su población (1). En la actualidad las personas mayores de 65 años representan el 18% de la población española y el 3% de los ancianos está institucionalizado (2, 3).

El colectivo de ancianos es muy heterogéneo. Abarca desde personas mayores de 65 años autónomas, muy activas, con intensa vida social y ocupaciones múltiples; personas mayores que prefieren llevar una vida sosegada en su casa; hasta ancianos con minusvalías importantes que dependen de ayuda externa.

Con los procesos de envejecimiento se producen modificaciones importantes en la composición corporal, en el funcionamiento del aparato digestivo, en otros aspectos fisiológicos y en la actividad metabólica. Estos cambios influyen en las necesidades nutricionales y hacen necesario adaptar los aportes alimentarios para facilitar su asimilación (4, 5).

En este colectivo es frecuente la pluripatología y la polifarmacia. A menudo, las personas mayores presentan dificultades para masticar los alimentos por el deterioro de la cavidad bucal, la pérdida de piezas dentales o el uso de prótesis mal ajustadas. Los problemas para la deglución de sólidos y/o líquidos y, con mayor frecuencia, el deterioro motor y/o sensorial son otros aspectos que limitan la autonomía para el consumo de alimentos y bebidas (6, 7). La anorexia es un problema frecuente. Todos estos factores configuran el grupo de ancianos como un colectivo de riesgo nutricional (4, 7).

Como consecuencia de estos factores, las personas de edad avanzada configuran un grupo de riesgo nutricional. Las estimaciones de prevalencia de malnutrición o riesgo de malnutrición en ancianos en España son muy variables y oscilan desde el 3% estimado en ancianos menores de 75 años, que viven en su domicilio, hasta el 60% en ancianos hospitalizados (8-10). En ancianos institucionalizados se han estimado prevalencias entre 13,5% y 28,5%. Las situaciones de riesgo detectadas mediante métodos de cribado alcanzan al 40% en algunos casos (11, 12).

Los estados de carencias nutricionales y malnutrición tienen repercusiones negativas para la salud, con alteración en la respuesta inmune y aumento de la morbilidad y mortalidad.

Aportes nutricionales en ancianos institucionalizados en España

La evaluación de los aportes dietéticos y nutricionales en instituciones para mayores, en diferentes Comunidades Autónomas, en el Libro Blanco de la Alimentación de los mayores (13), puso de manifiesto que en el 63% de los centros el personal sanitario utilizaba algún cuestionario estandarizado para identificar precozmente a los pacientes con riesgo de malnutrición. Un 73% refería medir habitualmente el peso y talla de los residentes. En el 36% de los centros el médico supervisaba las planillas de los menús ofertados; en el 27%, personal de enfermería, en el 9% de los casos, un profesional de la dietética realizaba esta labor.

El 28,4% de los ancianos manifestaba presentar normalmente dificultades para la masticación de alimentos. Las modificaciones dietéticas indicadas con mayor frecuencia por el personal sanitario eran dietas específicas para pacientes diabéticos, dietas trituradas, dietas hiposódicas y dietas de bajo contenido en grasas.

En la tabla 1 se describe la ingesta media estimada de energía y nutrientes por grupos de edad y sexo. La ingesta energética se estimó en 1.968 ± 480 kcal/pc/día en el subgrupo de varones y 1.638 ± 449 kcal/pc/día en el colectivo de mujeres. Este aporte calórico procedía en un 16% de las proteínas, la ingesta grasa representaba el 40% del aporte calórico y el 44% de la ingesta energética se realizaba a partir de los hidratos de carbono. Los ácidos grasos saturados (AGS) suministraban el 13,9% de la ingesta energética, los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) el 16,2% y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) el 8,55% (figura 1). Los azúcares simples suministraban el 9% de las calorías diarias.

La comida del mediodía era el principal aporte calórico del día. Como media, las ingestas con esta toma representaban el 36,5% de la ingesta energética diaria. El desayuno aportaba el 20% de las calorías ingeridas en el día. Un pequeño porcentaje de ancianos realizaba una toma posterior a la cena o consumos entre horas.

La ingesta energética estimada permitía satisfacer como media el 83% de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para este grupo de población (14) en los varones y el 90% en las mujeres. No obstante, el 21% de los hombres y el 10% de las mujeres realizaban aportes calóricos que suponían ingestas de riesgo, inferiores a dos terceras partes de las IDR, 1.600 kcal en los varones entre 60 y 69 años; 1.400 kcal en los varones con una edad igual o mayor de 70 años. En las mujeres, estos niveles de referencia se situaban en 1.300 kcal para las mujeres entre 60 y 69 años y 1.200 kcal en las que tienen 70 o más años de edad. Se detectaron ingestas proteicas de riesgo en el 4% de los varones y en el 3% de las mujeres.

Magnesio, hierro y zinc fueron los nutrientes críticos para los cuales se estimó una mayor proporción de hombres y mujeres con aportes dietéticos de riesgo. En el apartado de vitaminas, se detectó mayor proporción de ingestas de riesgo para la vitamina B₆, folatos, vitamina E y vitamina D.

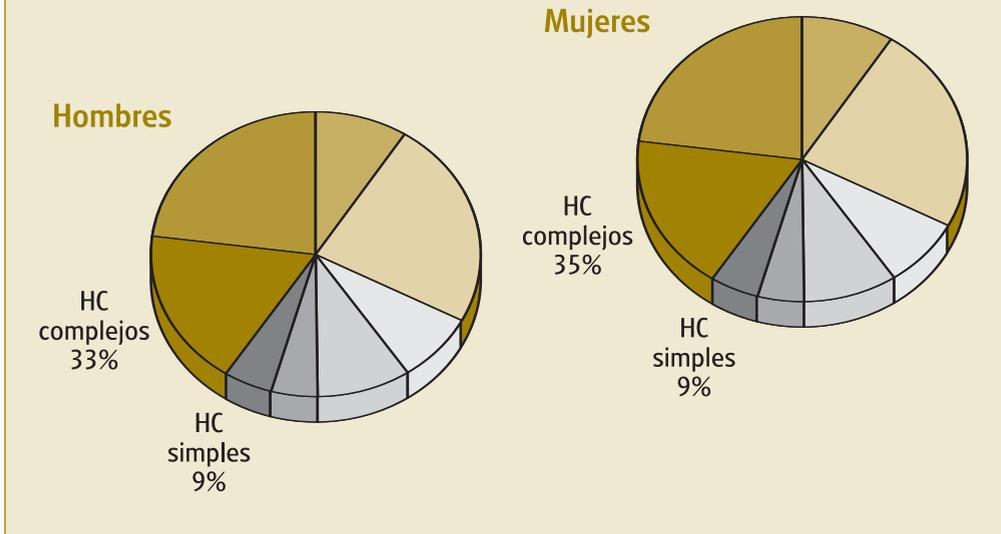
Tabla 1. Ingesta de energía y nutrientes

	Media	DT	IC 95%		Percentil 25	Mediana	Percentil 75
			LI	LS			
Hombres							
Energía (kcal)	1.968,49	479,94	1.884,52	3.745,52	1.656,50	1.998,00	2.223,50
Proteínas (g)	81,33	30,34	84,15	169,78	64,85	76,20	95,80
Grasas (g)	94,72	33,29	84,14	168,58	71,00	91,80	105,90
Hidratos Carbono (g)	201,01	53,65	191,85	382,03	173,75	196,10	228,60
AGS (g)	31,56	12,37	25,55	51,47	23,05	29,10	38,45
AGMI (g)	36,93	12,94	32,52	65,16	28,20	33,10	43,55
AGPI (g)	18,73	9,17	16,03	32,40	10,15	19,00	24,15
Colesterol (mg)	271,56	147,26	246,94	499,43	174,50	236,00	311,50
HC Simples (g)	43,28	21,92	37,82	76,59	29,75	40,50	53,85
HC Complejos (g)	156,86	48,18	149,09	297,87	120,00	146,90	187,15
Fibra (g)	13,38	7,51	11,84	24,22	8,20	11,30	14,80
Alcohol (g)	4,88	8,37			0,00	0,00	7,60
Mujeres							
Energía (kcal)	1.638,13	449,08	1.617,80	3.206,18	1.371,75	1.605,00	1.873,00
Proteínas (g)	67,98	26,86	75,26	150,75	49,95	64,85	80,68
Grasas (g)	75,32	25,63	69,78	138,81	59,75	74,60	88,60
Hidratos Carbono (g)	182,19	60,18	176,19	349,72	145,30	171,55	204,15
AGS (g)	24,88	9,43	20,99	41,90	18,23	24,60	30,20
AGMI (g)	28,67	10,37	26,55	52,83	22,20	28,10	34,70
AGPI (g)	15,84	7,16	14,52	29,02	10,00	16,90	21,03
Colesterol (mg)	210,37	108,43	205,67	413,68	145,25	192,00	244,00
HC Simples (g)	36,86	20,44	35,55	71,36	20,43	34,20	49,43
HC Complejos (g)	144,66	55,80	137,27	273,14	106,55	135,60	168,13
Fibra (g)	10,72	5,64	10,07	20,18	7,05	9,20	13,48
Alcohol (g)	0,72	3,25			0,00	0,00	0,00

DT: desviación típica; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LI: límite inferior; LS: límite superior; AGS: ácidos grasos saturados; AGMI: ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; HC: hidratos de carbono.

Fuente: Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Muñoz Homillos M. Hábitos alimentarios de la población anciana institucionalizada en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). Libro blanco de la alimentación del anciano en España. Madrid: Panamericana, 2004; 225-56.

Figura 1. Distribución porcentual de la ración energética diaria en hombres y en mujeres



Fuente: Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Muñoz Hornillos M. Hábitos alimentarios de la población anciana institucionalizada en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). Libro blanco de la alimentación del anciano en España. Madrid: Panamericana, 2004; 225-56.

El perfil alimentario medio reflejaba el consumo de cerca de tres raciones diarias del conjunto carnes + huevos + pescados, con un claro predominio del grupo de las carnes (cerca de dos raciones diarias), aportadas principalmente a partir de las carnes de ave; cerca de cuatro raciones diarias del grupo de cereales y patatas; dos raciones semanales de legumbres; poco más de dos raciones diarias de frutas y verduras (aproximadamente una ración diaria de frutas y una ración diaria de verduras); y cerca de tres raciones diarias de productos lácteos (leche, yogur, cuajada, queso y postres lácteos).

La mayor parte de los ancianos residentes calificó el servicio de comedor como aceptable o bueno. La limpieza, la cantidad servida y la presentación de los platos fueron los aspectos mejor valorados. La variedad de la composición del menú y la textura de los alimentos obtuvieron el mayor porcentaje de calificaciones negativas.

Propuestas de mejora

En este colectivo es de especial importancia la confección de raciones de textura modificada que cuenten con el diseño de un profesional para adecuar la densidad de nutrientes a las IDR del anciano y a su volumen de ingesta. Los resultados de este trabajo mostraban que tan sólo el 9% de los centros contaba con el apoyo técnico de un profesional de la dietética y nutrición humana para la confección y supervisión de los menús ofertados a los residentes.

El perfil de la ingesta de energía y nutrientes evidenciaba aportes grasos por encima de lo recomendable. Sería deseable aumentar el consumo de patatas con verdura, cereales, cereales integrales, legumbres y frutas para configurar un reparto de la ración calórica más equilibrada, aumentando la contribución porcentual de los hidratos de carbono complejos a la ingesta de energía. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la confección de dietas variadas que incluyan un amplio repertorio de alimentos (15), el refuerzo del sabor de los platos (16), preparaciones culinarias agradables, presentaciones vistosas y texturas que puedan ser consumidas por todos los ancianos residentes (5) y un entorno grato en el momento de la comida (17) contribuyen a mejorar la aceptación de los platos ofertados y, por tanto, la ingesta de energía y nutrientes. Son, pues, algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta en la planificación de menús para colectivos de ancianos, junto con el perfil de preferencias y aversiones alimentarias de los usuarios.

En las instituciones geriátricas, la oferta de menús es uno de los servicios más importantes del centro. Los usuarios disfrutaban encadenadamente de las distintas raciones diarias, interesándose después del desayuno por el menú de la comida y después de la merienda por los contenidos de la cena. La comida y las actividades lúdicas son en las residencias de nuestro entorno momentos vitales de gran impacto en la calidad de vida del anciano (5).

Es aconsejable que los menús se planteen en colaboración con el servicio de cocina, teniendo en cuenta las preferencias y costumbres culinarias predominantes en el grupo. El servicio de dietética y el servicio de geriatría consensuarán tres o cuatro tipos de estructura de dieta básica: normal, para diabéticos y obesos, dieta de protección gástrica, de textura modificada, etc. La planilla de menús puede confeccionarse con una periodicidad mensual, procurando que no coincidan el mismo contenido de menús los mismos días de la semana de manera continuada.

El servicio de dietética planteará una monitorización de la oferta alimentaria y su adecuación individualizada al colectivo, colaborando también con los servicios autonómicos o municipales de veterinaria en los controles higiénico-sanitarios y de puntos críticos.

Desde la gestión de compra hasta el momento de la ingesta, se recomienda una acción planificada que permita asegurar un adecuado aporte nutricional, de buena calidad organoléptica, a un precio razonable, que estimule también el confort y la socialización de los usuarios.

El planteamiento de sistemas de evaluación rápida de la calidad del servicio puede ser de utilidad para el seguimiento y mejora continua del funcionamiento. En estos esquemas de cribado deben contemplarse distintos aspectos (18):

- a) Organización, instalaciones y servicios del centro.
- b) Actuación del servicio médico-sanitario en relación con el riesgo de malnutrición.
- c) Funciones del servicio de dietética: planificación de menús, sistemas de control de calidad dietética y organoléptica, manual de dietas, sistemas de control dietético y nutricional de los ancianos, evaluación de la calidad percibida y satisfacción de los usuarios.
- d) Servicio de cocina/hostelería.

La puesta en marcha de estos sistemas contribuirá a un mejor funcionamiento del servicio y también a una mayor satisfacción y mejor calidad percibida por los usuarios.

Bibliografía

1. Pérez J. *Envejecimiento y esperanza de vida en salud*. 23^º Congreso de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Barcelona, 2000. Disponible en URL: [<http://www.ced.uab.es/jperez/>]. (Acceso 23 de Junio de 2004).
2. Puga D. *Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010*. Madrid: Fundación Pfizer; 2002. Disponible en URL: [<http://imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/pfizer-memoria-02.pdf>]. (Acceso 23 de Junio de 2004).
3. Abellán A. *Indicadores demográficos*. En: Sancho M, Abellán A, Pérez L, Polo JA. *Las personas mayores en España. Informe 2002*. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO), 2002. Disponible en URL: [<http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/documentos/informe2002/cap1/texto-cap1.doc>]. (Acceso 23 de Junio de 2004).
4. World Health Organization. *Keep fit for life. Meeting the nutritional needs of older persons*. Génova; 2002. Disponible en URL: [http://www.who.int/nut/documents/nut_older_persons_1.pdf]. (Acceso 23 de Junio de 2004).
5. Aranceta J. *Dieta en la tercera edad*. En: *Nutrición y dietética clínica*. Salas-Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló ME (eds). Barcelona: Doyma, 2000. Pg.:107-17.
6. Chapuy CH. *Cuadernos de dietética. Alimentación de la persona de edad avanzada. Aspectos dietéticos, médicos, psicológicos y sociales*. Barcelona: Masson, 1994.
7. Aranceta J. *Nutrición Comunitaria*. Barcelona (2^ª edición). Barcelona: Masson, 2001.
8. Mías C, Jürschik P, Masón T, Sadurní M, Aguilá JJ, Solá R, et al. *Evaluación del estado nutricional de los pacientes mayores atendidos en una unidad de hospitalización a domicilio*. *Nutr Hosp* 2003; 18:6-14.
9. Esteban M, Fernández J, Salas J. *Estudio nutricional de la población anciana en función del régimen de institucionalización*. *Nutr Hosp* 2000; 15:105-13.
10. Iráizoz I. *Valoración geriátrica integral (II). Evaluación nutricional y mental en el anciano I*. *Anales Sis San Navarra* 1999; 22 (Supl. 1):51-69.
11. Luengo Pérez LM, Caldeira Nabeiro IM, Carmona García M^ª, Blesa Sierra A, Moreno Rocha O, Girón Avís I et al. *Valoración del estado nutricional de mayores con dieta triturada institucionalizados en centros de mayores asistidos*. *Nutr. Hosp*, 2005; Supl. 1:183-96.
12. Aranceta Bartrina J, Gómez Candela C, Martínez JR, Pérez Rodrigo C, de Cos AI, Loria V et al. *Riesgo de malnutrición en la población anciana española: a propósito del Día Nacional de la Nutrición 2004*. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria* 2006; 26:28-38.
13. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Muñoz Hornillos M. *Hábitos alimentarios de la población anciana institucionalizada en España*. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). *Libro blanco de la alimentación del anciano en España*. Madrid: Panamericana, 2004; 225-56.

14. Departamento de Nutrición, Universidad Complutense de Madrid. *Ingestas Recomendadas para la población española*. Universidad Complutense de Madrid, 1994.
15. Mathey MF, Siebelink E, de Graaf C, Van Staveren WA. Flavor enhancement of food improves dietary intake and nutritional status of elderly nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56 (4):M200-5.
16. Bernstein MA, Tucker KL, Ryan ND, O'Neill EF, Clements KM, Nelson ME, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Higher dietary variety is associated with better nutritional status in frail elderly people. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 (8):1.096-104.
17. Mathey MF, Vanneste VG, de Graaf C, de Groot LC, van Staveren WA. Health effect of improved meal ambience in a Dutch nursing home: a 1-year intervention study. *Prev Med*. 2001; 32 (5):416-23.
18. Aranceta Barrina J, Pérez Rodrigo C, Bastida Codina S. Cuestionario para el control de calidad del servicio de restauración y vigilancia nutricional en instituciones geriátricas (checklist de calidad). En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL (eds). *Libro blanco de la alimentación del anciano en España*. Madrid: Panamericana, 2004; 259-66.

Salud ósea y envejecimiento

José Manuel Quesada Gómez

Unidad de Metabolismo Mineral, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía.
Centro CEDOS y Unidad de I+D+i Sanyres, PRASA, Córdoba.

Resumen

La pérdida de masa ósea y la disminución de la resistencia a la fractura con el envejecimiento constituyen características invariables de la biología humana, además de ser la causa de que la osteoporosis sea una enfermedad de elevada prevalencia, cuyo incremento va en paralelo al envejecimiento demográfico. Concluido el crecimiento, la fragilidad ósea puede ser consecuencia de una excesiva resorción, de una respuesta formadora insuficiente durante la remodelación ósea, o de ambas, que conducen al deterioro micro-arquitectural del esqueleto y a una menor masa ósea.

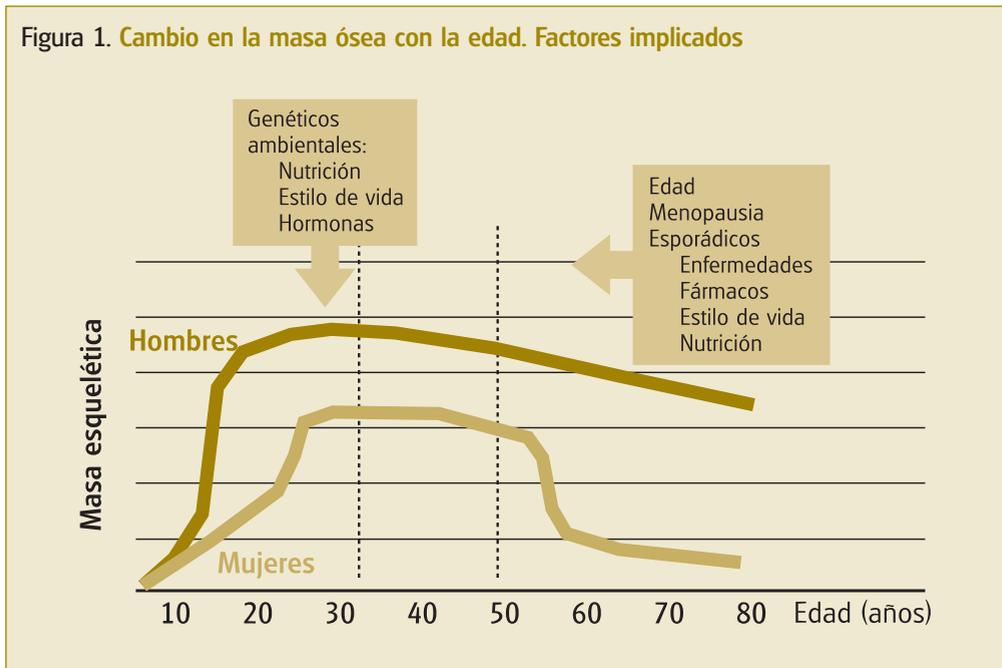
Se sabe que, en el aumento de la resorción ósea, juega un papel decisivo la disminución de disponibilidad de calcio y/o vitamina D y el déficit de esteroides sexuales. Pero la pérdida ósea comienza inmediatamente tras la consecución del pico de masa ósea, en la segunda década en adultos jóvenes, mujeres y hombres; incluso con estatus adecuado en vitamina D y antes de que comience la disminución de hormonas sexuales, como han demostrado estudios poblacionales y modelos animales. Todo lo cual indica que están involucrados otros factores, entre los que destaca el estrés oxidativo. Estudios *in vitro* y *ex vivo* indican que el estrés oxidativo ejerce un papel crítico en el remodelado óseo, induciendo la diferenciación y función osteoclástica e inhibiendo la diferenciación y función osteoblástica.

Con la edad, se produce una disminución en la formación de osteoblastos, con aumento del número de adipocitos en la médula ósea. La clave de este proceso se encuentra en los productos de la actividad de la enzima 12/15 lipoxigenasa, los cuales son activadores del PPAR- γ , e inducen la diferenciación adipogénica de las células madres mesenquimales (MSC) de la médula ósea, en detrimento de la diferenciación osteoblástica. La sustitución de osteoblastos por adipocitos, además de su contribución a la osteoporosis y riesgo de fractura, puede contribuir a la intolerancia hidrocarbonada y a la obesidad asociada al envejecimiento.

Introducción

La pérdida de masa ósea y resistencia a la fractura relacionada con la edad constituye una característica invariable de la biología humana (1). Estudios poblacionales evidencian que la pérdida ósea comienza en la segunda década, tras la consecución del pico de masa ósea en adultos jóvenes, mujeres y hombres, incluso antes de que comience la disminución de las hormonas sexuales.

La figura 1 muestra los cambios que ocurren en la masa ósea en distintas etapas de la vida, junto con las principales influencias sobre esos cambios. Durante las dos primeras décadas de la vida, el hueso crece en longitud y anchura. A lo largo de la infancia y la juventud, la formación de hueso predomina sobre la resorción ósea, resultando en una acumulación continua de masa ósea, hasta la consecución del pico de masa ósea (PMO). Casi la mitad de la masa del esqueleto adulto se adquiere durante el estirón puberal. Al terminar la pubertad, el hueso sigue aumentando en espesor y densidad, hasta el comienzo de la edad adulta, cuando se alcanza el PMO. Las personas que en su juventud consigan un mayor PMO, en su vejez tendrán menor riesgo de sufrir osteoporosis. En este sentido, cobra relevancia la definición del endocrinólogo Charles Dent de la osteoporosis senil como una "enfermedad pediátrica". Por lo tanto, todos los factores exógenos que contribuyan a optimizar el potencial genético para conseguir el PMO deberían ser identificados y empleados. Una vez que se alcanza el PMO, comienza la pérdida ósea que se prolonga hasta el final de la vida. Esta pérdida es particularmente pronunciada en las mujeres, en los años que siguen a la menopausia.



La salud ósea viene dada por la resistencia del hueso a la fractura e incluye la masa ósea, que suele expresarse como densidad mineral ósea (DMO) y la calidad del hueso, difícil de definir y evaluar, que es función de la estructura y del recambio óseo. En función de ambos, se define la osteoporosis como una enfermedad metabólica esquelética, caracterizada por una menor resistencia ósea, con disminución de la densidad mineral y de la calidad micro-arquitectural ósea, que predispone a un riesgo de fractura aumentado (2).



Probablemente, la osteoporosis ha existido siempre a lo largo de la historia de la Humanidad, pero con la prolongación de la esperanza de vida y el creciente número de personas ancianas, se prevé que en un futuro inmediato, las fracturas osteoporóticas alcanzarán proporciones epidémicas (2).

Hoy en día, las fracturas osteoporóticas constituyen un reto para el Sistema Público de Salud. El riesgo de fractura en lo que le queda de vida para una mujer de raza blanca de 50 años de edad, se estima en un 47%, y para un varón en un 22% (3). Las fracturas osteoporóticas tienen una gran trascendencia médico-social, puesto que se asocian a un aumento de la morbilidad y mortalidad y tienen para los pacientes devastadoras consecuencias médicas, psicológicas, físicas o sociales, además de un alto coste económico para la sociedad (2, 3). Sólo en España, se producen más de 50.000 fracturas de cadera, que ocupan un 20% de las camas de traumatología, con un coste cercano al millón de euros anualmente. De los pacientes fracturados, un 20% fallecen al ingreso y el 33% en el primer año después de la fractura. Del 67% restante: un 30% precisa ayuda domiciliaria, un 50% precisa ingreso en centro de crónicos y sólo un 20% son independientes (4).

La fragilidad ósea puede ser la consecuencia de (1):

- a) Incapacidad para producir durante el crecimiento un esqueleto de masa y resistencia óptima.
- b) Excesiva resorción ósea que conduce a una menor masa ósea y al deterioro micro-arquitectural del esqueleto.
- c) Respuesta formadora insuficiente, durante la remodelación ósea.

En consecuencia, deben desarrollarse estrategias preventivas para mejorar la resistencia ósea: prevención primaria, destinada a optimizar al máximo la DMO durante los años de formación ósea y prevención secundaria, destinada a reducir la pérdida de hueso con el envejecimiento (2).

Remodelado óseo normal

Para comprender cómo la resorción excesiva y la formación insuficiente de hueso producen un esqueleto frágil, susceptible de fracturarse con facilidad, es necesario entender el proceso de remodelado óseo (5, 6).

El remodelado óseo es un proceso metabólico, de resorción y formación ósea, coordinado y constante, por el cual el hueso se renueva, manteniendo la integridad del esqueleto. Este proceso de remodelación se lleva a cabo por la unidad multicelular básica (BMU) descrita por Frost, formada por osteocitos, osteoclastos y osteoblastos. Las BMUs se producen tanto en la superficie del hueso trabecular, formando las irregulares lagunas de Howship, como en el hueso cortical, formando los sistemas haversianos cilíndricos, donde una BMU completamente desarrollada está formada por un grupo de osteoclastos en el frente, un grupo de osteoblastos en la retaguardia, un capilar vascular central, con suplemento nervioso y tejido conectivo asociado.

La vida media de la BMU es de 6 a 9 meses, por lo que se requiere un continuo suplemento de nuevos osteoblastos y osteoclastos a partir de sus progenitores respectivos desde la médula ósea vecina.

El proceso de activación de las BMUs está regulado, al menos parcialmente, por los osteocitos, que detectan el estrés mecánico y responden a estímulos bioquímicos. La actividad de la unidad depende de fuerzas mecánicas, recambio de las células óseas comprometidas, hormonas, por ejemplo, hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, citoquinas u otros factores locales. La activación de una BMU comienza por el repliegue de las células de recubrimiento de la superficie y la digestión, por metaloproteinasas, de la matriz de la membrana colagénica endosteal. A continuación, a partir de células mononucleares, son reclutados los osteoclastos, que una vez activados, se funden para convertirse en multinucleados y comienzan la resorción del hueso subyacente. En la cavidad formada por los osteoclastos, inmediatamente, a partir de las células madres mesenquimales (MSC) son reclutados los osteoblastos, que producen osteoide nuevo, el cual eventualmente se calcificará. Este proceso se completa entre tres y seis meses (5, 6) (figura 2).

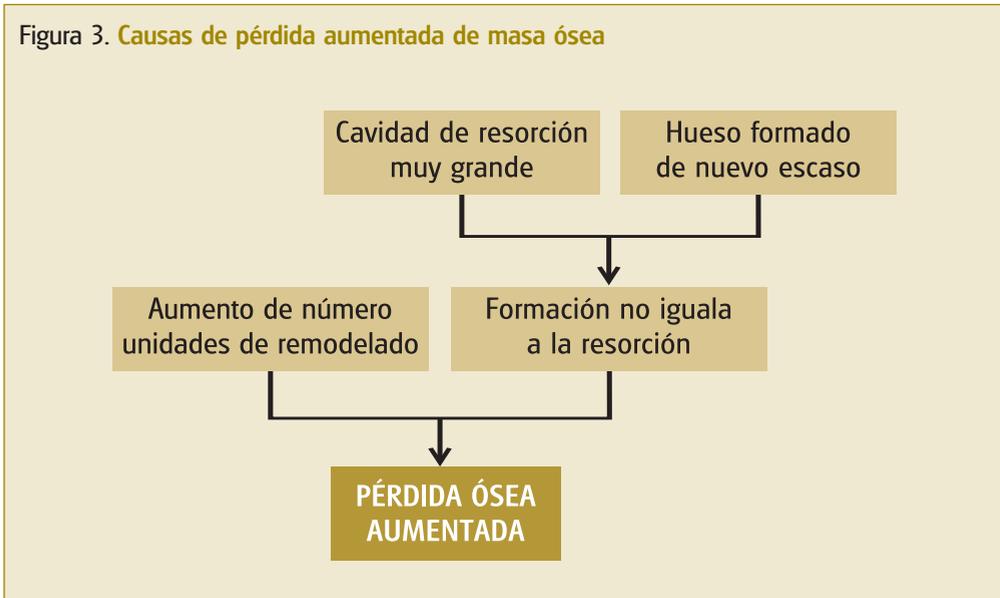


El tejido óseo está sometido a un proceso coordinado metabólico de resorción y formación, por el cual el hueso se renueva. Es el remodelado óseo y está regulado por factores mecánicos, paracrinos y hormonales.

La tasa de remodelado óseo varía según el tipo de hueso. Es mayor en sitios donde predomina el hueso trabecular, como vértebras, y menor en lugares ricos en hueso cortical, como la cadera. Cualquier incremento en la tasa de remodelado produce pérdida de masa ósea, porque las fases de resorción e inversión se llevan a cabo en períodos mucho más cortos (tardan menos de tres semanas) que las fases de formación de nuevo hueso (más de tres meses). Además del número, el aumento de volumen de las lagunas de Howship y canales haversianos no rellenos con nuevo hueso producen un hueso más débil, con pérdida de estructuras trabeculares, etc... más susceptible, por tanto, de sufrir fracturas.

Pero la pérdida de hueso no se produce sólo por altas tasas de resorción. Con el envejecimiento, durante el remodelado, se produce una respuesta formadora insuficiente, la cual no llega a reponer totalmente el hueso eliminado en el proceso de resorción. Esta formación insuficiente de hueso nuevo constituye un componente esencial, y casi siempre olvidado, en la patogenia de la osteoporosis (5-7) (figura 3).

Figura 3. Causas de pérdida aumentada de masa ósea



Modificación del remodelado óseo con el envejecimiento

En la modificación del remodelado óseo con el envejecimiento influyen, entre otros, factores hormonales, nutricionales y el incremento del estrés oxidativo.

Factor hormonal

Desde la descripción de la osteoporosis por Fuller Albright, se sabe que la deficiencia estrogénica constituye una causa principal de la pérdida ósea en la primera década tras la menopausia. De hecho, existe una fuerte relación entre estrógenos, la DMO y riesgo de fractura (7). También en varones, los estrógenos formados a partir de la testosterona, por acción de las aromatasas periféricas, son determinantes para el mantenimiento de la DMO y la prevención del riesgo de fractura osteoporótica (8).

Por tanto, los niveles adecuados de estrógenos resultan críticos para la salud ósea en mujeres y hombres (9, 10, 11). Los estrógenos inhiben la actividad osteoclástica por varios mecanismos:

- 1) Aumentan la apoptosis de los osteoclastos maduros, probablemente por una mayor producción del factor transformador del crecimiento β (TGF- β).

- 2) Actúan sobre células estromales-osteoblastos, disminuyen la producción del ligando del factor nuclear kappa β (RANK-L) y aumentan la producción de osteoprotegerina, fundamentales en el reclutamiento y maduración de los osteoclastos.
- 3) Inducen, en células estromales, mononucleares y linfocitos T de la médula ósea, la producción de citoquinas, como interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), Interferon gamma (INF γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y, modulan la expresión de sus receptores, potentes estimuladores del reclutamiento y/o actividad del osteoclasto (9, 11).

La disminución de DMO y calidad ósea tras la pérdida de función ovárica, por ovariectomía u otro proceso, puede prevenirse mediante la inhibición de IL-1 o TNF- α , y no se produce en ratones deficientes en el receptor de IL-1 r o TNF- α (12). Por otra parte, la reducción de la resorción ósea inducida por estrógenos está también influida por el aumento en la producción de óxido nítrico (NO) y TGF- β , el cual regula también la producción de TNF- α por las células T, ambos inhibidores potentes de la diferenciación y resorción osteoclástica.

La sensibilidad ósea a los estrógenos se prolonga durante toda la vida, siendo importante destacar que la formación ósea, que se produce normalmente en respuesta a estímulos mecánicos, disminuye con la deficiencia estrogénica, sugiriendo así que los estrógenos tienen efecto anabólico (7).

Factor nutricional

El concepto de que la osteoporosis es principalmente debida a una deficiencia de calcio, particularmente en las personas de edad, fue presentado inicialmente como contraposición a la teoría de la deficiencia de estrógenos de Albright (7). El calcio es un nutriente crítico para conseguir el pico de masa ósea y muy importante en la prevención de la pérdida de masa ósea con la edad, especialmente después de la menopausia en las mujeres que toman poco calcio dietético y en ancianos (12).

Un metanálisis que incluyó quince ensayos clínicos nos indica que un suplemento de calcio a la dieta habitual, de entre 500 y 2.000 mg diarios, reduce la pérdida de hueso después de la menopausia. Por eso, en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, se recomienda una ingesta de calcio de entre 1.200-1.500 mg diarios para conseguir un balance metabólico equilibrado. Sin embargo, un porcentaje muy importante de población en éste y otros grupos de edad no logran alcanzar el mínimo recomendado de ingesta de calcio (13).

Además de la cantidad de calcio en la dieta, la absorción del mismo es también un factor crítico (12, 14). El calcio contenido en alimentos, que habitualmente se encuentra en forma de sales o unido a otros componentes de la dieta en forma de complejos que contienen iones de calcio (Ca^{++}), antes de que pueda ser absorbido debe ser liberado a una forma soluble, ionizada. En este proceso es fundamental el contenido ácido del estómago y éste disminuye con el envejecimiento. Una vez ionizado, el calcio se absorbe por dos rutas: transcelular y paracelular. La vía transcelular de absorción del calcio es saturable, con mecanismos complejos en los que juega un papel

predominante la disponibilidad de vitamina D en el organismo. La vía paracelular implica un transporte pasivo del calcio entre una y otra célula de la mucosa intestinal y depende de la concentración de calcio ionizado disponible en la luz intestinal (12, 14).

La disponibilidad de vitamina D es fundamental para la absorción transcelular de calcio. Puede aportarse al organismo a partir de la dieta, pero muy pocos alimentos la contienen, de tal manera que el aporte principal de vitamina D (> 80%) depende de la eficiencia de la síntesis cutánea, que a su vez depende de la cantidad de fotones ultravioleta B que penetran en la epidermis. Esto explica por qué en latitudes al norte del paralelo 35º, prácticamente toda España, no se sintetice vitamina D durante los meses de invierno (15). Estas razones y las prevenciones de todo tipo para tomar el sol, sobre todo el empleo de cremas protectoras de la piel, justifican la existencia de niveles inadecuados, esto es, menores de 50 nmol/l, de vitamina D, medida como 25 hidroxivitamina D (25OHD), en más del 50% de la población adulta mundial, incluida España. La disminución de la eficiencia de la síntesis de vitamina D, de la ingesta y de su absorción con el envejecimiento, hace que la prevalencia de insuficiencia de 25OHD en ancianos sea superior al 80% (15-18).

La insuficiencia de vitamina D es un factor determinante para el desarrollo de la pérdida de DMO, disminución de la resistencia ósea y fracturas. Causa disminución de la absorción intestinal de calcio, estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH), en el denominado hiperparatiroidismo secundario, para obtener calcio del hueso, lo que en su conjunto causa un hueso poco mineralizado, de mala calidad, susceptible de padecer fracturas osteoporóticas (17, 18). La insuficiencia en vitamina D también produce debilidad muscular, que aumenta la predisposición a las caídas y, de ese modo, también el riesgo de fracturas (19).

La magnitud de la prevalencia de la insuficiencia en vitamina D en ancianos, y su repercusión sobre la salud ósea y corporal, constituye un grave problema para la salud pública que hace imprescindible el que se promuevan políticas de salud pública, de educación en hábitos saludables pero, sobre todo, el desarrollo de alimentos funcionales suplementados en vitamina D.

En España, hemos identificado una elevada prevalencia de niveles elevados de retinol en mujeres menopáusicas con niveles deficientes de vitamina D (< 10 nmol/l) (20). Los niveles de retinol se correlacionan inversamente con la DMO de cuello femoral, por lo cual la asociación de niveles elevados de retinol y bajos de vitamina D condicionan una menor DMO y puede constituir un factor de riesgo insospechado de fractura osteoporótica.

Otros factores nutricionales, como la disminución de vitamina E o de vitamina K, sobre todo en esta última si coexiste con insuficiencia en vitamina D, o un insuficiente aporte proteico o excesivo de sal son, entre otros, factores consistentemente implicados en la pérdida de salud ósea en relación con el envejecimiento (14, 21).

Estrés oxidativo

Los radicales libres producidos por el metabolismo aerobio, como el superóxido y peróxido de hidrógeno, son generados y liberados bajo distintos estímulos ambientales y en circunstancias

patológicas. Esas especies reactivas de oxígeno (ROS) o de nitrógeno (NOS), son neutralizadas por el sistema antioxidante del organismo: agentes como las vitaminas E y C, glutatión reducido o la actividad de las enzimas peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa. El estrés oxidativo se produce cuando sucede un desequilibrio entre la producción de ROS/NOS y la capacidad antioxidante. Un aumento de ROS produce un daño acumulativo sobre las macromoléculas de la célula. La acumulación de estos daños se considera una de las causas de los efectos degenerativos que sobre el organismo ocurren durante el envejecimiento, entre ellos la pérdida de masa ósea, que puede dar lugar a la aparición de osteoporosis (22, 23).

Actualmente, existen pruebas consistentes que asocian el estrés oxidativo con la osteoporosis (22, 23). Así, las ROS inducen diferenciación osteoclástica y resorción ósea, e inhiben la diferenciación osteoblástica. Se favorece de esta manera la pérdida de hueso. En pacientes osteoporóticas, la peroxidación lipídica es mayor que en las no osteoporóticas de la misma edad, lo que indica un mayor estrés oxidativo en las primeras. Otros estudios también han asociado unos mayores niveles de peroxidación lipídica con una menor DMO, así como una disminución de la actividad catalasa en eritrocitos de mujeres osteoporóticas. También se ha demostrado que las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas presentan unas defensas antioxidantes disminuidas con respecto a mujeres no osteoporóticas de la misma edad. Este hecho parece estar relacionado con la disminución de la producción de estrógenos que sucede durante la menopausia.

Se ha propuesto que los estrógenos ejercen sus efectos beneficiosos sobre el hueso, reprimiendo la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (7, 9, 11). En situaciones de deficiencia de estrógenos las defensas antioxidantes disminuyen, con el consiguiente aumento en ROS que puede inducir la formación de TNF- α . (22, 23, 24). En animales ovariectomizados se incrementa en el fémur la producción de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica, mientras que disminuyen las actividades de las enzimas antioxidantes (23).

Con el envejecimiento hay una disminución en el número de los osteoblastos reclutados a los lugares de remodelado, por disminución en el número de células madres mesenquimales pluripotentes (MSC) y disminución de la diferenciación de las mismas. Se ha propuesto que las MSC de mujeres posmenopáusicas osteoporóticas tienen menos capacidad de multiplicación y de diferenciación osteogénica que las mujeres posmenopáusicas control. Aunque no hay unanimidad entre autores, en las MSC de mujeres osteoporóticas, el sistema de señalización de las MAP (*mitogen-activated protein*) kinasas está activado de manera diferente al de mujeres control, siendo el grado de fosforilación mayor en las primeras, lo cual podría condicionar una disminución de respuesta a estímulos osteogénicos.

Un mecanismo adicional de pérdida de hueso en mujeres posmenopáusicas, que contribuye a la osteopenia u osteoporosis, implica el aumento del número de células grasas en la médula ósea con el envejecimiento, o pérdida de la función ovárica. Recientemente se ha conocido la base molecular de este proceso.

Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales pluripotentes (MSC) que se pueden diferenciar en osteoblastos maduros o adipocitos (25). Un mecanismo regulador importante que controla esta diferenciación es el receptor del factor nuclear de transcripción PPAR- γ , el cual es un miembro de una superfamilia de receptores que dirige la activación o represión postranscripcional mediada por ligando. El PPAR- γ gobierna genes que regulan funciones metabólicas tales como la lipogénesis, oxidación de ácidos grasos y captación de glucosa por las células, y se expresa en tejido adiposo y médula ósea.

Con el envejecimiento se produce aumento de grasa y disminución de hueso en médula ósea (26) y se ha observado una inducción del factor de transcripción PPAR- γ 2, que interviene en el proceso de la pre-adipogénesis. Se considera que los factores que lo estimulan son parcialmente responsables de la pérdida de hueso, en consonancia con la ganancia de tejido adiposo en médula ósea (22, 23, 25). La causa de la relación inversa entre masa ósea y número de adipocitos se relaciona con la existencia de cambios en el microambiente que rodea a las MSC, en las situaciones en las que se favorece la pérdida de hueso. Esos cambios proporcionan las señales necesarias para que las MSC se diferencien a adipocitos en lugar de a osteoblastos.

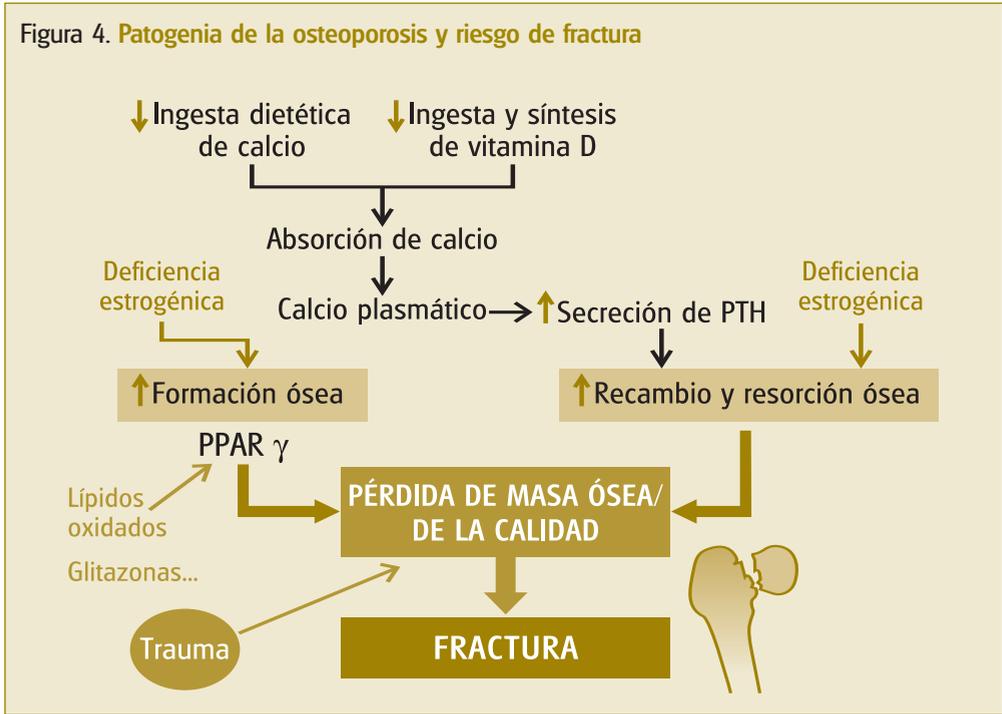
Las MSC están protegidas contra distintos tipos de estrés, incluido el oxidativo. De hecho, se ha propuesto que la expresión de altos niveles de enzimas antioxidantes puede ser una característica de las células madre. Sin embargo, esta protección disminuye con la edad del individuo.

El gen de la lipoxigenasa ALOX, que actúa en la peroxidación lipídica, ha sido descrito recientemente como un regulador negativo del PMO y la DMO en ratones. Este efecto se asocia a que los productos de la actividad enzimática 12/15 ALOX son activadores del PPAR- γ , el cual induce la diferenciación adipogénica de las MSC de la médula ósea, en detrimento de la diferenciación osteoblastogénica (27) (figura 4). Los inhibidores farmacológicos de esta enzima aumentan la densidad ósea en dos modelos de ratones osteoporóticos, por lo que se sugiere que fármacos que actúen sobre la vía de la 12/15-lipoxigenasa deben de ser investigados como terapia para la osteoporosis (28).

El empleo de glitazonas agonistas de los PPAR- γ muestra reducción de la masa ósea, aumento e incremento de la adiposidad en la médula ósea en animales de experimentación (29), así como un incremento mayor de pérdida de DMO lumbar e incremento del riesgo de fractura en pacientes diabéticos tratados con esta clase terapéutica (30). En humanos, se ha detectado asociación entre polimorfismos del gen ALOX 12 y la densidad mineral ósea (31).

Todos estos estudios ponen de relieve que el estrés oxidativo puede favorecer la osteoporosis a través de su efecto sobre las células precursoras de osteoblastos.

Por otra parte, los ácidos grasos linoleico y araquidónico se oxidan por la acción de la lipoxigenasa ALOX 15 para formar el ácido 13-hidroxi-octadecadienoico (13-HODE) y el ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE), respectivamente, ambos conocidos activadores del PPAR- γ . Por el contrario, las lipoxigenasas convierten los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) en ácido 15-hidroxi-eicosapentaenoico e 17-hidroxi-docosahexanoico,



que no son activadores de PPAR- γ , lo que les confiere una posible utilidad práctica inmediata en la prevención de la degeneración grasa de la médula ósea con la edad. Incluso ya se ha descrito la asociación negativa entre ratios elevadas de ácidos grasos omega-6 vs omega-3 y densidad mineral ósea (32).

En el momento presente comenzamos a tener datos consistentes que avalan el empleo de compuestos antioxidantes para minimizar el impacto negativo que el estrés oxidativo ejerce sobre el hueso. Así, por ejemplo, el consumo de polifenoles o carotenoides puede prevenir la pérdida ósea y la aparición la osteoporosis (33), como se ha propuesto para otras enfermedades degenerativas.

La sustitución de osteoblastos por adipocitos tiene una gran trascendencia fisiopatológica. Además de su contribución a la osteoporosis y riesgo de fractura, puede contribuir a la intolerancia hidrocbonada y a la obesidad asociada al envejecimiento.

Recientemente se ha conocido que, además de la osteocalcina carboxilada, fundamental en la calcificación del hueso, la secreción de osteocalcina infra-carboxilada secretada por osteoblastos tiene un papel importante en la regulación del metabolismo energético: aumenta la secreción y sensibilidad a la insulina, disminuye la grasa corporal y aumenta la secreción de adiponectina (35). Este hallazgo une, en un apasionante lazo, osteoporosis, obesidad e intolerancia hidrocbonada, asociadas con el envejecimiento y, sorprendentemente, convierte al hueso en una glándula de secreción endocrina de gran importancia en la salud del organismo en general (35, 36), haciendo

inexcusable, desde el punto de vista de la Salud Pública, la toma de decisiones que minimicen la formación de grasa y potencien la formación de hueso en ancianos.

Bibliografía

1. Tung S, Iqbal J. Evolution, aging, and osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1.116:499-506.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399-428.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11:669-74.
4. Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006; 30:11-4.
5. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism *J Clin Pathol* 2008; 61:577-87.
6. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1.092: 385-96.
7. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115:3.318-25.
8. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1.553-60.
9. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116:1.186-94.
10. Strait K, Li Y, Dillehay DL, Weitzmann MN. Suppression of NF-kappa, activation blocks osteoclastic bone resorption during estrogen deficiency. *Int J Mol Med* 2008; 21:521-5.
11. Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1.116:360-75.
12. Heaney RP. Nutrition and osteoporosis. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 6th edition.* Favus MJ. American Society for Bone and Mineral Research. Washington DC. 2006; 255-57.
13. Quesada Gómez JM, Mata Granados JM, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. *J Bone Miner Metab* 2007; 22:S309.
14. Tylavsky FA, Spence LA, Harkness L. The importance of calcium, potassium, and acid-base homeostasis in bone health and osteoporosis prevention *J Nutr* 2008; 138:1.645-55.
15. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
16. Bouillon R, Pelemans W, Quesada JM. Vitamin D deficiency in the elderly. Burkhardt P, Heaney RP, editores. *Nutritional aspects of osteoporosis.* Nueva York: Raven Press 1991; 245-56.

17. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22:477-501.
18. Quesada Gómez JM, Alonso J and Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporosis International* 1996; (Suppl. 3):S42-S47.
19. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291:1.999-2006.
20. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gómez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: Simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem* 2008; 41:676-80.
21. Cashman KD. Diet, nutrition, and bone health. *J Nutr.* 2007; 137:2.507S-12S.
22. Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Molecular Endocrinology* 2007; 21: 2605-14
23. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, Plotkin LI, Stewart SA, Roberson PK, Kousteni S, O'Brien CA, Bellido T, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007; 282:27.285-97.
24. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology* 2005; 146:728-35.
25. Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006; 98:251-66.
26. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res* 1971; 80:147-54.
27. Klein RF, Allard J, Avnur Z, Nikolcheva T, Rotstein D, Carlos AS, Shea M, Waters RV, Belknap JK, Peltz G, Orwoll ES. Regulation of bone mass in mice by the lipoxigenase gene *Alox 15*. *Science* 2004; 303:229-32.
28. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113:846-55.
29. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005; 146:1.226-35.
30. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3.349-54.

31. Ichikawa S, Koller DL, Johnson ML, Lai D, Xuei X, Edenberg HJ, Klein RF, Orwoll ES, Hui SL, Foroud TM, Peacock M, Econs MJ. Human ALOX12, but not ALOX15, is associated with BMD in white men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21:556-64.
32. Vanek C, Connor WE. Do n-3 fatty acids prevent osteoporosis? *Am J Clin Nutr* 2007; 85:647-8.
33. Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, Murray TM, Strauss A, Rao AV. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18:109-15.
34. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130:456-69.
35. Wolf G. Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev* 2008; 66:229-33.

Nutrición y deterioro cognitivo

Gabor Abellan van Kan, Sophie Gillette-Guyonnet, Bruno Vellas

Gérontopôle, Departamento de Medicina Geriátrica,
Hospital Universitario de Toulouse, Francia.

Resumen

La prevalencia del deterioro cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer aumenta progresivamente con el envejecimiento de la población. A falta de tratamientos terapéuticos específicos, las medidas preventivas de cara a enlentecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer, e incluso prevenir su aparición, son de vital importancia. La nutrición, entre todos los factores de riesgo conocidos, puede llegar a jugar un papel primordial en esta prevención. Tanto los modelos con animales como los estudios transversales y de cohortes parecen mostrar este papel protector de la nutrición frente a las demencias, papel no demostrado de una forma contundente con los ensayos clínicos hasta ahora publicados. En esta revisión abordamos el papel de la nutrición en la prevención del deterioro cognitivo utilizando los niveles más elevados de evidencia científica: las cohortes prospectivas y los ensayos clínicos.

Introducción

La población europea envejece y la proporción de ancianos se incrementa gradualmente, siendo este incremento más pronunciado en la franja de edad que comprende a los ancianos de más de 80 años. En Francia, por ejemplo, hacia el año 2010 se espera que más de 10 millones de personas tengan más de 65 años y 1,5 millones más de 85. Además, la prevalencia de muchas enfermedades, incluyendo las neurodegenerativas, se incrementa con la edad, por lo que se espera un aumento de sus respectivas prevalencias con el envejecimiento poblacional.

El tipo de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer y su prevalencia se incrementa exponencialmente por encima de los 80 años. Está demostrado que si conseguimos retrasar 5 años el inicio de la demencia, la prevalencia global de la enfermedad disminuiría un 50%. Entre los factores establecidos que están asociados al riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer caben destacar los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad), la edad avanzada, los factores genéticos (cromosomas 1, 14, 21 y la Apolipoproteína E4) y los antecedentes familiares de primer grado. Datos epidemiológicos actuales parecen confirmar, a falta de ensayos clínicos específicos, que la práctica regular de actividad física disminuye la incidencia de demencia y la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente, disponemos de datos epidemiológicos sobre los factores nutricionales que parecen indicar que la nutrición puede jugar un papel muy importante, tanto en la prevención primaria (retrasar o incluso prevenir el inicio de la

demencia), como secundaria (enlentecer la progresión de la demencia). Estos factores nutricionales pueden actuar directamente sobre los mecanismos fisiopatológicos de la demencia o mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular y disminuir, así, la incidencia de demencia. Además, un correcto estado nutricional puede ayudar al control de las enfermedades cardiovasculares, muy prevalentes en el anciano, y mejorar la mortalidad, así como disminuir la institucionalización y el deterioro funcional.

Cabe destacar que el envejecimiento cerebral progresivo a lo largo de la vida está influenciado por múltiples factores, como pueden ser los factores medio-ambientales, factores socioeconómicos, factores psicosociales, el nivel educacional o la actividad física. Todos estos factores están interrelacionados y todos ellos influyen, a su vez, en el estado nutricional y en los estilos de vida. De ello resulta que los estudios efectuados en el área de la nutrición en el anciano sean extremadamente complicados de realizar, con múltiples factores de confusión a tener en cuenta a la hora de ajustar los resultados.

Los estudios incluidos en esta revisión sobre el papel de las factores nutricionales en la prevención del deterioro cognitivo están realizados en humanos, evalúan el deterioro cognitivo y tienen como característica que usaron suplementos nutricionales específicos o evaluaron específicamente, mediante una encuesta nutricional, el tipo y la cantidad de ingesta. Los pacientes incluidos al principio del estudio no presentaban deterioro cognitivo. Para el análisis de los resultados, se ha mantenido el nivel más alto de evidencia posible, es decir, sólo se han evaluado cohortes prospectivas y ensayos clínicos aleatorios. Se han excluido de la presente revisión, por tanto, los estudios de casos-controles así como los transversales.

Lípidos

Los lípidos o ácidos grasos se clasifican en función de su saturación, es decir, teniendo en cuenta los dobles enlaces de la molécula, en ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Los AGPI, a su vez, se clasifican en dos grandes familias, la clase n-6 (ácido linoleico y araquidónico) y n-3 (ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)). Mientras que la familia de los AGPI n-6 posee propiedades pro-inflamatorias, favoreciendo la agregación plaquetaria y la inflamación mediante la liberación de citocinas pro-inflamatorias, la familia de los n-3 posee propiedades antiinflamatorias, inhibe la agregación plaquetaria, regula el ritmo cardíaco y disminuye la vasoconstricción. El equilibrio entre estos mecanismos antagónicos es obtenido con una ingesta equilibrada de las dos familias de AGPI, es decir en una relación n-3:n-6 de 5:1. En los países más desarrollados se ha visto que la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular es mucho más elevada que en los países en desarrollo, probablemente debido, entre otros factores, a un incremento en el consumo de AGPI n-6, alterando el equilibrio con los n-3.

Los lípidos pueden jugar un papel importante en la prevención de la progresión hacia el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer de entrada, por lo expuesto en el anterior párrafo,



previniendo la aparición de los factores de riesgo cardiovascular, estrechamente relacionados con la demencia incidente, y mediante mecanismos directos, ya que el cerebro posee un alto contenido en lípidos, con una proporción de AGPI n-3 y n-6 muy elevada. Entre los mecanismos directos, encontramos los mecanismos vasculares directos en relación con las placas de ateroma, la resistencia insulínica que aparece en presencia de alto contenido de ácidos grasos, el aumento del estrés oxidativo en presencia de ácidos grasos intracelulares y el aumento de la apoptosis en presencia de depósitos de beta-amiloide, entre otros. Además, la proteína Apoe4, relacionada con la incidencia de enfermedad de Alzheimer, participa activamente en el transporte transmembrana de los ácidos grasos, en la peroxidación y en la reparación celular.

Lípidos: datos epidemiológicos

Los estudios que han evaluado la asociación entre los ácidos grasos y el deterioro cognitivo presentan resultados contradictorios en relación a dicha asociación. En el estudio EVA, que cuantifica los ácidos grasos en la membrana de los glóbulos rojos, el riesgo de deterioro cognitivo es más elevado en presencia de contenido alto de n-6, con una disminución del riesgo cuando los AGPI n-3 están presentes en un alto grado (1). En la cohorte Framingham, se ha observado una reducción significativa del 47% del riesgo de desarrollar una demencia en los sujetos en el cuartil superior de consumo de ácido docosahexaenoico (2). El riesgo de padecer una enfermedad de Alzheimer aumenta entre los sujetos con un alto aporte de ácidos grasos saturados en el estudio Rotterdam (3). Sin embargo, en esta misma cohorte, el análisis de datos después de 6 años de seguimiento no pudo demostrar los mismos resultados obtenidos unos años antes (4). Probablemente, el seguimiento más prolongado (2 años frente a 6) y el aumento de casos incidentes de demencia expliquen esta divergencia de resultados. En el *Chicago Health and Aging Project* (CHAP), los sujetos con la ingesta más elevada de ácidos grasos presentaban un riesgo de 2 a 3 veces más elevado de desarrollar una enfermedad de Alzheimer (5) y presentar un desarrollo cognitivo más pronunciado (6). Resultados similares han sido encontrados en el estudio ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*), donde los aportes elevados de AGMI y AGPI se han asociado a mejores rendimientos cognitivos de personas entre los 65 y 84 años de edad (7). Por el contrario, se encuentran resultados contradictorios cuando las dos clases de AGPI son evaluados independientemente, evocando la noción de relación entre la ingesta de una comparada con la otra, más que la cantidad absoluta de ingesta. En el CHAP, niveles elevados de ingesta de n-6, probablemente asociados a niveles elevados de ingesta de n-3, resultaron protectores frente al deterioro cognitivo (5). La cohorte *Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project* (WHICAP) permitió concluir que las ingestas elevadas de AGS estaban asociados a un riesgo multiplicado por dos de padecer enfermedad de Alzheimer, sobre todo en los sujetos que presentaban el alelo Apoe4 (8). Resultados similares, en presencia de Apoe4, se han observado en una cohorte finlandesa en la que ingestas elevadas de AGS estaban asociadas a un incremento en el riesgo de padecer demencia, con disminución del riesgo en presencia de aportes elevados de AGPI, objetivando las complicadas relaciones entre los aportes nutricionales y los factores genéticos, particularmente por los genes implicados en los transportes de membrana de los ácidos grasos, como la Apoe4 (9).

Muchos estudios epidemiológicos han intentado establecer una relación entre el consumo de pescado, rico en ácidos grasos n-3, y el deterioro cognitivo. Cinco estudios longitudinales muestran una relación significativa entre el consumo habitual de pescado y una disminución de riesgo de padecer deterioro cognitivo. La cohorte 3C concluye que el consumo regular de pescado disminuye el riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en los no portadores del alelo Apoe4 (10). La cohorte CHAP encontró que el consumo, al menos una vez por semana, de pescado estaba asociado a una disminución de padecer enfermedad de Alzheimer (5, 11). La cohorte Paquid de Francia encontró resultados similares que relacionan el consumo de pescado y una disminución de deterioro cognitivo (12). No obstante, una vez ajustado por edad, sexo y nivel educacional, los resultados son negativos en este estudio, demostrando una vez más la complejidad y la gran cantidad de factores de confusión que se encuentran en el campo de la nutrición y el deterioro cognitivo. Estos resultados llevaron al grupo de Barberger-Gateau a explorar todos los posibles factores de confusión en la cohorte 3C y encontraron que la edad, el sexo, el nivel educacional, la presencia de consumo de frutas y legumbres, la ingesta de alcohol, los antecedentes de hipertensión arterial e ictus y, finalmente, la presencia de depresión eran factores de confusión a tener en cuenta sistemáticamente a la hora de evaluar la relación entre la nutrición y el deterioro cognitivo (13). En el *Zutphen Elderly Study*, Kalmijn estudió el consumo de pescado en 476 hombres de edad comprendida entre 69 y 89 años, sin poder establecer una relación significativa con el deterioro cognitivo (3).

Lípidos: ensayos clínicos en curso

El estudio OPAL, iniciado en 2006, tiene por objetivo evaluar si la suplementación con omega-3 puede enlentecer la progresión hacia una demencia. En este ensayo clínico, aleatorizado contra placebo y a doble ciego, 868 ancianos, de edad comprendida entre 70-79 años y sin deterioro cognitivo, son evaluados durante 24 meses (14).

El estudio MIDAS, iniciado en 2005, aleatorizado y doble ciego contra placebo, evalúa si la suplementación con omega-3 puede mejorar el deterioro cognitivo asociado a la edad en un grupo de 465 pacientes de más de 55 años, con un seguimiento de 24 semanas (15).

El estudio MEMO, iniciado en 2005, aleatorizado y doble ciego contra placebo, tiene por objetivo evaluar el deterioro cognitivo de 300 personas mayores, cognitivamente sanas, mediante la suplementación con omega-3 durante 26 semanas.

El estudio MAPT, iniciado en 2008, aleatorizado y doble ciego contra placebo, evalúa si la suplementación con omega-3 y/o una intervención "multidominio" puede retrasar o prevenir la progresión hacia una demencia en ancianos con una queja subjetiva de memoria o frágiles. En este ensayo multicéntrico, 1.200 ancianos son evaluados y seguidos durante 3 años. La intervención "multidominio" consiste en incentivar la práctica habitual de actividad física adaptada a cada persona, la estimulación cognitiva mediante programas específicos de entrenamiento cognitivo y consejos regulares sobre la utilización de dietas equilibradas.

Vitaminas relacionadas con la homocisteína

El ácido fólico y la vitamina B₁₂ son necesarias para la conversión de la homocisteína a metionina y la vitamina B₆ es necesaria para la conversión de homocisteína a cisteína. La homocisteína es activa en el tejido cerebral y contribuye al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, mediante mecanismos vasculares o como neurotóxico directo. Teniendo en cuenta su implicación en la síntesis de neuromoduladores, un número creciente de estudios tiene por objetivo evaluar el papel que juegan el ácido fólico y la vitamina B₁₂ en la prevención del deterioro cognitivo. Actualmente está demostrado que el déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂ induce un aumento plasmático de homocisteína (16, 17). Los modelos experimentales con animales y células han demostrado que niveles elevados de homocisteína son neurotóxicos y, por tanto, participan en el desarrollo del deterioro cognitivo. Este deterioro cognitivo en parte podría explicarse por una pérdida de la eficacia en las reacciones de metilación del tejido cerebral y una disminución de la producción de adenosil-metionina. La homocisteína y el déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂ podrían perturbar estas reacciones intracelulares, aumentando el estrés oxidativo, el flujo de iones de calcio, la acumulación de proteína tau y beta-amiloide y, finalmente, la apoptosis y muerte neuronal. El efecto observado de la homocisteína podría, además, estar mediado por la activación de los receptores NMDA (N-metil D-Aspartato) y los efectos neurotóxicos podrían anularse con suplementos de ácido fólico, con antagonistas del receptor NMDA o con la suplementación con diferentes antioxidantes.

Además, el déficit de vitamina B₁₂ puede causar un síndrome neurológico que se caracteriza por la presencia de anemia megaloblástica, degeneración subaguda de los cordones posteriores, neuropatía periférica y deterioro en la cognición y el humor. Si el déficit de vitamina B₁₂ no es corregido, puede sobrevenir daño neurológico irreversible. El déficit de B₁₂ es común en los ancianos y afecta aproximadamente al 20% de las personas mayores de 65 años (18). No hay un síndrome neurológico asociado al déficit de ácido fólico, pero este déficit puede causar anemia y síntomas neuropsiquiátricos, particularmente depresión (19).

Sin embargo, los datos obtenidos de los estudios epidemiológicos son contradictorios, probablemente relacionado con las grandes diferencias de metodologías observadas entre ellos. En uno de los estudios publicado por Morris et al se comenta la sistemática falta de ajuste de los posibles factores nutricionales de confusión en la mayoría de los estudios que evalúan los suplementos nutricionales (20).

Homocisteína: datos epidemiológicos

Cuatro estudios de cohortes han evaluado la ingesta de vitaminas relacionadas con la homocisteína y el deterioro cognitivo. La ingesta elevada de ácido fólico y vitamina B₆ han sido asociadas a una disminución del riesgo de sufrir una enfermedad de Alzheimer en el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, BLTA (21). Esta asociación no pudo encontrarse en el *Chicago Health and Aging Project*, CHAP, donde la ingesta de dichos factores nutricionales fueron evaluados en relación con el inicio del deterioro cognitivo (22). Finalmente, en la cohorte WHICAP, en la que participan 965

personas de edad superior a 65 años durante 6 años, y en concordancia con los resultados de Corrada, se demostró una asociación entre el aporte elevado de ácido fólico y la disminución de riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Tanto en la WHICAP como en la cohorte BLTA, no pudo establecerse ninguna asociación en relación con la vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo. Son sorprendentes los resultados de un estudio realizado en EE.UU, donde se encuentra que aportes superiores a 400 µg/día de ácido fólico aumentaron el riesgo de deterioro cognitivo (20). El estudio concluye que, probablemente, estemos ante los efectos deletéreos de una dosis tóxica de ácido fólico, debido a la suplementación, además de los programas de sensibilización de la población general en EEUU sobre el consumo de dicha vitamina. Esta hipótesis no ha sido confirmada en ulteriores investigaciones.

Ocho estudios han evaluado los niveles plasmáticos de homocisteína, ácido fólico y vitamina B₁₂ en relación con el deterioro cognitivo. Una asociación positiva entre los niveles plasmáticos de ácido fólico y el deterioro cognitivo fue hallada en cuatro estudios (23-26), siendo esta asociación no significativa en otros dos (27, 28). La asociación entre los niveles de la vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo es igualmente contradictoria, habiéndose encontrado una asociación positiva en dos estudios (24, 26) y una asociación no significativa en otros dos (27, 28).

En el estudio Framingham no pudo establecerse ninguna relación entre las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ y ácido fólico y el deterioro cognitivo, aunque los niveles elevados de homocisteína se asociaron positivamente a un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. La cohorte encontró que niveles plasmáticos de homocisteína por encima de 14 µmol/l estaban asociados a un riesgo duplicado de desarrollar una demencia a lo largo de los 8 años de seguimiento (16). En concordancia con el estudio Framingham, Ravaglia en el *Conselice Study of Brain Aging*, CSBA, encontró resultados equivalentes con niveles plasmáticos de homocisteína por encima de 15 µmol/l (25). Estos resultados, sin embargo, no fueron hallados en otras tres cohortes, en las que no pudo establecerse ninguna relación entre los niveles plasmáticos de homocisteína a la inclusión y el desarrollo de demencia (27-29).

Homocisteína: ensayos clínicos

En un ensayo clínico reciente, doble ciego contra placebo, no pudo demostrarse ningún beneficio sobre el deterioro cognitivo en el grupo de intervención, después de administrar durante 24 semanas 1.000 µg de vitamina B₁₂ con 400 µg de ácido fólico a 195 personas por encima de 70 años. Probablemente, debido a un número de sujetos muy pequeño y a un seguimiento demasiado corto, no pudo establecerse una diferencia significativa con el grupo placebo (30). Otro ensayo clínico que resultó negativo fue realizado con 276 personas mayores de 65 y su hipótesis de trabajo fue evaluar si la disminución de las concentraciones plasmáticas de homocisteína podía aumentar el rendimiento cognitivo. La disminución observada de homocisteína plasmática mediante la suplementación con ácido fólico (1.000 µg), además de las vitaminas B₁₂ (500 µg) y B₆ (10 mg), no se asoció a una mejoría del rendimiento cognitivo después de 2 años de seguimiento (31). La efi-

cacia de la suplementación durante tres años con ácido fólico (800 µg/día contra placebo) sobre el mantenimiento de la cognición fue evaluada en 818 personas de edad entre 50 y 70 años a la inclusión. Los pacientes incluidos en el estudio presentaban niveles de homocisteína plasmática superiores a 13 µmol/l. Este estudio demostró que la suplementación con ácido fólico mejoraba de forma significativa la memoria, la velocidad de procesamiento y la velocidad propioceptiva. Los niveles plasmáticos de ácido fólico aumentaron significativamente y los niveles de homocisteína disminuyeron un 26% con la suplementación (32).

Otros tres ensayos evaluaron el efecto de las vitaminas relacionadas con la homocisteína sobre el deterioro cognitivo, con resultados no significativos, probablemente debido al número demasiado pequeño de sujetos en el estudio (33-35). En una revisión reciente de Cochrane, no es posible realizar metanálisis de estos estudios, debido a las grandes diferencias en la población seleccionada, el período de seguimiento y las dosis de ácido fólico utilizadas en estos estudios (36).

Antioxidantes

El tejido cerebral es particularmente vulnerable a los radicales libres, debido a una pobre presencia de concentraciones de antioxidantes intracelulares (37). La muerte neuronal que se observa durante los procesos neuro-degenerativos puede estar en relación con el estrés oxidativo. Alteraciones en las concentraciones de vitaminas, en los depósitos de elementos traza como los metales, en los agregados de beta-amiloide, con la consiguiente reducción en los depósitos de hierro y cobre y la excesiva producción de radicales libres conducen al estrés oxidativo si la capacidad antioxidante celular es sobrepasada por la generación de dichos radicales libres. El estrés oxidativo resultante ha mostrado ser responsable del incremento de la peroxidación lipídica, que a su vez altera el correcto funcionamiento de las membranas celulares neuronales, daña el ADN, induce la formación de placas de amiloide y provoca lesiones vasculares de tipo ateriosclerótico que conducen a la muerte celular (38). Las defensas naturales (antioxidantes) contra los radicales libres se componen de vitamina E (tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), los carotenos y los flavonoides. La vitamina E es un potente antioxidante que reside en las membranas celulares, donde neutraliza radicales libres de oxígeno cuando son generados. La vitamina C circula en el plasma como antioxidante con una potencia inferior a la vitamina E pero, además, con una capacidad de regenerar la vitamina E en su función antioxidante. En cualquier caso, son muy escasos los estudios epidemiológicos que hayan mostrado una relación entre la ingesta o concentraciones plasmáticas de antioxidantes y el deterioro cognitivo.

Antioxidantes: datos epidemiológicos

Siete estudios han evaluado la ingesta de antioxidantes mediante una evaluación nutricional, en relación con el deterioro cognitivo. En cinco de ellos se ha encontrado una relación inversamente positiva, con una relación significativa con la vitamina E en cuatro de ellos (39-43). Un estudio no pudo demostrar una relación significativa entre el deterioro cognitivo y la vitaminas E, la vitamina C y los carotenos y otro fue negativo para la ingesta de vitamina E, vitamina C, carotenos y flavonoides (44, 45).

De los cinco estudios que han evaluado la ingesta de suplementos de antioxidantes, cuatro han puesto en evidencia una relación inversamente positiva entre el consumo de antioxidantes y el deterioro cognitivo (46-50). Es posible que los beneficios observados con la vitamina E no estén solamente relacionados con el α -tocoferol, principal constituyente de los suplementos, sino igualmente con la ingesta de otras formas de vitamina E (tocoferol β , γ y δ) o con una combinación de las diferentes formas. Hoy en día existen evidencias para afirmar que el α -tocoferol disminuye la absorción de γ -tocoferol, que posee importantes propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes de las especies reactivas del nitrógeno. Datos de la cohorte CHAP muestran que las formas α y γ están asociadas a una reducción del riesgo de deterioro cognitivo a lo largo de los 6 años de seguimiento, pero no las formas β o δ (42).

Resultados del estudio EVA muestran una relación entre el estrés oxidativo y el deterioro cognitivo relacionado con la edad (51). Concretamente, demuestran que la actividad de las enzimas antioxidantes, especialmente la superóxido dismutasa dependiente de cobre y zinc (CuZn-SOD) y la glutatión peroxidasa dependiente de selenio (Se-GPx), están asociadas a un deterioro cognitivo a 4 años. En los pacientes con deterioro cognitivo, se encontró una actividad enzimática de la Se-GPX baja y de la CuZn-SOD elevada. Probablemente es necesario que estas dos enzimas estén equilibradas para un correcto control del estrés oxidativo en relación con el deterioro cognitivo. Resultados congruentes han sido encontrados evaluando los niveles de selenio en relación con el deterioro cognitivo, también en la cohorte EVA después de un seguimiento de 9 años. Niveles bajos de concentraciones plasmáticas de selenio estaban en relación con la aparición de deterioro cognitivo (52, 53). Los niveles plasmáticos altos de beta-caroteno han mostrado poseer un efecto protector sobre el desarrollo del deterioro cognitivo, sobre todo en los portadores del gen Apoe4 (54).

Antioxidantes: ensayos clínicos

Dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la suplementación con vitamina E en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) o enfermedad de Alzheimer. El consumo de dosis elevadas de vitamina E (2.000 UI/día) no entretendió la progresión hacia demencia en los 769 pacientes con DCL, después de 3 años de seguimiento (55). Dosis equivalentes de vitamina E, asociadas a selenio, fueron evaluadas en 241 pacientes con enfermedad de Alzheimer, observándose una mejoría en una puntuación global de salud, pero no se pudo demostrar una mejoría en la progresión de la demencia (56). Los resultados del primer ensayo sobre la prevención del deterioro cognitivo con suplementación de vitamina E no muestran una diferencia significativa entre los grupos (57).

Los estudios de prevención en curso son el estudio PREADVICE y el estudio GUIDAGE/GEM. El estudio PREADVICE evalúa la suplementación con vitamina E y selenio en relación con la prevención de la enfermedad de Alzheimer, en 10.700 hombres de edad superior a 62 años y con un seguimiento de 12 años. Los estudios paralelos GUIDAGE (Francia) y GEM (EE.UU.) pretenden retrasar el



inicio del deterioro cognitivo mediante la suplementación con fuertes dosis de extracto de Gingko biloba, en 3.000 personas por encima de 70 años y con un seguimiento de 5 años.

Conclusiones

Lípidos: los ácidos grasos saturados están asociados a un incremento de padecer una enfermedad de Alzheimer, mientras que los monoinsaturados y los poliinsaturados podrían tener un efecto protector. El consumo de alimentos ricos en omega-3 se ha asociado a una disminución de riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Vitaminas relacionadas con la homocisteína: Los datos epidemiológicos demuestran un efecto protector de este grupo de vitaminas, sobre todo del ácido fólico. Los niveles elevados de homocisteína parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo.

Antioxidantes: aunque los datos epidemiológicos muestran un efecto protector de la vitamina E, ningún ensayo aleatorizado ha podido reproducir este efecto.

Los datos epidemiológicos disponibles sobre los factores nutricionales relacionados con el deterioro cognitivo son pocos y contradictorios, probablemente debido a limitaciones y diferencias metodológicas. Por ejemplo, falta de conocimiento en referencia a la dosis exacta, tiempo y momento de la suplementación para que ésta resulte efectiva o problemas metodológicos como el uso de cohortes sin diseño específico para evaluar la nutrición y el deterioro cognitivo o, finalmente, factores de confusión no tenidos en cuenta. Además, existen muchas interacciones entre la nutrición, los estilos de vida, la educación, la actividad física, el tabaco, el alcohol y factores medio-ambientales, que deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar los efectos de la nutrición sobre los estilos de vida. Los resultados de los estudios presentes sugieren un papel preventivo importante de la nutrición en el deterioro cognitivo. La prevención de la enfermedad de Alzheimer es probablemente multifactorial, siendo el papel de la nutrición un componente más. Probablemente, para que la prevención sea eficaz, es necesaria una intervención multi-dominio y ensayos recientes, como el *Multidomain Alzheimer Disease Preventive Trial* (MAPT) pretenden, con esta intervención, demostrar que la prevención de la enfermedad de Alzheimer es posible.

Bibliografía recomendada

1. Carrié I, Abellan Van Kan G, Rolland Y, Guilleme-Guyonnet S, Velas B. PUFA for the prevention and treatment of DEMENTIA? *Curr Pharm Des.* 2008 (in press).
2. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging.* 2007 Mar-Apr; 11 (2):132-52.
3. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004 Oct; 3 (10):579-87.

4. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Feb 28; 297 (8):842-57.
5. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 20; 369 (9.557):208-16.

Bibliografía

1. Heude B, Ducimetière P, Berr C; EVA Study. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003 Apr; 77 (4):803-8.
2. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006 Nov; 63 (11):1.545-50.
3. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 1997 Nov; 42(5):776-82.
4. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology*. 2002 Dec 24; 59 (12):1.915-21.
5. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Jul; 60 (7):940-6.
6. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology*. 2004 May 11; 62 (9):1.573-9.
7. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, Argentieri G, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Exp Gerontol*. 2006 Jun; 41 (6):619-27. Epub 2006 May 12.
8. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002 Aug; 59 (8):1.258-63.
9. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, Helkala EL, Uusitalo U, Viitanen M, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22 (1):99-107. Epub 2006 May 19.
10. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007 Nov 13; 69(20):1.921-30.
11. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005 Dec; 62 (12):1.849-53. Epub 2005 Oct 10.
12. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002 Oct 26; 325 (7.370):932-3.



13. Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C; 3C Study Group. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jul; 59 (7):817-25.
14. Dangour AD, Clemens F, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Huppert FA, Knight R, Letley L, Richards M, Truesdale A, Vickers M, Uauy R. A randomised controlled trial investigating the effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive and retinal function in cognitively healthy older people: the Older People And n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids (OPAL) study protocol [ISRCTN72331636]. *Nutr J.* 2006 Aug 31; 5:20.
15. Yurko-Mauro K. Memory improvement with docosahexaenoic acid Study (MIDAS)--brief review. *Curr Alzheimer Res.* 2007 Dec; 4 (5):553-5.
16. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14; 346 (7):476-83.
17. Seshadri S, Wolf PA. Homocysteine and the brain: vascular risk factor or neurotoxin? *Lancet Neurol.* 2003 Jan; 2 (1):11.
18. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Elevated serum methylmalonic acid concentrations are common among elderly Americans. *J Nutr.* 2002 Sep; 132(9):2.799-803.
19. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression and dementia. *BMJ.* 2002 Jun 22; 324 (7.352):1.512-5.
20. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol.* 2005 Apr; 62 (4):641-5.
21. Corrada MM, Kawasa CH, Hallfrisch J, Mullerd D, Brookmeyere R. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's & Dementia.* 2005; 1(1):11-18.
22. Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT. Dietary folate and vitamins B₁₂ and B₆ not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006 Aug; 9 (4):435-43.
23. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, Seeman TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B₆, and B₁₂ as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med.* 2005 Feb; 118 (2):161-7.
24. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):627-35.
25. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep; 82 (3):636-43.
26. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001 May 8; 56(9):1.188-94.

27. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, de Craen AJ. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct; 82 (4):866-71.
28. Teunissen CE, Blom AH, Van Boxtel MP, Bosma H, de Bruijn C, Jolles J, Wauters BA, Steinbusch HW, de Vente J Homocysteine: a marker for cognitive performance? A longitudinal follow-up study. *J Nutr Health Aging.* 2003; 7 (3):153-9.
29. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004 Oct; 3 (10):579-87.
30. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, Schneede J, Blom HJ, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Effect of oral vitamin B₁₂ with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B₁₂ deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug; 84 (2):361-70.
31. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JJ, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29; 354 (26):2764-72.
32. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007 Jan 20; 369 (9557):208-16.
33. Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, Grossi E, Buckley AE. Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and the efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 1997; 26(1):1-13.
34. Sommer BR, Wolkowitz OM: RBC folic acid levels and cognitive performance in elderly patients: a preliminary report. *Biol Psychiatry.* 1988; 24:352-54.
35. Clarke R, Harrison G, Richards S; Vital Trial Collaborative Group. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med.* 2003 Jul; 254 (1):67-75.
36. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4):CD004514.
37. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J.* 1995 Apr; 9 (7):526-33.
38. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23 (1):134-47.
39. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol.* 2000 Apr; 16 (4):357-63.
40. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol.* 2002 Jul; 59 (7): 1.125-32.
41. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA.* 2002 Jun 26; 287 (24):3.230-7.

42. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005 Feb; 81 (2):508-14.
43. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2002 Jun 26; 287 (24):3223-9.
44. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003 Feb; 60 (2):203-8.
45. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol.* 2004 May 15; 159 (10):959-67.
46. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.* 2000 Mar 28; 54 (6):1265-72.
47. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr; 77 (4):975-84.
48. Gray SL, Hanlon JT, Landerman LR, Artz M, Schmader KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2003 Sep; 1 (1):3-10.
49. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC; Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2004 Jan; 61 (1):82-8.
50. Maxwell CJ, Hicks MS, Hogan DB, Basran J, Eby EM. Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20 (1):45-51. Epub 2005 Apr 12.
51. Berr C, Richard MJ, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging--the EVA study. *Eur J Epidemiol.* 2004; 19 (2):133-8.
52. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Artériel. J Am Geriatr Soc.* 2000 Oct; 48 (10):1285-91.
53. Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM, Berr C. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology.* 2007 Jan; 18 (1):52-8. Erratum in: *Epidemiology.* 2008 Jan; 19 (1):168. Akbaraly, N Tasnime [corrected to Akbaraly, Tasnime N].
54. Hu P, Bretsky P, Crimmins EM, Guralnik JM, Reuben DB, Seeman TE. Association between serum beta-carotene levels and decline of cognitive function in high-functioning older persons with or without apolipoprotein E 4 alleles: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Jun; 61 (6):616-20.

55. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005 Jun 9; 352 (23):2.379-88. Epub 2005 Apr 13.
56. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997 Apr 24; 336 (17):1.216-22.
57. Kang JH, Cook N, Manson J, Buring JE, Grodstein F. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med.* 2006 Dec 11-25; 166 (22):2.462-8.