CUECH

CIES Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable

Envejecer no es enfermar: hacia el conocimiento y prevención de las enfermedades crónicas

Yolanda Espinosa-Parrilla y Marcelo Alarcón

Universidad de Tarapacá · Universidad de Atacama · Universidad Arturo Prat · Universidad de Antofagasta · Universidad de La Serena · Universidad de Playa Ancha · Universidad de Valparaíso Chile · Universidad de Santiago de Chile · Universidad Tecnológica Metropolitana · Universidad de Chile · Universidad Metropolitana de Ciencias de la Educación · Universidad de O'Higgins · Universidad Mayor · Universidad del Bío-Bío · Universidad de La Frontera · Universidad de Los Lagos · Universidad de Aysén · Universidad de Magallanes

EDITORES
Yolanda Espinosa-Parrilla y Marcelo Alarcón

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN
Signos Diseño SpA
Talca- Chile. 23 Abril de 2024

REVISIÓN DE TEXTO
Investigadores de la Línea Temática de Factores de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares

Envejecer no es enfermar: hacia el conocimiento y prevención de las enfermedades crónicas

Editores

Yolanda Espinosa-Parrilla[1,2] y Marcelo Alarcón[2,3,4]

[1] Escuela de Medicina y Centro Asistencial Docente e Investigación (CADI-UMAG), Universidad de Magallanes. [2] Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable (CIES), Chile. [3] Centro de Investigación en Trombosis y Envejecimiento Saludable (CITES). [4]Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Tecnología Médica, Departamento de Bioquímica e Inmunohematología, Universidad de Talca.

RESUMEN

El libro “Envejecer no es enfermar: hacia el conocimiento y prevención de las enfermedades crónicas” ofrece una visión integral del envejecimiento y su relación con las enfermedades crónicas, con un enfoque en la importancia de comprender y prevenir el impacto de estas enfermedades en la población de Personas Mayores de Chile y a nivel mundial.

Los autores, abordan diversos temas de contingencia nacional y mundial como lo son los biomarcadores moleculares del envejecimiento, diversas técnicas de evaluación del envejecimiento y la influencia de la inflamación crónica en el proceso de envejecimiento. Se destaca la relevancia de las técnicas de vanguardia, como la PCR cuantitativa y la técnica de FISH, para evaluar la longitud media de los telómeros y proporcionar información valiosa sobre el estado de envejecimiento de un individuo.

Además, se explora el impacto de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y las señales de daño que son emitidas por las células envejecidas (Senescentes) en la activación del sistema inmune, lo que conduce a la sobreexpresión de la enzima CD38 y la disminución sistémica de NAD+, un sustrato esencial para las sirtuinas, enzimas asociadas a la longevidad.

El libro resalta la importancia de los biomarcadores moleculares como herramientas cruciales para el seguimiento y la exploración de la gran paradoja que es el envejecimiento en términos moleculares, celulares y fisiológicos, proporcionando una panorámica detallada y esclarecedora del proceso de envejecimiento que puede contribuir a realizar un seguimiento a lo largo del ciclo vital de un individuo.

En resumen, este libro ofrece una perspectiva actualizada y esencial sobre el envejecimiento y las enfermedades crónicas asociadas a él, destacando la importancia de la investigación en este campo para el desarrollo de políticas de salud pública y programas de prevención.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

ENFERMEDADES CRÓNICAS Y ENVEJECIMIENTO

Magdalena Sepúlveda[1,2], Sergio Wehinger[1,2], Iván Palomo[1,2], Eduardo Fuentes[1,2]

[1]Centro de Investigación en Trombosis y Envejecimiento Saludable (CITES), Facultad de Ciencias de la Salud, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad de Talca.
[2]Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable (CIES), Chile.

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población es un fenómeno global que plantea desafíos significativos en el ámbito de la salud pública. Chile, al igual que otros países, experimenta un rápido aumento en la proporción de personas mayores, lo que lleva consigo una mayor incidencia de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.

En este capítulo abordaremos diversos temas asociados al envejecimiento como lo son las enfermedades crónicas (Enfermedades Cardiovasculares, Diabetes, Enfermedades Musculares y Cáncer).

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con una incidencia que aumenta significativamente con la edad. En el envejecimiento aumenta la inflamación y estrés oxidativo, con lo cual el aumento en la prevalencia de las Enfermedades Cardiovasculares. Por otra parte la diabetes es otra enfermedad asociada al envejecimiento con una alta prevalencia en la población adulta, especialmente en las personas mayores. Enfermedad altamente asociada al Síndrome de fragilidad y la discapacidad.

También la atrofia muscular tiene un alto impacto en la función y calidad de vida de las personas mayores. Que esta altamente relacionado con la sarcopenia y la obesidad, que junto con la osteosarcopenia afectan a los músculos y huesos en conjunto. Por último el cáncer esta altamente asociado a las personas mayores existen algunos mecanismos comunes que serán discutidos en extenso.

En resumen, en este capítulo se la necesidad de abordar las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento para promover y mejorar la salud y el bienestar de las personas mayores, así como los desafíos específicos que enfrentan los profesionales de la salud en su manejo y tratamiento.

2. ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento corresponde a un proceso de deterioro físico y mental que involucra múltiples factores y se caracteriza por una disminución gradual en la vitalidad, acompañado por un aumento en la susceptibilidad de un amplio rango de patologías, incluyendo cáncer, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas, musculares e infecciosas. Junto con países de Europa y América del Norte, Chile se encuentra entre los países con mayor aumento en la esperanza de vida al nacer y ello, sumado a la tendencia actual de menor tasa de nacimientos, Chile se ha convertido en uno de los países con mayor aceleración del envejecimiento de su población. Actualmente, el 12% de la población a nivel mundial tiene 60 años o más y se espera que para mediados de siglo esta cifra alcance el 21,5%. El aumento de la población de 80 años o más será muy pronunciado, pasando de 1,7% a 4,5% en el mismo periodo de tiempo mencionado anteriormente.

Considerando lo anterior, en Chile los mayores de 60 años podrían aumentar desde el 15,7% actual hasta el 32,9% en el año 2050, mientras que las personas mayores de 80 años podrían llegar al 10,3%.

Mientras algunas personas mayores mantienen sus capacidades físicas y mentales, otras son completamente dependientes del cuidado de terceros. Un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre envejecimiento y salud define el envejecimiento saludable como el proceso de promover y preservar la habilidad funcional que permite a las personas conservar su bienestar en la vejez.

En Chile, las enfermedades más prevalentes en personas mayores de 60 años son la hipertensión (62,1%), diabetes (21,8%), depresión (18%) y osteoporosis (17,2%). Dentro de las principales causas de dependencia en personas mayores se encuentran la demencia (36%), seguida por

parálisis y debilidad de las extremidades (11,9%) y el accidente vascular (8,7%). Por otro lado, tanto la prevalencia de la dependencia de las personas mayores del cuidado de otras personas, así como el desarrollo de enfermedades mentales, aumenta a partir de los 65 años, con una mayor prevalencia en las personas sobre 85 años. Asociado al envejecimiento, se encuentra la fragilidad, que corresponde a un estado clínico caracterizado por aumento de la vulnerabilidad, presente en el 13,2% de la población con más de 60 años en Chile, siendo más prevalente en mujeres (20,0%) que en hombres (6,1%). A continuación, haremos una revisión breve de las patologías crónicas más prevalentes que se asocian al envejecimiento: enfermedades cardiovasculares, diabetes, sarcopenia y cáncer (Tabla 1).

3. SÍNDROME DE FRAGILIDAD

El síndrome de fragilidad describe un estado clínico de aumento de vulnerabilidad, el cual es reconocido por el progresivo declive multisistémico, reserva fisiológica reducida y disminución de la capacidad para hacer frente al estrés agudo, de manera tal que comprende una pérdida de capacidad de afrontar los factores estresantes cotidianos, además de un aumento en resultados de salud adversos. Eventos clínicos como caídas y lesiones recurrentes, hospitalizaciones frecuentes o la discapacidad progresiva, a menudo proporcionan a los médicos pruebas de que un paciente padece fragilidad.

En relación con lo anterior, el modelo más conocido de fragilidad corresponde al fenotipo de fragilidad de Fried et al., quienes han definido la fragilidad como el cumplimiento de al menos 3 de los 5 criterios fenotípicos de su escala, los cuales son: disminución en la fuerza de agarre, pérdida involuntaria de peso, disminución en la velocidad de marcha, baja actividad física y cansancio. Por otra parte, un estado pre-frágil, es aquel en el cual están presentes 1 o 2 de los 5 criterios, lo que se identifica como un precedente para avanzar hacia fragilidad.

Otra escala, la cual fue validada en 2014, corresponde a la Escala de Rasgos de Fragilidad o Frailty Trait Scale. Su enfoque se basa en la premisa de que el camino hacia la fragilidad es un proceso continuo, inestable y reversible similar a un rasgo biológico que se alcanza a lo largo del tiempo y que podría definirse como el “rasgo de la fragilidad”. Esta escala mide la carga de fragilidad, incluyendo 5 dimensiones, las cuales son: balance energético o nutrición (que considera el índice de masa corporal IMC), actividad física, sistema nervioso, fuerza y velocidad de marcha.

En este contexto, debido a su valor pronóstico, la fragilidad ha emergido como una prioridad en la práctica clínica diaria del cuidado de personas mayores, influyendo en el manejo del paciente y en el proceso de toma de decisiones. La implementación de la evaluación de la fragilidad aún es un desafío, debido a algunos factores que retrasan su utilización en entornos clínicos y en salud pública. Una escala debe tener ciertas características, como una buena precisión diagnóstica para estratificar adecuadamente a la población, la capacidad de detectar pequeños cambios en la progresión clínica o en la respuesta al tratamiento, es decir, sensible a los cambios y también que la viabilidad de su uso sea en un escenario clínico limitado. La fragilidad no es un síndrome típico de un grupo de síntomas que coexisten y definen una enfermedad, sino más bien, es un estado biológico que alcanza un individuo como resultado del declive de múltiples sistemas y de la interacción entre el envejecimiento fisiológico con enfermedades y ciertos estilos de vida poco saludables.

El envejecimiento, así como la falla cardíaca, está comúnmente asociadas con la fragilidad. Así como se mencionó anteriormente, la fragilidad corresponde a un factor de riesgo para eventos de salud adversos, como hospitalizaciones fre-

cuentes, por lo cual, poder establecer el diagnóstico de fragilidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares resultará importante en el pronóstico de estos pacientes, así como también el manejo que puedan tener durante su hospitalización y luego de su alta médica. Las enfermedades cardiovasculares y la fragilidad son influenciadas por la carga acumulada de factores de riesgo que comparten en común, como es el caso de la baja actividad física. Dependiendo de la escala utilizada, la prevalencia de fragilidad va del 4% al 59,1% en personas mayores y la prevalencia de pre-fragilidad es de 18,7% a 53,1% observándose la prevalencia más alta en personas mayores con enfermedad de válvula aórtica severa.

4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y ENVEJECIMIENTO

En el año 2016, 17,9 millones de personas murieron a causa de enfermedades cardiovasculares a nivel mundial, representando el 31% de todas las muertes en el mundo. En el año 2019, la Actualización Estadística de Enfermedades Cardíacas y Accidentes Cardiovasculares de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA), reportó que la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la población de 60 – 79 años era de un 77,2% en hombres y de un 78,2% en mujeres, mientras que en el grupo de más de 80 años esta incidencia era de 89,3% en hombres y 91,8% en mujeres. Las enfermedades cardiovasculares aumentan su prevalencia con la edad, por lo cual se espera que con el aumento del envejecimiento de la población a nivel mundial también se produzca un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares. A pesar de la evidencia epidemiológica existente que relaciona las enfermedades cardiovasculares con la edad avanzada, aún no existe una comprensión completa sobre cómo la edad impulsa la progresión de la enfermedad. Si bien la exposición a largo plazo de múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, poca actividad física y consumo excesivo de alcohol influyen en el desarrollo de aquellas, estos factores aún no logran predecir completamente su desarrollo en las personas mayores.

La edad está asociada con cambios complejos en la estructura y función cardiovascular. En este contexto, las arterias envejecidas son alargadas y tortuosas y tienen un lumen más grande y una pared engrosada, donde este engrosamiento afecta a las capas íntima y media. Numerosos factores involucrados en procesos inflamatorios y/o ateroscleróticos como moléculas de adhesión, metaloproteinasas de matriz, TGF-β (factor de crecimiento transformante beta) y otros como citoquinas proinflamatorias, también son más abundantes en la íntima de las arterias envejecidas.

El envejecimiento también está asociado con una desregulación inmunitaria, donde la característica más evidente son los altos niveles circulantes de moléculas proinflamatorias. El estado proinflamatorio se caracteriza por altos niveles en sangre de marcadores inflamatorios, dentro de los cuales se pueden mencionar IL-1(interleuquina-1), IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, IFN-α (interferón alfa) e IFN-β y TGF-β. Estos altos niveles de marcadores inflamatorios se presentan en la mayoría de los individuos de mayor edad, incluso en ausencia de factores de riesgo y enfermedades clínicamente activas. Estudios epidemiológicos han encontrado que la inflamación es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad renal crónica, demencia, depresión, así como indicadores globales de mal estado de salud, como discapacidad, sarcopenia, fragilidad y muerte prematura.

Además, la edad avanzada se ha asociado con un estado inflamatorio elevado y un mayor estrés oxidativo, tanto en la fragilidad como en la condición alterada del endotelio, conocida como disfunción en-

dotelial vascular, donde se ha reportado una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico (NO) debido al aumento del estrés oxidativo y el estado inflamatorio.

En un estudio de Afilalo et al., sobre el rol de la fragilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular, se evidenció que al analizar 3 estudios sobre incidencia de enfermedad cardiovascular en personas mayores frágiles, se pudo observar que las personas frágiles presentan índices más altos de prevalencia de enfermedad cardiovascular en comparación al grupo de no frágiles. Lo mencionado anteriormente sugiere que existe un vínculo entre fragilidad y enfermedad cardiovascular, pero no está definido si la fragilidad antecede al desarrollo de enfermedades cardiovasculares o viceversa.

La activación del endotelio por el aumento de la liberación de citoquinas y expresión de moléculas de adhesión, media la activación y adhesión de las plaquetas. La inhibición endógena alterada de las plaquetas hace que sean más susceptibles a la activación y el endotelio activado proporciona más moléculas de adhesión y agonistas plaquetarios. En las personas mayores, la activación de las plaquetas promueve un estado protrombótico y aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), que está ampliamente asociado ala patogénesis de enfermedades cardiovasculares.

5. DIABETES Y ENVEJECIMIENTO

Dentro de las enfermedades crónicas presentes durante el envejecimiento, es posible encontrar la diabetes, la cual genera una alta carga de salud tanto para las personas como para el sistema de salud público, debido a las complicaciones asociadas a esta, incluyendo la fragilidad y discapacidad. La diabetes mellitus corresponde a una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia y altos niveles de hemoglobina glicada (HbA1C), lo cual resulta ya sea por defectos en la secreción pancreática de insulina, ya sea por su acción en sus tejidos blanco o ambas. Por años, el dogma ha sido que la resistencia a la insulina es primero y precede a la hiperinsulinemia y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), siendo este tipo de diabetes la relacionada con sobrepeso y obesidad, así como estilos de vida poco saludables y en particular, con el envejecimiento. Sin embargo recientemente se ha propuesto que la hiperinsulinemia es primaria y provoca la insulino-resistencia. Con esta nueva información, la insulino-resistencia se propone como un mecanismo de defensa fisiológico del cuerpo que intenta prevenir el desarrollo de hipoglicemia para proteger tejidos críticos del estrés metabólico. Una diabetes no controlada generará complicaciones en los individuos que la padecen, dentro de las que se encuentran daño y falla en órganos como el corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. A nivel mundial, en el año 2019, alrededor de 463 millones de adultos de 20 – 79 años de edad vivían con diabetes, cifra que se espera aumente a 578 millones en el año 2030 y a 700 millones en el año 2045, concentrándose la prevalencia en el año 2019 principalmente en China, India y Estados Unidos. Este aumento en la prevalencia de diabetes se debe en gran medida al estilo de vida moderno, que incluye dietas obesogénicas no saludables y disminuida actividad física asociada a la DM2, encontrando además otros factores que influyen en este aumento, como son el proceso natural de envejecimiento, que incluye metabolismo alterado de la glucosa y disfunción de los islotes beta del páncreas, productores de insulina. Los personas mayores con diabetes tienen un riesgo más alto de síndromes geriátricos, dentro de los que se incluye la fragilidad, deterioro cognitivo y demencia, incontinencia urinaria, caídas y fracturas, incapacidad y efectos adversos de polifarmacia, los cuales tienen un impacto importante en su calidad de vida y además pueden interferir con su tratamiento contra la diabetes. El manejo clínico de pacientes personas mayores con diabetes se encuentra en debate, debido a que, por un lado, la Asociación Americana de Diabetes su-

giere un nivel de HbA1C menor a 7,5% para personas mayores con estado funcional y cognitivo intactos, mientas que la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos recomienda un nivel de HbA1C menor a 6,5%. Por otro lado, el Colegio Médico Americano sugiere niveles de 7 – 8% de HbA1C para personas mayores con múltiples condiciones crónicas y una farmacoterapia menos intensa cuando los niveles de HbA1C son menores a 6,5% .

6. ENFERMEDADES MUSCULARES Y ENVEJECIMIENTO

La atrofia muscular asociada al envejecimiento es el tipo de atrofia muscular más común en humanos y está asociada con un deterioro significativo de la función, muy relacionada con la disminución del movimiento y de la sobrecarga muscular, manifestándose como un decremento del volumen muscular y el desarrollo de debilidad. La importancia de que una persona mayor pueda mantener en buen estado su musculatura impacta en su calidad de vida, ya que, por ejemplo, una persona mayor frágil, ya sea hombre o mujer, necesita utilizar su máxima fuerza muscular para poder levantarse de una silla, por lo tanto, si existe un mínimo deterioro en su sistema muscular, su vida puede cambiar de independiente a dependiente del cuidado de otras personas. Además, el músculo, como muchos otros tejidos, es capaz de producir citoquinas (las mioquinas) e influir y verse influido por el estado inflamatorio. Mantener la masa y fuerza del músculo esquelético es fundamental para el bienestar y la salud. En esta área es importante considerar el fenómeno de sarcopenia, el cual es un desorden progresivo y generalizado del músculo esquelético que ocurre comúnmente con la edad avanzada y se asocia con una mayor probabilidad de resultados adversos que incluyen problemas de movilidad, aumento de morbilidad y de mortalidad. Las personas mayores que presentan sarcopenia pueden tener consecuencias graves como caídas, discapacidad y una aumentada mortalidad. Dentro de las alteraciones características del músculo esquelético cuando se presenta sarcopenia, se encuentran una disminuida actividad respiratoria mitocondrial, menor fuerza muscular, mayor estrés oxidativo, reducido recuento de células satélite (células madre musculares), fenotipo de senescencia, pérdida de unidades motoras, degradación de las uniones neuromusculares, homeostasis del calcio desregulada y cambios hormonales.

Además, a medida que va envejeciendo la población, también se ha reportado un aumento en la obesidad, encontrando un gran número de personas mayores con alta masa grasa. La obesidad también se ha asociado como un factor de riesgo para el desarrollo de la fragilidad debido a que el tejido adiposo secreta citoquinas proinflamatorias como adiponectina, interleuquina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral, los cuales pueden promover el desarrollo de un estado inflamatorio, donde la inflamación crónica surge de una infiltración de grasa en las fibras musculares, lo cual contribuiría a la pérdida de la función muscular, llevando a lo que se ha descrito como una “obesidad sarcopénica”, afectando la calidad de vida de las personas mayores, así como también de sus capacidades físicas, llevando a un riesgo elevado de incapacidad y desarrollo de fragilidad. Entre los factores de riesgo para fragilidad, fracturas, hospitalización y muerte, también es posible encontrar la osteosarcopenia, un síndrome en el cual tanto la sarcopenia como la osteopenia/osteoporosis ocurren en conjunto. Por lo tanto, cuando se diagnostica osteosarcopenia en pacientes obesos, emerge otro término, denominado “obesidad sarcopénica”, aumentando los efectos de salud adversos, ya que la persona mayor además de perder masa muscular y fuerza, presenta un exceso de tejido adiposo, el cual como se mencionó anteriormente, promueve un estado inflamatorio, llevando además a una disminución en la calidad de vida de las personas mayores, afectando por lo tanto su autovalencia, pudiendo llevar o contribuir al desarrollo de fragilidad.

7. CÁNCER Y ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento de la población ha contribuido a un aumento en el número de nuevos casos de cáncer a nivel mundial. En este sentido, la carga global de cáncer aumenta rápidamente, con 14 millones de nuevos casos de cáncer en el año 2012 y se espera que para el año 2035 esta cifra aumente a 24 millones. El cáncer es una enfermedad donde se encuentran alterados tanto la señalización celular como el metabolismo, lo cual provoca una división descontrolada y una sobrevivencia anormalmente alta de las células transformadas. El desarrollo del cáncer y el envejecimiento comparten y divergen en algunos mecanismos, como la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, los cambios epigenéticos, la pérdida de la proteostasis (balance entre síntesis proteica, plegamiento, distribución, función y degradación proteica celular), la disminución en la detección de nutrientes y el metabolismo alterado, así como también la senescencia y la pérdida de función de las células progenitoras. Así como el cáncer y el envejecimiento pueden compartir algunos mecanismos y características como por ejemplo ser más resistentes a la apoptosis, las células en ambas condiciones son completamente diferentes, ya que por una parte las células de cáncer son hiperreactivas, con numerosas mutaciones que pueden conferirles ventajas por sobre las células normales, una división celular acelerada y un consumo de energía aumentado, pero por otro lado las células envejecidas tienen una menor actividad acumulan mutaciones que pueden resultar en desventajas para ellas, son incapaces de dividirse y su capacidad tanto para la producción como para el consumo de energía se encuentran disminuidas. En las personas mayores, el manejo del cáncer resulta ser complejo, esto debido por un lado a las comorbilidades que generalmente presentan las personas mayores, las cuales se asocian con un riesgo más aumentado para múltiples terapias contra el cáncer, como cirugía y terapias sistémicas y por otro lado, a la polifarmacia encontrada en estos pacientes, la cual está asociada con un riesgo más aumentado de medicación que podría resultar potencialmente inapropiada, además de posibles interacciones entre drogas que podrían interferir en la eficacia del tratamiento que necesiten los pacientes para el tipo de cáncer que padezcan, lo cual en conjunto con los cambios fisiológicos que se van presentando a medida que aumenta la edad de la persona, podrían afectar ya sea en el diagnóstico del cáncer, el tratamiento que pueda ser ofrecido al paciente, así como también la tolerancia y respuesta que presente frente a la terapia.

Tabla 1.1. Estudios que asocian enfermedades crónicas con fragilidad y las variables más importantes encontradas.

Estudio y sus características	Enfermedad Crónica	Variables más importantes asociadas a fragilidad
Estudio transversal de 138 pacientes mayores de 65 años con enfermedad cardiovascular, de los cuales 78 eran hombres y 60 mujeres, edad 81,7±6,6 años, 95 pacientes frágiles y 43 no-frágiles.	Enfermedad Cardiovascular	Proteína C reactiva (PCR) más elevada en pacientes frágiles (p 0,004). Nitrógeno Ureico (BUN) más elevado en pacientes frágiles (p 0,013). Hierro disminuido en pacientes frágiles (p <0,001). Albúmina disminuida en pacientes frágiles (p <0,001). Hemoglobina disminuida en pacientes frágiles (p 0,001).
Estudio prospectivo de 75 pacientes con enfermedad cardíaca crónica, de los cuales 29 eran frágiles (media de edad de 86,51 años) y 46 no frágiles (media de edad de 84,21 años).	Enfermedad Cardiovascular	Los niveles de BNP (péptido natriurético tipo B) fueron significativamente más altos en los pacientes frágiles (p 0,016). Los niveles de miostatina fueron significativamente más altos en los pacientes frágiles (p 0,018).
Estudio prospectivo de 1848 participantes, 200 con diabetes (mediana de edad 75 años, 104 correspondían a mujeres) y 1648 sin diabetes (mediana de edad 76 años, 966 correspondían a mujeres).	Diabetes mellitus tipo 2	Encontraron que los niveles más altos de glucosa (95 a 115 mg/dL) en un promedio de 5 años de estudio en pacientes sin diabetes se asoció a un mayor riesgo de fragilidad. Glicemias más elevadas en pacientes diabéticos y no diabéticos se asociaron con un mayor riesgo de fragilidad, incluso en personas no diabéticas de 95 a 115 mg/dL en un promedio de 5 años de estudio, en pacientes sin diabetes.
Estudio prospectivo de 329 mujeres, cuyas edades se encontraban entre 70 a 79 años, de las cuales 77 presentaron fragilidad durante un seguimiento medio de 8,6 años.	Diabetes Mellitus	Las participantes con la categoría más alta de HbA1C (≥8%) comparada con la más baja (≤5,5%) tuvieron un riesgo 3 veces mayor de desarrollar fragilidad.

Estudio transversal de 144 mujeres, con una media de edad de 78,7 años, de las cuales 32 presentaban sarcopenia y 112 no presentaban sarcopenia.	Sarcopenia	Los niveles plasmáticos de ADMA (dimetilarginina asimétrica) fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres que presentaban sarcopenia (p 0,038) y se encontraban asociados a baja fuerza de agarre. Además, el significativo aumento de los niveles plasmáticos de ADMA se asoció a pérdida de músculo esquelético durante 2 años. Niveles de albúmina significativamente más bajos en el grupo que presentaba sarcopenia (p 0,015). Niveles de TNF-α significativamente más elevados en el grupo que presentaba sarcopenia (p 0,008).
Estudio observacional longitudinal prospectivo de 39 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata. 23 progresaron a fragilidad y 16 a no frágiles.	Cáncer	IL-6 más elevada en pacientes frágiles (p 0,038). TNF-α y CRP con valores más elevados en pacientes frágiles (p 0,07 y p 0,08) respectivamente.
Estudio prospectivo de 5106 pacientes con cáncer, mayores de 65 años de edad, de los cuales 2806 eran no frágiles y 2300 frágiles.	Cáncer	Relación neutrófilo/linfocito (NLR≥3) en fragilidad se encuentra con mayor frecuencia.

8. CONCLUSIONES

El proceso de envejecimiento es un fenómeno natural inherente al ciclo de la vida humana, que viene de la mano con un deterioro físico y mental que nos expone a padecer una multitud de enfermedades crónicas. A pesar de la innegable asociación entre el envejecimiento y el riesgo de enfermedades crónicas, aún hay muchos mecanismos y detalles por dilucidar. Además, cuando las enfermedades dan lugar a multimorbilidad en el envejecimiento, se dan las condiciones para fragilidad (ver Figura 1). El aumento en la esperanza de vida nos impone el desafío de envejecer mejor y saludablemente para minimizar la ocurrencia de las patologías revisadas aquí, y en ello los gobiernos, la ciencia y la sociedad en general debe poner sus esfuerzos para mejorar la calidad de vida de las presentes y futuras personas mayores.

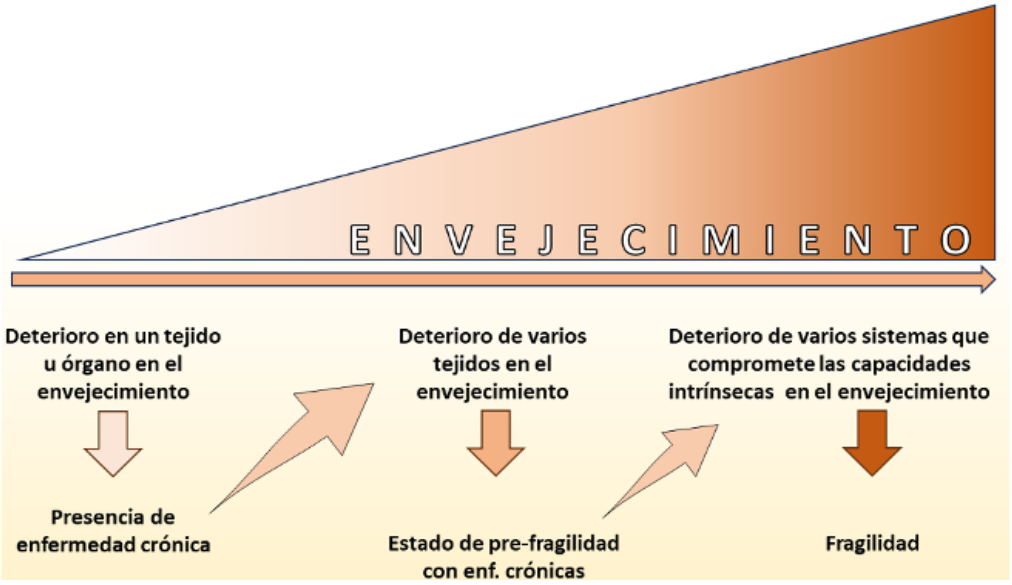

Figura 1.1. *Asociación del desarrollo de fragilidad con la presencia de enfermedades crónicas en el envejecimiento.*

REFERENCIAS

1. Kenyon CJ. The genetics of ageing. Nature. 2010;464(7288):504-12.

2. Thumala D, Kennedy BK, Calvo E, Gonzalez-Billault C, Zitko P, Lillo P, et al. Aging and Health Policies in Chile: New Agendas for Research. Health Systems & Reform. 2017;3(4):253-60.

3. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. Maturitas. 2020;139:6-11.

4. Fuentes P, Albala C. An update on aging and dementia in Chile. Dement Neuropsychol. 2014;8(4):317-22.

5. Villalobos Dintrans P. Aging and long-term care in Chile: challenges in the OECD context. Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e86-e.

6. Albala C, Lera L, Sanchez H, Angel B, Márquez C, Arroyo P, et al. Frequency of frailty and its association with cognitive status and survival in older Chileans. Clinical interventions in aging. 2017;12:995-1001.

7. García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, Alfaro A, Larrion JL, Castillo C, et al. A New Operational Definition of Frailty: The Frailty Trait Scale. Journal of the American Medical Directors Association. 2014;15(5):371.e7-.e13.

8. García-García FJ, Carnicero JA, Losa-Reyna J, Alfaro-Acha A, Castillo-Gallego C, Rosado-Artalejo C, et al. Frailty Trait Scale-Short Form: A Frailty Instrument for Clinical Practice. Journal of the American Medical Directors Association. 2020;21(9):1260-6. e2.

9. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited Review: Aging and the cardiovascular system. 2003;95(6):2591-7.

10. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nature reviews Cardiology. 2018;15(9):505-22.

CAPÍTULO 2

MECANISMOS MOLECULARES DEL ENVEJECIMIENTO.

Fabián Jaña[1,2], Roberto Bravo[2,3,4]

[1] Laboratorio de Fisiología Celular y Metabolismo, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Aysén, Coyhaique, Chile. [2]Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable (CIES), Chile. [3] Laboratorio de Obesidad y Metabolismo Energético en Geriatría y Adultos (OMEGA), Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile. [4] Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo abordaremos diversos temas relacionados con el envejecimiento algunos que veremos en profundidad por ejemplo son el decaimiento de la función tisular y celular, el acortamiento de los telómeros, y la pérdida de la homeostasis proteica.

El proceso de envejecimiento afecta a una gran cantidad de tejidos y células de nuestro organismo, con consecuencias en su funcionamiento y estructura. Los mecanismos moleculares y celulares que explican estos cambios, incluyen la senescencia celular, alteraciones en el metabolismo y en la homeostasis tisular.

Además en el envejecimiento existe una gran cantidad de modificaciones a nivel del ADN como lo son la metilación y las modificaciones de las histonas, estás tienen una estrecha relación con el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades asociadas con la edad. Otra característica asociada al envejecimiento es el acortamiento de los Telómeros, estos se acortan con cada división celular y con el aumento del estrés oxidativo, lo que se traduce en un aumento de la senescencia celular, inestabilidad cromosómica y disfunción mitocondrial, aumentando así el riesgo de enfermedades relacionadas al envejecimiento.

Otro aspecto asociado con el envejecimiento es la pérdida de la homeostasis proteica, que se asocia a una alteración en el plegamiento y degradación de las proteínas que compromete la función celular, lo que contribuye al envejecimiento y a enfermedades asociadas. Todo lo anterior conlleva a una disfunción mitocondrial y del retículo endoplásmico que produce un aumento del estrés oxidativo y la acumulación de proteínas mal plegadas.

En resumen, este capítulo proporciona una visión integral de cómo el envejecimiento afecta a los tejidos y células del organismo, así como de las modificaciones epigenéticas asociadas a este proceso. Se destaca la importancia de comprender estos mecanismos que contribuyen al deterioro de la salud con la edad, para desarrollar estrategias que promuevan un envejecimiento saludable y prevengan enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

2. DECAIMIENTO DE LA FUNCIÓN TISULAR Y CELULAR

El envejecimiento es un proceso que altera el funcionamiento de los tejidos y las células que los componen. Las células son las unidades vivas fundamentales de todos los organismos, y los tejidos se forman por la asociación de células o por los productos que ellas secretan. El envejecimiento afecta a múltiples funciones celulares, lo que se traduce en cambios en la estructura y la actividad de los tejidos.

Existen diversos mecanismos moleculares y celulares que explican cómo el envejecimiento deteriora el funcionamiento de las células, y estos tienen diferentes efectos en la salud. En este capítulo revisaremos las principales características del envejecimiento celular, y cómo este influye en las propiedades de los tejidos.

En general, el envejecimiento tiene consecuencias profundas en el funcionamiento de los tejidos y las células. Los cambios en el funcionamiento de algunos tejidos pueden provocar una disminución de su estabilidad, aumentando la probabilidad de enfermarse. Aún no se entienden completamente los fenómenos moleculares y celulares responsables de los cambios en el funcionamiento de los tejidos dependientes de la edad y su impacto en la longevidad del organismo; sin embargo, se pueden describir algunos fenómenos comunes a todos los tejidos que envejecen.

Algunas de las consecuencias más características del envejecimiento son la senescencia celular, los cambios en el metabolismo celular, las alteraciones en el funcionamiento de los organelos celulares y las perturbaciones en la homeostasis de los tejidos. Es muy importante conocer y

entender estas consecuencias para desarrollar estrategias que promuevan un envejecimiento saludable y prevengan las enfermedades relacionadas con la edad.

La senescencia celular es un estado de detención permanente del ciclo celular. Esta puede ser provocada por varios factores de estrés, incluido el daño al ADN (estrés genotóxico), y puede tener efectos profundos en el funcionamiento de las células y en procesos como el desarrollo de cáncer y otras enfermedades. Las células senescentes pueden secretar moléculas inflamatorias, quimiocinas y proteasas, que en su conjunto se conocen como el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, del inglés senescence-associated secretory phenotype), que puede alterar el funcionamiento y la estructura de los tejidos. La secreción crónica de estos componentes por las células senescentes puede contribuir al envejecimiento de los tejidos y a las enfermedades relacionadas con la edad.

El envejecimiento también provoca cambios en el metabolismo celular. La composición bioquímica de las células cambia con la edad, lo que puede afectar a las actividades celulares en general.

Los tejidos del también cambian con el paso del tiempo. El envejecimiento afecta de diferentes maneras a cómo están hechos y cómo funcionan los tejidos. Por ejemplo, los tejidos pierden elasticidad y se vuelven más rígidos al envejecer. Esto se debe a que las fibras que dan forma y sostén a los tejidos se dañan o se pegan entre sí, debido a la degradación de las fibras de elastina (que dan elasticidad al tejido, como su nombre sugiere) y al entrecruzamiento de las fibras de colágeno que los componen (volviéndolas más rígidas). Los tejidos que más sufren estos cambios son los que unen los huesos y las articulaciones, como los tendones, los ligamentos y el cartílago. Estos cambios hacen que las personas se muevan con menos soltura, tengan dolor o inflamación en las articulaciones y se lastimen más fácilmente con actividades como el deporte o el trabajo. Por esto, algunas lesiones comunes por el envejecimiento de los tejidos son los desgarros de tendones y la degeneración articular.

El desorden y disminución de las fibras de colágeno pueden resultar en tejidos debilitados que son más propensos al daño y al fallo. Por ejemplo, en el sistema cardiovascular, el envejecimiento puede provocar un endurecimiento arterial y una disminución en la capacidad de adaptación a la deformación, que pueden contribuir a la hipertensión y a otras enfermedades cardiovasculares. Además, el envejecimiento puede afectar a las propiedades viscoelásticas de los tejidos. La viscoelasticidad se refiere al comportamiento dependiente del tiempo de los materiales, y es una característica importante de muchos tejidos biológicos. Con el envejecimiento, las alteraciones viscoelásticas de los tejidos, cambian su capacidad para absorber y disipar energía mecánica. Estos cambios pueden afectar a la capacidad de los tejidos para resistir tensiones y deformaciones mecánicas, lo que conduce a una reducción de la resistencia tisular y un aumento de la vulnerabilidad al daño.

Es importante considerar que las consecuencias del envejecimiento en las propiedades de los tejidos pueden variar según el tipo y la ubicación específica de los tejidos en el cuerpo. Además, la variabilidad individual y el estilo de vida también pueden influir en la magnitud de los cambios relacionados con la edad. Entender e investigar las consecuencias del envejecimiento en las propiedades de los tejidos humanos es crucial para desarrollar estrategias que promuevan un envejecimiento saludable, prevengan las lesiones relacionadas con la edad y diseñen intervenciones para la reparación y regeneración de los tejidos.

3. MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS ASOCIADAS A LA EDAD

Las modificaciones epigenéticas son cambios químicos dentro de nuestras células que afectan a la actividad de los genes, pero no a la secuencia del ADN. Estos cambios pueden ser heredados o inducidos por el ambiente, y pueden regular la expresión de los genes en diferentes células y tejidos. Las modificaciones epigenéticas más comunes son la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas, que son proteínas que se asocian al ADN y ayudan a organizar el material genético dentro del núcleo celular. En cambio, las modificaciones genéticas son alteraciones a la secuencia del ADN, ya sea por mutaciones, inserciones, deleciones o recombinaciones. Estos cambios pueden afectar a la estructura o la función de los genes, y pueden causar enfermedades genéticas o variabilidad genética. Las modificaciones genéticas pueden ocurrir de forma natural o ser inducidas por agentes externos, como radiación, virus o ingeniería genética.

La principal diferencia entre las modificaciones epigenéticas y las modificaciones genéticas es que las primeras no cambian el código genético, sino que lo regulan, mientras que las segundas sí cambian el código genético y pueden tener efectos más permanentes y drásticos. Las modificaciones epigenéticas son más dinámicas y reversibles que las modificaciones genéticas, y pueden responder a cambios ambientales o fisiológicos. Las modificaciones epigenéticas y las modificaciones genéticas pueden interactuar entre sí e influir en el fenotipo de un organismo.

El envejecimiento implica cambios en el ADN y modificaciones epigenéticas y están relacionados con las enfermedades de la edad. Son varios los tipos de modificaciones epigenéticas relacionadas a la edad de los seres humanos.

La metilación del ADN es un cambio epigenético frecuente que consiste en añadir un grupo metilo al ADN (Figura 1A). Normalmente, esto ocurre en las bases nitrogenadas llamadas citosinas. Se han observado cambios relacionados con la edad en los patrones de metilación del ADN y están vinculados al proceso de envejecimiento. Estos cambios pueden ocurrir en puntos específicos del genoma llamados sitios CpG, y se suelen llamar “relojes epigenéticos” o “envejecimiento epigenético”. Los investigadores han desarrollado relojes epigenéticos basados en los patrones de metilación del ADN, que se pueden usar para estimar la edad biológica de una persona.

El envejecimiento también afecta a la regulación de los genes mediante las modificaciones de las histonas. Las histonas son unas proteínas que se unen al ADN y le dan forma. Estas proteínas pueden sufrir cambios químicos que pueden activar o reprimir los genes. Por ejemplo, las histonas pueden tener grupos metilo o acetilo que cambian su interacción con el ADN. Estos cambios se llaman modificaciones de las histonas y pueden variar con la edad. Las modificaciones de las histonas pueden influir en la estructura y la accesibilidad de la cromatina, que es el conjunto de ADN e histonas. Esto puede afectar a los patrones de expresión de los genes y a la función celular. Las modificaciones de las histonas también pueden estar implicadas en varios procesos biológicos, como el desarrollo, la diferenciación, la reparación del ADN y la respuesta al estrés. Además, las modificaciones de las histonas pueden alterarse por factores ambientales, como la dieta, el ejercicio, el tabaco o el alcohol, que pueden tener efectos sobre el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad.

Los microARNs (miARNs) son unas moléculas de ARN muy pequeñas que forman parte de nuestro material genético, pero que no se usan para fabricar proteínas, sino para controlar la actividad de otros genes. Los genes son como instrucciones que se guardan en el ADN y que se copian en el ARN mensajero (ARNm) para luego convertirse en proteínas, que son las que realizan las funciones vitales de

las células. Los miARN se encargan de regular este proceso, pegándose a las copias de ARN y evitando que se transformen en proteínas o degradándolas. De esta manera, los miARNs pueden aumentar o disminuir la cantidad de proteínas que se producen (Figura 1B).

Los miARNs pueden venir de dos fuentes diferentes: los que se generan a partir de nuestro propio genoma, llamados miARNs endógenos, y los que obtenemos de lo que comemos o de los microorganismos que nos infectan, llamados miARNs exógenos. Ambos tipos de miARNs pueden influir en nuestra salud, ya que afectan a muchos procesos biológicos y a muchas enfermedades.

Los miARNs pueden cambiar con la edad, lo que puede tener consecuencias positivas o negativas. Por un lado, los miARNs pueden ayudar a las células a protegerse del estrés, de la inflamación y de los daños en el ADN, que son factores que hacen que envejezcamos más rápido. Por otro lado, los miARNs pueden favorecer el desarrollo de enfermedades como el cáncer, la diabetes, el alzhéimer y el parkinson, al alterar la actividad de genes importantes para el funcionamiento celular.

Los miARNs son, por tanto, moléculas muy importantes para nuestra biología, que regulan la expresión de nuestros genes y que pueden tener efectos beneficiosos o perjudiciales sobre nuestro organismo. Su estudio puede ayudarnos a comprender mejor los mecanismos del envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, así como a desarrollar posibles tratamientos basados en su manipulación.

Los cambios epigenéticos pueden afectar al envejecimiento y a las enfermedades que tienen que ver con la edad. Pueden cambiar la forma en que los genes funcionan y cómo actúan las células, y contribuir al desarrollo de enfermedades que aparecen cuando envejecemos. Entender el impacto de la epigenética es muy importante para descubrir los mecanismos moleculares del envejecimiento y para crear estrategias que nos ayuden a envejecer de forma saludable y a evitar las enfermedades que tienen que ver con la edad.

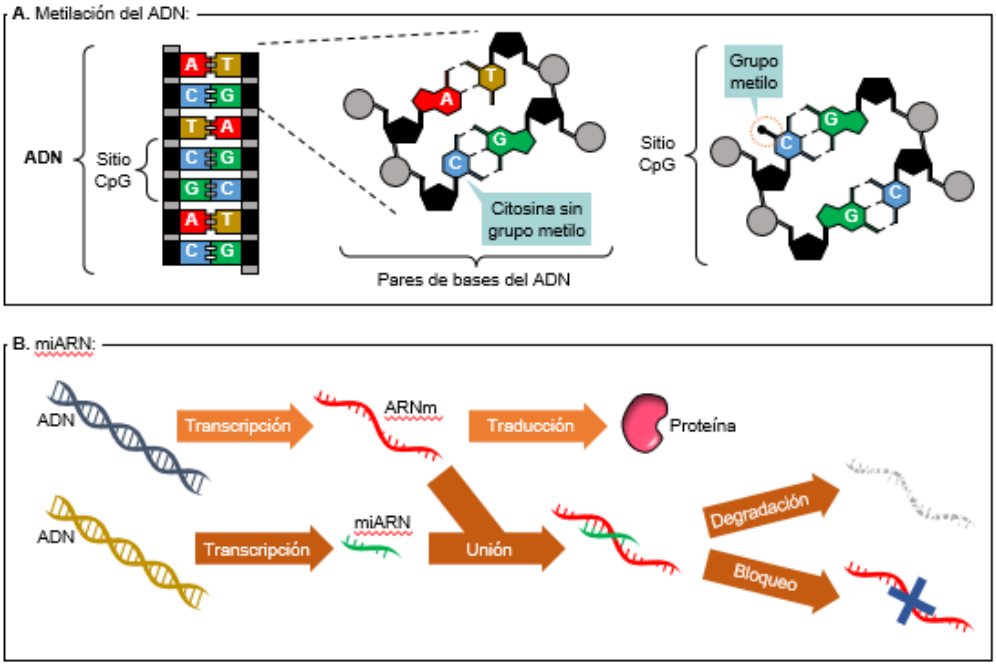

Figura 2.1. *Mecanismos de metilación del ADN (A) y de regulación génica mediada por miARNsN (B).*

4. ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

Los telómeros son secuencias repetitivas de ADN que se encuentran en los extremos de los cromosomas, donde protegen la integridad del genoma. Los telómeros se acortan con cada división celular debido a los problemas de replicación terminal y el estrés oxidativo, entre otros factores. El impacto del acortamiento de los telómeros en el envejecimiento y sus enfermedades asociadas es muy significativo. Una de las consecuencias del acortamiento es la senescencia celular, una detención irreversible de la proliferación celular. A medida que los telómeros se acortan, alcanzan una cierta longitud que desencadena una respuesta al daño del ADN y activa la vía de p53, lo que conduce a la senescencia celular. Esto puede provocar problemas en tejidos y enfermedades relacionadas con la edad.

El acortamiento de los telómeros también puede causar inestabilidad cromosómica. Cuando los telómeros se vuelven muy cortos, no pueden proteger más los extremos de los cromosomas. Esto conduce a anomalías genómicas como fusiones y reordenamientos cromosómicos. La inestabilidad cromosómica puede causar cáncer y otras enfermedades.

La homeostasis celular también es afectada por el acortamiento de los telómeros. Los telómeros cortos pueden mermar la capacidad de las células madres para la regeneración y el mantenimiento del tejido. Este fenómeno puede hacer que los tejidos dejen de renovarse y aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

Además, el acortamiento de los telómeros afecta al funcionamiento de las mitocondrias, que son importantes para el metabolismo de la energía celular y cuyos problemas pueden aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Cuando este acortamiento conduce a la activación de p53, pueden dañar la función mitocondrial y acelerar el deterioro funcional de los tejidos. De hecho, el acortamiento de los telómeros se ha relacionado con diversas enfermedades asociadas al envejecimiento, como las enfermedades hepáticas crónicas. Además, se ha demostrado que los telómeros más cortos aumentan el riesgo de mortalidad por enfermedades cardíacas e infecciosas que aparecen con la edad.

5. ACUMULACIÓN DE CÉLULAS SENESCENTES

La acumulación de células senescentes en el envejecimiento humano tiene muchos efectos que causan daño a los tejidos y enfermedades relacionadas con la edad. Además de los efectos celulares del SASP, la acumulación de células envejecidas es un obstáculo para reparar y regenerar los tejidos. Las células senescentes pueden interferir con el funcionamiento de las células madre que residen en los tejidos y que son responsables de mantener y reparar los tejidos. Las células senescentes presentes en los tejidos pueden bloquear el potencial regenerativo de las células madre y causar una disminución de los procesos para restaurarlos y mantenerlos.

Además, la acumulación de células senescentes está relacionada con la aparición de enfermedades como el cáncer. Estas células pueden desencadenar la transformación cancerosa al liberar sustancias que estimulan el crecimiento celular, la formación de nuevos vasos sanguíneos y la invasión tisular. La presencia constante de células senescentes en el cuerpo puede crear un entorno que favorece y contribuye a iniciar y avanzar procesos cancerosos.

El sistema inmunológico es muy importante para eliminar las células senescentes. Pero, a medida que envejecemos, este se vuelve menos eficiente, lo que conduce a que estas células se acumulen. Esto ocurre por cambios en la función inmune, como la inmunosenescencia y la inflamación crónica. La acumulación de

células envejecidas empeora la inflamación, lo que conduce a la ruptura de los tejidos y las enfermedades relacionadas con la edad.

En resumen, la acumulación de células senescentes durante el envejecimiento humano tiene graves efectos sobre la integridad de tejidos, la debilitación de la reparación tisular y las enfermedades relacionadas con la edad. La liberación de moléculas que causan inflamación por parte de las células senescentes, el daño de las células madre dentro de los tejidos y la creación de un ambiente favorable para los tumores son todos factores que contribuyen a los efectos negativos de la acumulación de células envejecidas. Encontrar formas de eliminar las células senescentes y comprender sus mecanismos de acumulación podría favorecer un envejecimiento saludable y reducir las enfermedades relacionadas con la edad.

6. DAÑO AL ADN

El daño al ADN es algo común en las células humanas y puede tener consecuencias importantes para el envejecimiento. Entre estas están la inestabilidad genética, la senescencia celular y un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

La inestabilidad genética es un fenómeno que se observa cuando, debido al daño al ADN, se provocan errores en la copia y la reparación del ADN, lo que resulta en mutaciones genéticas y anomalías cromosómicas. Estas alteraciones genómicas pueden acumularse con el tiempo y contribuir al deterioro progresivo de la función celular y la integridad tisular asociados con el envejecimiento.

Además, el daño al ADN puede aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. El daño persistente al ADN y la inestabilidad genética resultante pueden conducir al desarrollo de cáncer. Mutaciones en genes clave involucrados en la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la supresión de tumores pueden surgir del daño al ADN, promoviendo el crecimiento celular descontrolado y la formación de tumores. Asimismo, el daño al ADN puede contribuir a la patogénesis de otras enfermedades relacionadas con la edad, como los trastornos neurodegenerativos y las enfermedades cardiovasculares.

Las consecuencias del daño al ADN en el envejecimiento humano no se limitan a las células o tejidos afectados. El daño al ADN también puede afectar a procesos sistémicos, como la función inmune y la inflamación. El daño al ADN puede activar respuestas inmunes y desencadenar una inflamación crónica de bajo grado, que es una característica distintiva del envejecimiento. Esta inflamación crónica agrava el deterioro de los tejidos y las enfermedades relacionadas con la edad.

En conclusión, el daño al ADN en el envejecimiento humano tiene consecuencias importantes, como la inestabilidad genética, la senescencia celular, un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad y efectos sistémicos sobre la función inmune y la inflamación. Se deben estudiar las causas y las consecuencias del daño al ADN para desarrollar estrategias para prevenir o reparar el daño al ADN, y de esta manera promover un envejecimiento saludable y prevenir enfermedades relacionadas con la edad.

7. PÉRDIDA DE LA HOMEOSTASIS PROTEICA

El daño asociado al envejecimiento no está restringido sólo al ADN, sino que afecta a todo tipo de macromoléculas, como proteínas. Las proteínas están formadas por una cadena lineal de aminoácidos; sin embargo, esta cadena no permanece en forma lineal, sino que se pliega tridimensionalmente, lo que lleva a la adquisición de la forma funcional de las proteínas. Ya plegadas, las proteínas cumplen múltiples funciones vitales, como enzimáticas, estructurales, motoras, de transporte, almacenamiento y señalización, entre otras. Así, la mantención de la

estructura proteica es fundamental para el funcionamiento del organismo.

Para lograr su estructura tridimensional, las proteínas son asistidas por una maquinaria de plegamiento, consistente, entre otros componentes, en proteínas chaperonas que se unen a las proteínas que están en proceso de plegamiento, evitando que se agreguen. La agregación proteica ocurre cuando una proteína que no está completamente plegada o que está mal plegada se une a otra proteína de manera inespecífica. Cuando ello ocurre, ambas proteínas ven imposibilitada la capacidad de cumplir su función. Los agregados proteicos se forman por la unión inespecífica de múltiples proteínas, formando un cúmulo. En condiciones normales, las proteínas mal plegadas son destruidas por la maquinaria degradativa celular, como el proteasoma, que es un complejo multiproteico con actividades enzimáticas que cortan las proteínas en fragmentos más pequeños para posteriormente reciclar los aminoácidos que los componen.

Adicionalmente, existe un mecanismo degradativo celular a gran escala, denominado macroautofagia (conocido más comúnmente como “autofagia” a secas). Este consiste en que grandes porciones de citoplasma son englobadas dentro de una vesícula intracelular, denominada autofagosoma, la cual posteriormente se fusiona con lisosomas con actividad proteolítica, los cuales degradan el contenido al interior de la vesícula. Mediante este mecanismo, grandes cantidades de proteínas pueden ser degradadas a la vez. A su vez, la autofagia cumple un rol metabólico, ya que genera aminoácidos, los cuales pueden ser metabolizados para generar nuevas estructuras de la célula, o bien, como combustible para producir trifosfato de adenosina (ATP, del inglés adenosine triphosphate). El ATP es una molécula altamente energética, que proporciona la energía necesaria para alimentar múltiples procesos celulares.

Ante condiciones de estrés que afecten el plegamiento proteico, la célula posee mecanismos de detección de las proteínas mal plegadas, mediado por las chaperonas. De este modo, se inicia una cascada de señalización que induce una “respuesta a proteínas no plegadas” (UPR, del inglés unfolded protein response), que consiste en la inducción de la expresión de genes que codifican proteínas de la maquinaria de plegamiento y degradación proteica, además de la autofagia.

El daño oxidativo conduce a la oxidación de las proteínas, ruptura de su cadena o entrecruzamiento entre dos o más proteínas, alterando el plegamiento de éstas, llevando así a la pérdida o alteración de su función. Por otro lado, la oxidación del ADN y ARN que codifican proteínas lleva a la introducción de mutaciones, las cuales también pueden generar cambios en la estructura normal de las proteínas. Las proteínas así alteradas son susceptibles a agregación. Adicionalmente, si hay acumulación de proteínas mal plegadas, éstas pueden saturar las maquinarias de plegamiento y degradación, resultando ello en un plegamiento defectuoso de otras proteínas.

Durante el curso del envejecimiento hay una disminución en los mecanismos de plegamiento, degradación y la UPR que los regula. Es más, se ha propuesto que esta pérdida de la homeostasis proteica (también llamada proteostasis) es uno de los pilares del envejecimiento. De hecho, la acumulación de agregados proteicos es común en múltiples patologías asociadas a la edad, como enfermedades neurodegenerativas. De este modo, el daño no afecta únicamente a sus moléculas blanco, sino que, cuando es generalizado, compromete toda la función celular.

8. DISFUNCIÓN DE ORGANELOS

Dado que la función proteica es fundamental para distintas estructuras celulares, la pérdida de la proteostasis está asociada a la disfunción de organelos, como las mitocondrias, lisosomas y retículo endoplásmico (RE). En condiciones basales, es normal que ocurra daño en los organelos, especialmente por la generación constante de radicales libres. Estos radicales libres, en condiciones de homeostasis están balanceados por mecanismos antioxidantes que los mantienen en niveles tolerables para la célula; además, las células cuentan con mecanismos de control de calidad de organelos, como la autofagia, que remueve las estructuras dañadas evitando así la mantención de componentes disfuncionales.

En el caso de las mitocondrias, este control de calidad es clave para evitar un exceso de radicales libres, denominado estrés oxidativo. La actividad bioenergética mitocondrial está sustentada por la oxidación de metabolitos para la generación eficiente de ATP. Debido a esta función, las mitocondrias cumplen un papel central para el funcionamiento celular. Sin embargo, las reacciones oxidativas que ocurren en las mitocondrias generan ciertas cantidades de radicales libres, denominados especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species). Ello, sumado a una cantidad relativamente baja de agentes antioxidantes en las mitocondrias, las vuelve especialmente vulnerables al daño oxidativo.

Con el envejecimiento, ocurre una disminución en la autofagia a nivel de organismo, producto de los cambios epigenéticos que ocurren, entre otros factores. Debido a ello, ocurre una disminución en la remoción de mitocondrias dañadas, lo que conduce a la acumulación de éstas. Así, las mitocondrias dañadas son menos eficientes en la generación de ATP y aumentan su producción de radicales libres. Esta condición se denomina disfunción mitocondrial, la cual es una de las características típicas del envejecimiento. Además, este incremento en mitocondrias disfuncionales conduce a estrés oxidativo, lo cual acentúa el daño a las estructuras celulares, favoreciendo así la inestabilidad genómica y la propagación del daño a proteínas y otros organelos.

Uno de los organelos que es especialmente sensible al estrés oxidativo es el RE. Este se especializa en la síntesis, plegamiento y destinación de proteínas de secreción de las que forman parte de las estructuras de la membrana plasmática y de otros organelos. Para ello, el RE cuenta con una rica maquinaria de plegamiento, basada en chaperonas y un ambiente oxidante para la generación de enlaces covalentes en las cadenas de aminoácidos de las proteínas, la cual es necesaria para mantener la estructura de éstas. De este modo, alteraciones en el estado de oxidorreducción celular impiden el correcto plegamiento de proteínas al interior del RE. Ello implica, como ya se ha mencionado, la inducción de la UPR. Sin embargo, tal como ocurre con la autofagia, la UPR con el envejecimiento también se ve disminuida, comprometiendo así la capacidad de adaptación del RE. Sin la UPR, la maquinaria de plegamiento del RE simplemente no puede ajustarse a su carga de trabajo.

9. TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES ALTERADA

El daño molecular, producto de la generación de ROS mitocondriales, la pérdida de la proteostasis y acumulación de estructuras disfuncionales por la disminución de la autofagia, conduce a la activación de cascadas de señalización de estrés celular. Estas cascadas típicamente confluyen en la activación del factor de transcripción Factor Nuclear kappa B (NFκB, del inglés Nuclear Factor kappa B), que actúa en el núcleo celular promoviendo la expresión de genes de “alarma”. Esta señalización forma parte de la senescencia celular, por lo que está asociada a la producción y secreción de citoquinas pro-inflamatorias.

Durante el envejecimiento, y producto de la acumulación de citoquinas pro-inflamatorias en el medio extracelular, se activan receptores de membrana plasmática tanto en forma autocrina como paracrina, los cuales conducen ulteriormente a la activación de NFκB. De este modo, las señales de alarma intracelulares no sólo se perpetúan, sino que se propagan a las células cercanas. Más aún, la señalización de NFκB también lleva a un incremento en la producción de ROS, potenciando aún más el fenómeno.

La señalización de estrés celular es fundamental en el desarrollo de patologías asociadas al envejecimiento, pues alteran la función normal de las células. La acción de la citoquina pro-inflamatoria Interleuquina 6 (IL-6), por ejemplo, conduce a resistencia a la insulina en el hígado, porque su vía de señalización inhibe la señalización río abajo del Receptor de Insulina. Igualmente, IL-6 favorece la pérdida de masa muscular, pues inhibe la vía de señalización río abajo de los receptores de insulina y del Factor de crecimiento parecido a la Insulina 1 (IGF-1, del inglés Insulin-like growth factor 1), la cual tiene un efecto anabólico a nivel del músculo esquelético. También, la misma activación de NFκB activa la vía de señalización de degradación proteica, contribuyendo aún más a la pérdida de masa muscular. En el cerebro, IL-6 participa en la neuroinflamación, la cual está asociada a la muerte neuronal, alteraciones en las sinapsis y pérdida de la plasticidad neuronal.

La secreción de citoquinas pro-inflamatorias y las señales de daño emitidas por las células envejecidas induce la activación de células del sistema inmune, específicamente macrófagos, que adquieren un fenotipo pro-inflamatorio, denominado “M1”. Ello lleva a la sobreexpresión de la enzima CD38, la cual degrada la nicotinamida adenina dinucleótido oxidado (NAD^+) a nicotinamida adenina mononucleótido (NAM). Ello provoca una disminución sistémica de NAD^+ típica de la edad. NAD^+ es un sustrato esencial para una familia de enzimas denominadas sirtuinas, las cuales utilizan el NAD^+ para remover un grupo acetilo de las proteínas acetiladas. La acetilación es una modificación covalente que regula la función de las proteínas, la cual es antagonizada por la desacetilación llevada a cabo por las sirtuinas. En el caso de sirtuina 1 (SIRT1), ésta juega un papel fundamental en la activación de vías de señalización asociadas a la adaptación al estrés, y así, a la longevidad. Así, la disminución generalizada del NAD^+ con la edad conduce a una menor actividad de esta enzima, limitando los mecanismos de restitución de la homeostasis. Por ejemplo, SIRT1 es una activadora de la autofagia, la cual, como ya se mencionó, es un control de calidad fundamental para la mantención de la función celular. Asimismo, SIRT1 también promueve la biogénesis mitocondrial, y, por tanto, la disminución del NAD^+ provoca un menor recambio de este organelo, así como una depresión generalizada de la bioenergética celular.

Así como la inflamación antagoniza las vías de crecimiento muscular, otro cambio que se da con la edad es la disminución de los factores de crecimiento circulantes, como IGF-1. Estos actúan principalmente a través de la vía de señalización de la proteína Akt, activando no solamente vías anabólicas, sino también de proliferación celular. Su disminución, así, lleva a un menor número de células madre en los tejidos, limitando la regeneración.

Por otro lado, también hay una disminución de las microproteínas mitocondriales circulantes. Las mitocondrias poseen un genoma propio (mtDNA, del inglés mitochondrial DNA), que codifica principalmente proteínas de los complejos respiratorios mitocondriales. Además de ellos, en el mtDNA también están codificados péptidos pequeños (entre 9 y 40 aminoácidos) que no sólo tienen efectos intracelulares, sino que también son secretados, mostrando efectos paracrinos y endocrinos citoprotectores. Su disminución, por supuesto, está asociada a los efectos deletéreos del envejecimiento.

10. DESREGULACIÓN METABÓLICA

En términos de metabolismo, a nivel de organismo completo se ha comprobado que con la edad ocurre una depresión generalizada de la tasa de gasto energético, asociado a una menor oxidación de sustratos energéticos. Esto se debería a una menor actividad mitocondrial, la cual, como se ha mencionado, se vuelve disfuncional con la edad.

Las mitocondrias metabolizan sustratos derivados tanto de carbohidratos como de grasas. Para ello, los intermediarios metabólicos pasan por una primera etapa en que son oxidados, para la producción de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH). Posteriormente, el NADH es oxidado a NAD^+, lo cual alimenta la cadena de transporte de electrones mitocondrial, posteriormente reduciendo el oxígeno molecular (O_2) formando agua (H_2O). Es la fuerza motriz generada por este proceso, denominado respiración celular, la cual provee de energía suficiente para la síntesis de ATP. Dado que los niveles de NAD^+ son limitados, es importante la acción de la respiración celular, que restituye los niveles de NAD^+ a partir de NADH. Al ocurrir una disminución en ésta, se acumula el NADH intracelular, en desmedro de los niveles de NAD^+. A falta de este mecanismo, la célula recurre a la glicólisis en el citosol como fuente de ATP, generando piruvato a partir de glucosa (Figura 2A). Luego, el piruvato es reducido a lactato en el mismo citosol, proceso capaz de reponer los niveles de NAD^+ independientemente de la acción mitocondrial (Figura 2B). Después, el lactato es secretado e ingresado a otros tipos celulares capaces de transformar el lactato en glucosa, la cual devuelven a las células glicolíticas para su utilización, sustentando así su metabolismo. Este proceso ocurre normalmente entre el músculo esquelético y el hígado, o, en condiciones patológicas, entre células cancerígenas. Así, con el envejecimiento y la disminución de la función mitocondrial, las células se vuelven más glicolíticas.

De los excedentes de estos macronutrientes que no son utilizados para la producción de energía, el almacenamiento de carbohidratos es limitado, ocurriendo principalmente en el hígado y músculo esquelético en forma de glucógeno. En cambio, la acumulación de grasas es prácticamente ilimitada en el tejido adiposo. Así, los metabolitos derivados de los carbohidratos son transformados en grasa (triglicéridos, específicamente) para su almacenamiento. Dada la disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial, encargada del catabolismo de las grasas, éstas se acumulan en los tejidos, tanto en las células parenquimáticas (como los hepatocitos) así como en adipocitos asociados a tejidos. Ello es responsable del cambio en la composición corporal asociada al envejecimiento, en la cual el tejido adiposo se infiltra en los órganos (denominado “tejido adiposo visceral”).

Dada la producción insuficiente de ATP celular, aumentan los niveles de su precursor, difosfato de adenosina (ADP, del inglés adenosine diphosphate), el cual requiere ser fosforilado para la generación de ATP (Figura 2C). Como medida extraordinaria para la producción de ATP, la enzima Adenilato quinasa utiliza una molécula de ADP para fosforilar a otra molécula de ADP, lo cual produce una molécula ATP; y el ADP que dona su grupo fosfato se transforma en monofosfato de adenosina (AMP, del inglés adenosine monophosphate) (Figura 2D). Esto lleva a un incremento del AMP y así también aumenta la razón AMP/ATP, lo cual estimula la actividad de la Quinasa activada por AMP (AMPK, del inglés AMP-activated kinase). En condiciones fisiológicas, AMPK induce la biogénesis mitocondrial, de modo de incrementar la generación eficiente de ATP. Interesantemente, el ayuno y la restricción calórica estimulan la actividad de AMPK producto de la cantidad limitada de nutrientes, lo cual favorece la génesis de nuevas mitocondrias, manteniendo así una cantidad “saludable” de mitocondrias. Este mecanismo de preservación de la función mitocondrial sería

la base molecular de por qué la restricción calórica favorece la longevidad y la prolongación de la vida saludable en las distintas especies. Sin embargo, durante el envejecimiento fisiológico, la capacidad de activación de AMPK va decayendo, concomitantemente con un empeoramiento de la calidad de la red mitocondrial. Por otro lado, AMPK también es un inductor de la autofagia, por lo que una menor actividad de AMPK también explica la disminución en la autofagia como fuente de nutrientes para la supervivencia celular.

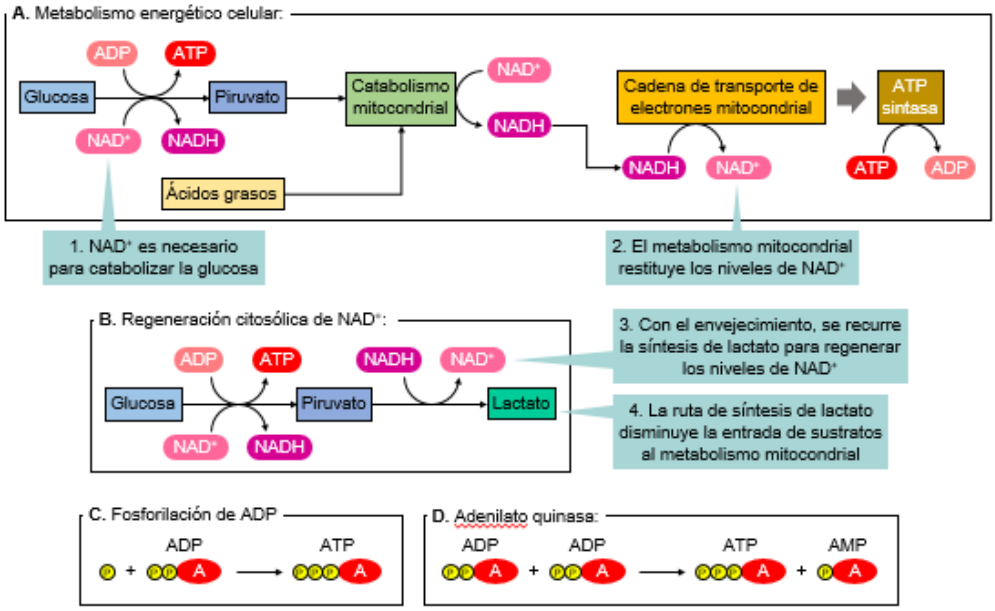

***Figura 2.2**. Desregulación metabólica asociada al envejecimiento.*

11. CONCLUSIONES

En síntesis, el envejecimiento trae consigo un desbalance generalizado de las funciones celulares, como alteraciones a niveles (epi)genómico, metabólico, subcelular y de señalización. Importantemente, estos cambios no son independientes entre sí, sino que están estrechamente conectados. Así, las alteraciones en el genoma y epigenoma están asociadas al desarrollo de senescencia, disminución de la autofagia y señalización pro-inflamatoria. Igualmente, alteraciones en la señalización y metabolismo derivan directamente del desarrollo de senescencia y el deficiente recambio de organelos.

Una característica común a estos procesos es la acumulación de estructuras dañadas al interior de las células, lo cual compromete su función normal. Del mismo modo, células disfuncionales se acumulan en los tejidos, afectando no solamente a los órganos en sí, sino también cómo éstos se comunican entre ellos. Importantemente, las señales producidas por las células producto del envejecimiento son a su vez pro-envejecimiento, las cuales, al actuar de manera autocrina potencian y sustentan el desarrollo de procesos patológicos, y al actuar de manera para/endocrina propagan el daño a otras células y tejidos.

Otro punto interesante de las alteraciones celulares que ocurren con la edad es que apoyan la idea de que el envejecimiento

a nivel de organismo no ocurre por simple azar. El hecho de que la senescencia replicativa esté determinada por el acortamiento de los telómeros indica que el largo de éstos actúa como una especie de límite a la regeneración de los tejidos, y así, un tope a del periodo de juventud del organismo. Por otro lado, el reloj epigenético implica que el proceso de envejecimiento está de cierta forma biológicamente determinado, pues comprende una maquinaria específica que regula un programa de cambios generalizados en la expresión génica, y que son comunes a distintos organismos dentro de una misma especie. De esta noción se desprende el hecho de que las demás alteraciones celulares que se observan con la edad no sean la causa del envejecimiento, sino más bien un mecanismo por el cual éste ocurre. Así también, la teoría de un envejecimiento programado abre la posibilidad de que éste pueda ser intervenido no solamente en su desarrollo, sino en su génesis propiamente tal, lo que permitiría maximizar aún más la expectativa de vida del ser humano, y, más importantemente, nuestro periodo de vida saludable.

REFERENCIAS

1. Rebehn, L. et al. The weakness of senescent dermal fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. 120, e2301880120 (2023).

2. Harley, C. B., Futcher, A. B. & Greider, C. W. Telomeres Shorten During Ageing of Human Fibroblasts. Nature (1990) doi:10.1038/345458a0.

3. Mahmud, M. A. P. et al. Telomere Length in Patients With Alcohol-Associated Liver Disease: A Brief Report. J. Investig. Med. (2022) doi:10.1136/jim-2021-002213.

4. Wei, W. & Ji, S. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity. J. Cell. Physiol. 233, 9121–9135 (2018).

5. Zhao, Y., Simon, M., Seluanov, A. & Gorbunova, V. DNA damage and repair in age-related inflammation. Nat. Rev. Immunol. 23, 75–89 (2023).

6. Díaz-Villanueva, J. F., Díaz-Molina, R. & García-González, V. Protein Folding and Mechanisms of Proteostasis. Int. J. Mol. Sci. 16, 17193–17230 (2015).

7. Kowalczyk, P. et al. Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. Int. J. Mol. Sci. 22, 13384 (2021).

8. Songkiatisak, P., Rahman, S. M. T., Aqdas, M. & Sung, M.-H. NF-κB, a culprit of both inflamm-ageing and declining immunity? Immun. Ageing A 19, 20 (2022).

9. Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A. & Verdin, E. NAD+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 22, 119–141 (2021).

10. Ravera, S. et al. Discrete Changes in Glucose Metabolism Define Aging. Sci. Rep. 9, 10347 (2019).

CAPÍTULO 3

BIOMARCADORES MOLECULARES DEL ENVEJECIMIENTO: DESCIFRANDO EL RELOJ BIOLÓGICO

Yolanda Espinosa-Parrilla[1,2], Daniela Zapata-Contreras[1,2] y Marcelo Alarcón[2,3,4]

[1]Escuela de Medicina y Centro Asistencial Docente e Investigación (CADI-UMAG), Universidad de Magallanes. [2]Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable (CIES), Chile. [3]Centro de Investigación en Trombosis y Envejecimiento Saludable (CITES). [4]Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Tecnología Médica, Departamento de Bioquímica e Inmunohematología, Universidad de Talca.

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento, una expresión multifacética de la biología humana, ha intrigado y desafiado a la ciencia desde tiempos inmemoriales. A medida que avanzamos en el siglo XXI, nuestra comprensión de este proceso se ha vuelto cada vez más refinada, gracias en gran parte a la creciente importancia de los biomarcadores. Estas moléculas y/o señales biológicas, discernibles mediante técnicas de vanguardia, han emergido como herramientas cruciales para poder hacer seguimiento y explorar el enigma del envejecimiento en términos moleculares y celulares. Este capítulo representa un compendio científico integral de los avances más recientes en la identificación, evaluación y aplicación de biomarcadores moleculares de envejecimiento.

Los biomarcadores se relacionan con el reloj biológico interno que marca la progresión del envejecimiento. Comprenden desde los intrincados patrones de metilación del ADN hasta las manifestaciones cuantificables de inflamación crónica. Así, el análisis de los telómeros, los marcadores de daño oxidativo y la disfunción mitocondrial se relacionan con las complejas interacciones de las hormonas y las manifestaciones cognitivas. Estos marcadores biológicos moleculares, en conjunto, proporcionan una panorámica detallada y esclarecedora del proceso de envejecimiento que, además, puede contribuir a realizar un seguimiento de dicho proceso a lo largo del ciclo vital de un individuo.

En este capítulo explicaremos las investigaciones y descubrimientos que se relacionan con los biomarcadores de envejecimiento y exploraremos los avances en técnicas de análisis molecular de última generación que han permitido la identificación y cuantificación precisa de biomarcadores. Además, examinaremos cómo estas innovaciones tecnológicas han hecho posible aplicaciones clínicas y terapéuticas potencialmente revolucionarias, incluyendo su uso en medicina 4P (personalizada , predictiva, preventiva y participativa), así como en estrategias para alargar la salud en la vejez.

A medida que avancemos en el desarrollo del capítulo, se evidenciará que el envejecimiento no es un proceso único, sino un intrincado entramado de eventos moleculares y celulares. Este capítulo está destinado a Personas Mayores, investigadores, clínicos y estudiantes que buscan una comprensión profunda y basada en evidencia de cómo los biomarcadores moleculares han redefinido nuestra apreciación de la biología del envejecimiento.

2. TELÓMEROS Y ENVEJECIMIENTO

Los telómeros son estructuras fundamentales que desempeñan un papel crucial en el envejecimiento y la salud. A medida que las personas envejecen, los telómeros se acortan de forma natural, lo que está relacionado con una serie de procesos biológicos y enfermedades asociadas con el envejecimiento.

2.1. ¿QUÉ SON LOS TELÓMEROS?

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas especializadas ubicadas en los extremos de los cromosomas lineales. Cumplen un papel crucial en la preservación de la estabilidad del genoma nuclear y la regulación de la vida celular. Los telómeros están formados por repeticiones en tándem de una secuencia de ADN (TTAGGG en humanos) unida a un complejo de proteínas, funcionan como un reloj biológico para las células. Su función principal es proteger el ADN genómico de la degradación y fusión durante la división celular.

2.2. EL ENVEJECIMIENTO DE LOS TELÓMEROS

A medida que las células se replican, los telómeros se acortan naturalmente debido al “problema de replicación del extremo”, donde las polimerasas de ADN no pueden replicar completamente los extremos del ADN lineal. Cuando los telómeros se vuelven críticamente cortos, las células ya no pueden dividirse y entran en

un estado de senescencia o muerte celular. Este proceso desempeña un papel fundamental en el envejecimiento y en las enfermedades relacionadas.

2.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DINÁMICA DE LOS TELÓMEROS

Numerosos factores ambientales tales como el estrés oxidativo y la inflamación crónica pueden acelerar el acortamiento de los telómeros. Por otro lado, un estilo de vida saludable, que incluye ejercicio regular y una dieta equilibrada, se asocia con una disminución más lenta de los telómeros. La telomerasa, una enzima, puede contrarrestar el acortamiento de los telómeros al extender la secuencia de ADN telomérico. Sin embargo, su actividad suele estar limitada en la mayoría de las células somáticas para evitar una división celular descontrolada, una característica del cáncer, por ejemplo. La relación entre los telómeros y el envejecimiento es compleja y multifacética. Aquí hay algunos aspectos clave a considerar:

Pérdida de la capacidad de replicación: A medida que los telómeros se acortan con cada ciclo de división celular, llega un punto en el que se vuelven demasiado cortos para permitir la replicación celular. Esto puede llevar a la senescencia celular o incluso a la apoptosis (muerte celular programada), lo que contribuye al envejecimiento tisular.

Inflamación crónica: La pérdida de la integridad de los telómeros también puede desencadenar una respuesta inflamatoria crónica en el cuerpo relacionada con el envejecimiento y enfermedades relacionadas.

Cáncer: La pérdida de los mecanismos de control de los telómeros puede permitir la proliferación celular descontrolada, lo que aumenta el riesgo de cáncer.

Otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento: Se ha observado una relación entre la longitud de los telómeros y diversas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y diversos tipo de demencia.

2.4. MEDICIÓN DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

La longitud de los telómeros se puede medir en las células para evaluar su estado y su relación con el envejecimiento mediante técnicas comunes como la cuantificación y amplificación del ADN mediante qPCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa) y la técnica de FISH (hibridación fluorescente in situ). Estas técnicas permiten evaluar la longitud media de los telómeros en una población celular y proporcionan información valiosa sobre el estado de envejecimiento de un individuo.

2.5. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y FUTURAS DIRECCIONES

Dado el papel central de los telómeros en el envejecimiento y enfermedades relacionadas, se ha investigado el potencial terapéutico del alargamiento de los telómeros. Sin embargo, este campo todavía está en sus primeras etapas de desarrollo y presenta desafíos considerables. Algunas estrategias exploradas incluyen el uso de enzimas llamadas telomerasas para alargar los telómeros, así como el uso de compuestos y terapias que pueden proteger los telómeros de la pérdida o reducir la respuesta inflamatoria crónica asociada con telómeros más cortos.

3. METILACIÓN DEL ADN Y ENVEJECIMIENTO

A lo largo de las últimas décadas, la metilación del ADN ha emergido como un factor fundamental que está íntimamente relacionado con el envejecimiento.

3.1. ¿QUÉ ES LA METILACIÓN DEL ADN?

La metilación del ADN es un proceso epigenético esencial que consiste en la adición de grupos metilo (-CH3) a las bases de citosina (C) en secuencias de dinucleótidos CpG en el ADN. Este proceso es crítico para la regulación de la expresión génica y desempeña un papel

central en el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la homeostasis del organismo.

3.2. CAMBIOS EN LA METILACIÓN DEL ADN CON LA EDAD

Hipometilación Global: Con el envejecimiento, se observa una tendencia general hacia la hipometilación global del ADN, que implica una pérdida gradual de grupos metilo en el genoma. La hipometilación puede conducir a la desestabilización del genoma, la activación de elementos genéticos repetitivos y la disfunción celular. Estos eventos pueden contribuir a la acumulación de mutaciones somáticas y al envejecimiento asociado a enfermedades como el cáncer.

Hipometilación localizada y regiones promotoras: Aunque la hipometilación global es una característica común del envejecimiento, también se observa hipometilación localizada, particularmente en regiones reguladoras y promotoras de genes clave. La hipometilación de promotores puede resultar en la activación inapropiada de genes normalmente suprimidos, lo que puede desencadenar procesos inflamatorios y aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas.

Hipermetilación de Islas CpG: En contraste con la hipometilación global, algunas regiones específicas del genoma experimentan hipermetilación con la edad. Estas regiones a menudo incluyen islas CpG en regiones promotoras de genes importantes para el mantenimiento de la homeostasis celular y la respuesta al estrés. La hipermetilación de estos genes puede llevar a su silenciamiento y contribuir al deterioro de las funciones celulares asociadas con el envejecimiento.

Relojes Epigenéticos: La metilación del ADN ha llevado al desarrollo de relojes epigenéticos, como el reloj epigenético de Horvath y el reloj de Hannum , que estiman la edad biológica de un individuo en función de patrones de metilación específicos. Estos relojes pueden predecir con una gran precisión la esperanza de vida y el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, y han abierto nuevas perspectivas en la investigación del envejecimiento y los factores que afectan a la longevidad.

3.3. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y FUTURAS DIRECCIONES

Factores ambientales como la dieta, el ejercicio, el estrés o la exposición a toxinas pueden influir en la metilación del ADN y acelerar o retardar el proceso de envejecimiento. Esto sugiere que las intervenciones en el estilo de vida y la exposición a factores ambientales pueden tener un impacto significativo en la salud y longevidad a través de la modulación de la metilación del ADN. Comprender cómo cambios en la metilación del ADN afectan al envejecimiento puede ser esencial para desarrollar enfoques terapéuticos y estrategias de prevención e intervención de enfermedades relacionadas con la edad, promoviendo un envejecimiento saludable y una mayor longevidad.

4. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENVEJECIMIENTO

Uno de los factores clave relacionados con el envejecimiento es la inflamación crónica de bajo grado, que se ha vinculado a una serie de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

4.1. ¿QUÉ ES LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO?

La inflamación crónica de bajo grado es un proceso inflamatorio de bajo nivel y prolongado en el tiempo, que se caracteriza por un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interlequina-6 (IL-6) y la interlequina-1 beta (IL-1β). A diferencia de la inflamación aguda, que es una respuesta inmunoló-

gica necesaria para combatir infecciones y lesiones, la inflamación crónica de bajo grado puede persistir durante años sin una causa aparente.

4.2. EFECTOS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN EL ENVEJECIMIENTO

La inflamación crónica se ha convertido en un marcador clave del envejecimiento, ya que está relacionada con la acumulación de daño celular, la disfunción de órganos y tejidos, y el aumento del riesgo de enfermedades relacionadas con la edad. Entre los efectos del envejecimiento asociados con la inflamación crónica se incluyen:

Disfunción inmunológica: Con el tiempo, el sistema inmunológico puede volverse menos eficiente, lo que conduce a una respuesta inflamatoria más activa y crónica.

Acumulación de tejido adiposo: La grasa abdominal, que tiende a aumentar con la edad, produce citocinas proinflamatorias que contribuyen a la inflamación crónica.

Daño al ADN: La inflamación crónica puede dañar el ADN de las células, lo que aumenta el riesgo de mutaciones y cáncer.

Enfermedades cardiovasculares: La inflamación crónica se asocia con la acumulación de placa en las arterias y el desarrollo de aterosclerosis.

4.3. BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y ENVEJECIMIENTO

Proteína C Reactiva (PCR): La PCR es un marcador inflamatorio ampliamente utilizado que se eleva en respuesta a la inflamación sistémica. Los niveles elevados de PCR se asocian con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y se han utilizado para predecir eventos cardiovasculares en personas mayores.

Interleuquina-6 (IL-6): La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que aumenta con la edad y se ha relacionado con una variedad de trastornos relacionados con la edad, incluidas enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y deterioro cognitivo.

Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α): la TNF-α es una citoquina proinflamatoria con un papel central en la inflamación crónica. Los niveles elevados de TNF-α se asocian con enfermedades autoinmunitarias y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la osteoartritis.

4.4. ESTRATEGIAS PARA MITIGAR LA INFLAMACIÓN RELACIONADA CON EL ENVEJECIMIENTO

Dado que la inflamación crónica está estrechamente vinculada al envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, se han propuesto varias estrategias para reducir la inflamación y promover el envejecimiento saludable:

Dieta y nutrición: Una dieta rica en antioxidantes, grasas saludables y alimentos antiinflamatorios puede ayudar a reducir la inflamación.

Ejercicio: La actividad física regular puede reducir la inflamación crónica y mejorar la función inmunológica.

Manejo del estrés: El estrés crónico puede aumentar la inflamación; por lo tanto, las técnicas de manejo del estrés, como la meditación y el yoga, pueden ser beneficiosas.

Medicamentos: En algunos casos, los medicamentos antiinflamatorios pueden ser recetados por un médico para controlar la inflamación crónica.

En conclusión, la inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel fundamental en la progresión del envejecimiento y está asociada con una serie de enfermedades graves. La identificación y el monitoreo de marcadores de inflamación pueden ayudar a evaluar el riesgo de dichas enfermedades y guiar las intervenciones para promover un envejecimiento saludable. El manejo de la inflamación

crónica a través de cambios en el estilo de vida y posiblemente medicamentos ofrece oportunidades para mejorar la calidad de vida en la población envejecida.

5. BIOMARCADORES DE DAÑO OXIDATIVO Y ENVEJECIMIENTO

Uno de los factores clave relacionados con el envejecimiento es el estrés oxidativo, que resulta de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la capacidad del sistema antioxidante para neutralizarlas.

5.1. ¿QUÉ ES EL ESTRÉS OXIDATIVO?

El estrés oxidativo es un proceso biológico en el que se acumulan ROS, que son moléculas altamente reactivas que contienen oxígeno, como los radicales libres. Estos ROS pueden dañar moléculas celulares tales como proteínas, lípidos y ADN. A medida que las células envejecen, la producción de ROS aumenta debido a una variedad de factores, incluyendo la exposición a toxinas y la disminución de la eficiencia de los sistemas antioxidantes del cuerpo.

5.2. EFECTOS DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL ENVEJECIMIENTO

El daño oxidativo acumulado con el tiempo se ha asociado con una variedad de procesos relacionados con el envejecimiento, como:

Enfermedades relacionadas con la edad: El estrés oxidativo se ha vinculado con enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, enfermedades neurodegenerativas y cáncer.

Deterioro de la función celular: El daño oxidativo puede afectar la función normal de las células y contribuir al envejecimiento celular.

Acumulación de mutaciones genéticas: Las lesiones en el ADN causadas por ROS pueden dar lugar a mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de cáncer y otros trastornos.

5.3. BIOMARCADORES DE DAÑO OXIDATIVO Y ENVEJECIMIENTO

Proteínas Oxidadas: La oxidación de proteínas es un marcador importante de daño oxidativo y envejecimiento. Las proteínas modificadas por ROS pueden perder su función normal y llevar a la acumulación de proteínas disfuncionales en el organismo.

Oxidación Lipídica: Los lípidos, como los que componen las membranas celulares o el colesterol, son especialmente vulnerables a la oxidación. Los productos de la oxidación lipídica pueden contribuir a la inflamación y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. El malondialdehído (MDA) es un producto de la oxidación lipídica. La acumulación de MDA y otros productos de peroxidación lipídica puede servir como marcador del daño causado por los radicales libres. La presencia elevada de MDA en tejidos y fluidos biológicos se ha asociado con el envejecimiento y diversas enfermedades relacionadas.

Daño al ADN: El ADN es uno de los blancos principales del daño oxidativo. Las lesiones en el ADN pueden interferir con la replicación y la transcripción genética, lo que conduce a errores en la expresión génica y aumenta el riesgo de mutaciones genéticas.

5.4. COMO PODEMOS REDUCIR EL DAÑO OXIDATIVO RELACIONADO CON EL ENVEJECIMIENTO

Dado que el estrés oxidativo es un factor clave en el envejecimiento se han propuesto varias estrategias para reducir el daño oxidativo y promover un envejecimiento saludable:

Antioxidantes: Consumir una dieta rica en antioxidantes, como las vitaminas C y E, puede ayudar a neutralizar los ROS y reducir el daño oxidativo.

Ejercicio: La actividad física regular ha demostrado ser eficaz en la reducción del estrés oxidativo y el mantenimiento de la función celular.

Dieta equilibrada: Consumir una dieta equilibrada que incluya una variedad de alimentos ricos en antioxidantes y ácidos grasos omega-3 puede ayudar a reducir el daño oxidativo.

Suplementos: En algunos casos, los suplementos antioxidantes pueden ser beneficiosos, aunque su eficacia es un tema de debate en la comunidad científica.

En conclusión, el daño oxidativo, marcado por la acumulación de ROS, es un componente crucial en la comprensión del envejecimiento y enfermedades relacionadas. El estrés oxidativo puede tener efectos devastadores en células y tejidos, contribuyendo al deterioro funcional y al aumento del riesgo de enfermedades crónicas. El monitoreo de marcadores de daño oxidativo puede ayudar a evaluar el estado de envejecimiento y guiar intervenciones para promover un envejecimiento saludable. La adopción de un estilo de vida saludable y la ingesta de antioxidantes son enfoques fundamentales para mitigar el daño oxidativo y promover la salud a lo largo de la vida.

6. FUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ENVEJECIMIENTO

Las mitocondrias son orgánulos esenciales en las células responsables de la producción de energía en forma de ATP a través de la cadena respiratoria. A medida que envejecemos, la función mitocondrial puede verse comprometida, lo que se ha relacionado con una serie de efectos negativos en la salud y el proceso de envejecimiento.

Las mitocondrias son fundamentales para la producción de energía celular y desempeñan un papel central en la regulación del metabolismo y la homeostasis celular. A medida que envejecemos, se producen una serie de cambios en la función mitocondrial:

Disminución de la eficiencia energética: Con la edad, las mitocondrias pueden volverse menos eficientes en la producción de ATP, disminuyendo la energía disponible para células y tejidos.

Mayor producción de especies ROS: Las mitocondrias son una fuente importante de ROS que, con el tiempo, puede aumentar y dañar las mitocondrias y las biomoléculas celulares, lo que contribuye al envejecimiento y a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.

Alteraciones en la regulación del ciclo celular: Las mitocondrias también están involucradas en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. Cambios en la función mitocondrial pueden afectar la respuesta a daños en el ADN y la eliminación de células dañadas, lo que aumenta el riesgo de tumores y enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

6.1. BIOMARCADORES DE FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Consumo de Oxígeno Mitocondrial (OCR): El OCR mide la cantidad de oxígeno que las mitocondrias utilizan durante la fosforilación oxidativa para producir ATP. Una disminución en el OCR puede indicar una disfunción mitocondrial y se ha asociado con envejecimiento y enfermedades relacionadas.

Potencial de Membrana Mitocondrial ($\Delta\Psi m$): El $\Delta\Psi m$ es una medida del gradiente electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna. La pérdida del $\Delta\Psi m$ puede indicar una disfunción mitocondrial y se ha relacionado con la apoptosis celular y el envejecimiento.

Relación ATP/ADP: Una disminución en la relación ATP/ADP sugiere una disminución en la capacidad de las mitocondrias para producir ATP y puede verse afectada por el envejecimiento siendo un indicador importante de la eficiencia de las mitocondrias en la producción de energía.

6.2. IMPLICACIONES PARA EL ENVEJECIMIENTO Y LA SALUD

El deterioro de la función mitocondrial está vinculado a una serie de efectos negativos en la salud relacionados con el envejecimiento, como:

Fatiga y disminución de la resistencia: La reducción en la producción de ATP puede dar lugar a fatiga crónica y disminución de la capacidad de resistencia física en los personas mayores.

Mayor riesgo de enfermedades: Las disfunciones mitocondriales están relacionadas con enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

Deterioro de la función cognitiva: La disminución de la función mitocondrial en el cerebro puede contribuir al deterioro cognitivo y al aumento del riesgo de trastornos como la enfermedad de Alzheimer.

6.3. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Aunque el envejecimiento puede afectar la función mitocondrial, existen estrategias que pueden ayudar a mejorarla y promover un envejecimiento saludable:

Ejercicio regular: El ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia pueden mejorar la función mitocondrial al aumentar la densidad y la actividad de las mitocondrias.

Dieta equilibrada: Una dieta rica en antioxidantes, vitaminas y minerales puede ayudar a proteger las mitocondrias del daño oxidativo.

Suplementos nutricionales: Algunos suplementos, como el coenzima Q10 y la carnitina, pueden apoyar la función mitocondrial.

Reducción del estrés: La gestión del estrés crónico puede ayudar a reducir la producción de ROS y proteger las mitocondrias.

En conclusión, los marcadores de función mitocondrial desempeñan un papel fundamental en nuestra comprensión del envejecimiento y las enfermedades relacionadas. Dado que las mitocondrias desempeñan un papel central en la producción de energía y la regulación del metabolismo celular, cualquier disfunción puede tener consecuencias significativas para la salud y el proceso de envejecimiento. El monitoreo de estos marcadores y la adopción de estrategias para mejorar la función mitocondrial son enfoques importantes para promover un envejecimiento saludable y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

7. ESTRÉS Y SENESCENCIA CELULAR Y ENVEJECIMIENTO

A medida que las personas envejecen, la exposición crónica a diversas tensiones y el estrés celular acumulado desempeñan un papel fundamental en la aparición de enfermedades relacionadas con la edad.

7.1. ¿QUÉ ES EL ESTRÉS CELULAR?

El estrés celular se refiere a la respuesta de las células a estímulos o factores ambientales que pueden dañar su integridad y función. Estos estímulos pueden incluir factores de los que ya se ha hablado anteriormente, tales como el estrés oxidativo o la inflamación crónica, además de otros factores tales como la radiación ultravioleta o la acumulación de proteínas mal plegadas. Con el tiempo, la exposición continua a estos factores o estresores puede llevar al agotamiento de las defensas celulares y al deterioro de la función celular.

7.2. IMPACTO DEL ESTRÉS CELULAR EN EL ENVEJECIMIENTO

El estrés celular acumulado es un factor clave en la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, y cáncer. El daño acumulado en las células y los tejidos puede dar lugar a la disfunción de órganos y sistemas, lo que contribuye al proceso de envejecimiento. Los biomarcadores de estrés celular causado por daño oxidativo o

inflamación crónica ya se han presentado en apartados anteriores de este capítulo por lo que nos centraremos en los biomarcadores de senescencia celular.

7.3. BIOMARCADORES DE ESTRÉS CELULAR - SENESCENCIA CELULAR

La senescencia celular es un estado en el que las células pierden su capacidad de proliferación y pueden liberar factores que promueven la inflamación y el daño tisular. Los biomarcadores de senescencia celular incluyen:

Actividad de la beta-galactosidasa senescencia (SA-β-gal): La SA-β-gal es una enzima cuya actividad se incrementa en las células senescentes.

Actividad de la telomerasa: La longitud de los telómeros, las estructuras protectoras en los extremos de los cromosomas, es un marcador de senescencia celular.

7.4. IMPLICACIONES PARA LA SALUD Y EL ENVEJECIMIENTO

El estudio de los biomarcadores de estrés celular es esencial para comprender los mecanismos subyacentes al envejecimiento y las enfermedades relacionadas. Además, tiene implicaciones significativas para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades. Algunas de las implicaciones clave incluyen:

Identificación temprana de enfermedades relacionadas con el envejecimiento: Los biomarcadores de estrés celular pueden ayudar en la detección temprana de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o el cáncer, permitiendo intervenciones tempranas y mejor pronóstico.

Desarrollo de terapias dirigidas: La comprensión de los biomarcadores de estrés celular puede llevar al desarrollo de terapias específicas que aborden las causas subyacentes del envejecimiento y las enfermedades relacionadas.

Evaluación de intervenciones anti-envejecimiento: Los biomarcadores pueden permitir evaluar la eficacia de intervenciones anti-envejecimiento, como el ejercicio, la dieta y los medicamentos.

8. NIVELES DE HORMONAS Y ENVEJECIMIENTO

Uno de los factores más significativos que contribuyen al proceso de envejecimiento son los cambios en los niveles de hormonas. A medida que envejecemos, se producen alteraciones en la producción y regulación hormonal que pueden tener un impacto profundo en la salud y el bienestar.

8.1. ¿QUÉ SON LAS HORMONAS?

Las hormonas son sustancias químicas producidas por las glándulas endocrinas del cuerpo que actúan como mensajeros químicos y regulan una amplia gama de funciones en el organismo incluyendo el metabolismo, el crecimiento, la función inmunológica, la reproducción y el control del estrés.

8.2. CAMBIOS HORMONALES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

A medida que las personas envejecen, se producen una serie de cambios hormonales que pueden afectar la salud y el bienestar. Algunos de los cambios hormonales más destacados incluyen:

Reducción de las hormonas sexuales: Los niveles de hormonas sexuales como el estrógeno, la progesterona y la testosterona tienden a disminuir con la edad. Esto puede dar lugar a síntomas como la menopausia en las mujeres y la andropausia en los hombres.

Incremento del cortisol: El cortisol es una hormona del estrés producida por las glándulas suprarrenales. A medida que envejecemos, los niveles de cortisol tienden a aumentar, lo que puede contribuir al estrés crónico y sus efectos negativos en la salud.

Cambios en las hormonas tiroideas: Los niveles de hormonas tiroideas, como

la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona tiroidea T3, pueden verse afectados por el envejecimiento, lo que puede influir en el metabolismo y la energía.

Reducción de la hormona del crecimiento: La hormona del crecimiento, que es crucial para el crecimiento y la reparación celular, disminuye con la edad.

8.3. IMPACTO DE LOS CAMBIOS HORMONALES

Los cambios hormonales relacionados con el envejecimiento pueden tener una serie de impactos en la salud y el bienestar:

Salud ósea: La disminución de los niveles de estrógeno y testosterona puede contribuir a la pérdida de densidad ósea y aumentar el riesgo de osteoporosis.

Salud cardiovascular: Los cambios hormonales pueden influir en los factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y los niveles de colesterol.

Cognición: Los niveles de hormonas pueden influir en la función cognitiva y se han relacionado con el riesgo de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.

8.4. ¿COMÓ REDUCIR DE LOS CAMBIOS HORMONALES EN EL ENVEJECIMIENTO?

El abordaje de los cambios hormonales relacionados con el envejecimiento puede incluir:

Terapia hormonal: Algunas personas pueden beneficiarse de la terapia hormonal, que implica la reposición de hormonas deficientes. Esto se utiliza comúnmente en el caso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres menopáusicas.

Estilo de vida saludable: La dieta, el ejercicio regular y la gestión del estrés pueden influir positivamente en los niveles hormonales y promover un envejecimiento saludable.

En conclusión, los niveles de hormonas desempeñan un papel esencial en el envejecimiento y la salud a lo largo de la vida. Comprender los cambios hormonales asociados con el envejecimiento es crucial para abordar los desafíos de la salud relacionados con la edad y promover un envejecimiento saludable y activo. La combinación de estrategias médicas, estilo de vida saludable y la atención a las necesidades hormonales individuales puede contribuir a un envejecimiento más satisfactorio y saludable.

9. CONCLUSIONES

Los biomarcadores moleculares de envejecimiento son herramientas cruciales que nos permiten evaluar el envejecimiento a nivel celular y molecular. Estos marcadores ofrecen una visión más precisa y detallada del envejecimiento que la edad cronológica. Tal y como se resume en la Tabla 1, hemos explorado una amplia variedad de biomarcadores, desde los telómeros que reflejan la integridad del ADN hasta los cambios hormonales asociados a la edad. Esta diversidad de biomarcadores refleja la complejidad del envejecimiento como un proceso multifacético. Estos, inclusive, tienen aplicaciones clínicas significativas y pueden utilizarse para evaluar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, realizar diagnósticos más precisos y diseñar intervenciones terapéuticas personalizadas.

El futuro de la investigación en biomarcadores de envejecimiento probablemente implicará la integración de múltiples biomarcadores moleculares, junto con otros como pudieran ser las mediciones de la fragilidad o las imágenes por resonancia magnética, para obtener una imagen más completa del proceso de envejecimiento de un individuo. Los estudios que combinen datos genéticos, epigenéticos y de salud proporcionarán información más valiosa que permitirá la medicina 4P (personalizada, predictiva, preventiva y participativa), donde las intervenciones se adaptarán a las necesidades específicas de cada individuo. Esto promete una

atención médica más efectiva y centrada en el paciente. Estás conducirán al desarrollo de terapias dirigidas que pueden retrasar o incluso revertir algunos de los efectos del envejecimiento. Estas terapias podrían incluir modificaciones en la dieta, tratamientos farmacológicos y terapias génicas.

En resumen, los biomarcadores en el envejecimiento son una ventana hacia el entendimiento de un proceso biológico complejo y fundamental: el envejecimiento (ver Figura 1). A medida que continuamos explorando y aplicando estos biomarcadores, estamos mejorando nuestra capacidad para envejecer de manera saludable y activa, y estamos allanando el camino para un futuro en el que la edad cronológica ya no sea el único indicador de la calidad de vida en la vejez.

Tabla 3.1. Tipos de biomarcadores moleculares de envejecimiento junto con los efectos a los que se asocian, los métodos usados para su cuantificación y las proyecciones futuras para cada uno de ellos.

BIOMARCADOR MOLECULAR	EFECTO EN ENVEJECIMIENTO	CUANTIFICACION	FUTURAS DIRECCIONES
TELÓMEROS	Pérdida de la capacidad de replicación Inflamación crónica Cáncer Otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento	La longitud de los telómeros se puede medir mediante técnicas como la cuantificación y amplificación del ADN mediante qPCR y la técnica de FISH	Potencial terapéutico del alargamiento de los telómeros mediante enzimas telomerasas. Uso de compuestos y terapias para proteger los telómeros. Reducción de la respuesta inflamatoria crónica
METILACIÓN DEL ADN	Hipometilación global Hipometilación localizada (Ejemplo: regiones promotoras) Hipermetilación de Islas CpG Relojes epigenéticos	La metilación del ADN en un punto concreto se puede determinar mediante técnicas moleculares lo que permite comparar entre diversos momentos y en diversas regiones del genoma	Enfoques preventivos mediante intervención en el estilo de vida. Enfoque terapeúticos a través de la exposición a factores ambientales que modulan la metilación del ADN

INFLAMACIÓN CRÓNICA	Disfunción inmunológica Acumulación de tejido adiposo Daño al ADN Enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes o cáncer	La inflamación crónica se puede medir mediante la cuantificación de la proteína C reactiva (PCR), niveles de interleuquina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α).	Identificación y monitoreo de marcadores de inflamación como guía en intervenciones en salud. Cambios en el estilo de vida y medicamentos para el manejo de la inflamación crónica
ESTRÉS OXIDATIVO	Enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes o cáncer Deterioro de la función celular Acumulación de mutaciones genéticas	El estrés oxidativo se puede medir a través de la cuantificación de proteínas oxidadas, la oxidación lipídica (MDA en tejidos y fluidos) y daños en el ADN	Monitoreo de marcadores de daño oxidativo como evaluación del envejecimiento y guía en intervenciones en salud. Promoción de un estilo de vida saludable y consumo de antioxidantes
FUNCIÓN MITOCONDRIAL	Disminución de la eficiencia energética (fatiga y disminución de la resistencia) Mayor producción de especies ROS y aumento en el riesgo de enfermedad Alteraciones en la regulación del ciclo celular Deterioro de la función cognitiva	La función mitocondrial se puede evaluar midiendo el consumo de oxígeno mitocondrial (OCR), el potencial de membrana mitocondrial (ΔΨm) y la relación ATP/ADP	Monitoreo de marcadores de función mitocondrial. Adopción de estrategias para mejorar la función mitocondrial que implican cambios en el estilo de vida
ESTRÉS y SENESCENCIA CELULAR	Enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes o cáncer Disfunción de órganos y sistemas	La senescencia celular se puede cuantificar midiendo la actividad de la beta-galactosidasa (SA-β-gal) y la actividad de la telomerasa	Detección temprana de enfermedades relacionadas al envejecimiento. Desarrollo de terapias dirigidas. Evaluación de intervenciones anti-envejecimiento

HORMONAS	Reducción de las hormonas sexuales Incremento del cortisol Cambios en las hormonas tiroideas Reducción de la hormona del crecimiento Impactos en salud ósea, cardiovascular y cognición	Los cambios hormonales se pueden monitorizar midiendo los niveles de hormonas tales como estrógeno, progesterona, testosterona, cortisol, hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroidea T3 y hormona del crecimiento	Nuevas estrategias médicas como terapias hormonales, adopción de un estilo de vida saludable y atención a las necesidades hormonales individuales

Figura 3.1. *Biomarcadores moleculares asociados al Envejecimiento.*

REFERENCIAS

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.

2. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature. 1990;345(6274):458-60.

3. Wilkinson GS, Adams DM, Haghani A, Lu AT, Zoller J, Breeze CE, et al. DNA methylation predicts age and provides insight into exceptional longevity of bats. Nature Communications. 2021;12(1):1615.

4. Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023;8(1):239.

5. Maldonado E, Morales-Pison S, Urbina F, Solari A. Aging Hallmarks and the Role of Oxidative Stress. Antioxidants. 2023;12(3):651.

6. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):27-37.

7. Warraich UE, Hussain F, Kayani HUR. Aging - Oxidative stress, antioxidants and computational modeling. Heliyon. 2020;6(5):e04107.

8. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. Mayo Clin Proc. 2021;96(3):788-814.

9. Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M. The Role of Androgens and Estrogens on Healthy Aging and Longevity. The Journals of Gerontology: Series A. 2012;67(11):1140-52.

10. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis International. 2006;17(12):1726-33.

CAPÍTULO 4

MEDIDAS DE FRAGILIDAD Y EVALUACIÓN COGNITIVA: MONITOREANDO EL ENVEJECIMIENTO

Yolanda Espinosa-Parrilla[1,2], Daniela Zapata-Contreras[1,2] y Marcelo Alarcón[2,3,4]

[1]Escuela de Medicina y Centro Asistencial Docente e Investigación (CADI-UMAG), Universidad de Magallanes. [2]Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable (CIES), Chile. [3]Centro de Investigación en Trombosis y Envejecimiento Saludable (CITES). [4]Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Tecnología Médica, Departamento de Bioquímica e Inmunohematología, Universidad de Talca.

1. INTRODUCCIÓN

La fragilidad se reconoce como un marcador clave del envejecimiento, caracterizada por una mayor vulnerabilidad a factores estresantes, una disminución de la reserva fisiológica y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en la población de Personas Mayores. Se manifiesta a través de una serie de características, como la pérdida y debilidad de las masa muscular, disminución de la resistencia, deterioro de la movilidad y la función física, y una mayor vulnerabilidad a factores estresantes. La identificación temprana de la fragilidad es esencial para intervenir y prevenir complicaciones. Además en este capítulo se describen varios instrumentos y métodos de evaluación, como por ejemplo la Escala de Fragilidad. Además, se destacan intervenciones como el ejercicio, la fisioterapia, una nutrición adecuada, el manejo de comorbilidades y el uso de medicamentos y suplementos bajo supervisión médica.

En relación a fragilidad ósea, principalmente se asocia con la osteoporosis, está representa un problema común en la población de Personas Mayores y puede conducir a fracturas, con una disminución significativa en la calidad de vida. En este capítulo se detallan los cambios óseos relacionados con el envejecimiento, incluida la pérdida de densidad ósea, cambios en la estructura ósea y reducción de la remodelación ósea. La identificación de marcadores de fragilidad ósea, como la Densidad Mineral Ósea (DMO), marcadores bioquímicos y genéticos, es esencial para evaluar el riesgo de fracturas y prevenir la osteoporosis. Se enfatiza en la importancia de intervenciones tempranas, cambios en el estilo de vida y terapia farmacológica para mejorar la salud ósea en personas mayores.

También en este capítulo se examinan los biomarcadores cognitivos como herramientas cruciales en la investigación y práctica clínica relacionadas con el envejecimiento cognitivo y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. Se describen tipos de biomarcadores, como evaluaciones neuropsicológicas, imágenes cerebrales, marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo y marcadores genéticos, y se resalta su papel en la detección temprana, diferenciación entre envejecimiento normal y patológico, monitoreo de progresión, investigación y evaluación de tratamientos. Además, se enfatiza la necesidad de investigación continua para mejorar la precisión diagnóstica y la personalización del tratamiento en trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento.

En conclusión, esté capítulo ofrece una visión profunda sobre la fragilidad, la fragilidad ósea y los biomarcadores cognitivos en el contexto del envejecimiento, destacando su importancia en la identificación temprana, el diagnóstico, el tratamiento y la investigación de trastornos relacionados con la edad. Estos aspectos son esenciales para mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir la carga de enfermedades relacionadas con la edad.

2. FRAGILIDAD Y ENVEJECIMIENTO

La fragilidad es un estado clínico que se ha reconocido como un marcador importante del envejecimiento y que se caracteriza por una mayor vulnerabilidad a los factores estresantes, una disminución de la reserva fisiológica y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. En este apartado, exploraremos en profundidad los marcadores de fragilidad, sus manifestaciones clínicas y su relación con el proceso de envejecimiento, destacando la importancia de identificar y abordar la fragilidad en las personas mayores.

2.1. FRAGILIDAD: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

La fragilidad es un estado clínico que se asocia con un mayor riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización y muerte en personas mayores. La fragilidad, se caracteriza por una serie de características comunes:

Pérdida de masa muscular (sarcopenia): La disminución de la masa muscular es una característica clave de la fragilidad y se relaciona con la debilidad muscular y la disminución de la fuerza.

Pérdida de fuerza muscular: La debilidad muscular, especialmente en las extremidades inferiores, es una manifestación evidente de la fragilidad y contribuye a la disminución de la capacidad funcional.

Disminución de la resistencia: Las personas frágiles experimentan una reducción en la capacidad de resistencia, lo que se traduce en fatiga y agotamiento más rápidos.

Deterioro de la movilidad y la función física: La fragilidad a menudo se manifiesta como dificultad para realizar actividades de la vida diaria, como caminar, levantarse de una silla o subir escaleras.

Mayor vulnerabilidad a factores estresantes: Las personas frágiles tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves después de eventos como cirugía o enfermedad aguda.

2.2. EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD

La identificación de la fragilidad en personas mayores es esencial para abordar sus necesidades y riesgos específicos. Existen varios instrumentos y métodos de evaluación que se utilizan para detectar la fragilidad que se resumen en la Tabla 1, entre ellos:

Escala de Fragilidad del Fenotipo: Esta escala se basa en cinco componentes: pérdida de peso no intencional, debilidad muscular, agotamiento, lentitud al caminar y baja actividad física. Se considera que las personas con tres o más de estos componentes son frágiles.

Escala de Fragilidad Clínica: Esta escala evalúa la fragilidad a través de una variedad de indicadores de salud y función, como problemas de movilidad, fatiga, comorbilidades y estado nutricional.

Evaluación de la fuerza muscular: Medir la fuerza muscular, especialmente en las extremidades inferiores, es un componente clave de la evaluación de la fragilidad. La pérdida de fuerza muscular es un indicador importante de fragilidad.

2.3. CALIDAD DE VIDA DE LAS PERSONAS MAYORES

La fragilidad se considera una manifestación del envejecimiento y se asocia con una serie de consecuencias negativas para la salud y la calidad de vida de las personas mayores:

Mayor riesgo de caídas y fracturas: La fragilidad se asocia con un mayor riesgo de caídas, lo que puede dar lugar a fracturas y otras lesiones graves.

Discapacidad y dependencia: Las personas frágiles son más propensas a la discapacidad funcional y pueden volverse dependientes en las actividades de la vida diaria.

Mayor uso de servicios de salud: La fragilidad se relaciona con hospitalizaciones más frecuentes y estancias hospitalarias más largas, lo que aumenta la carga en el sistema de atención médica.

Mayor mortalidad: Las personas frágiles tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con sus pares más robustos.

2.4. ¿COMÓ MEJORAR LA FRAGILIDAD?

La identificación temprana de la fragilidad es crucial para intervenir y prevenir complicaciones. El abordaje de la fragilidad puede incluir:

Ejercicio y fisioterapia: Los programas de ejercicio específicos y la fisioterapia pueden ayudar a mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional en personas frágiles.

Nutrición adecuada: Una dieta equilibrada y rica en proteínas puede ayudar a combatir la sarcopenia y la pérdida de peso no intencional.

Manejo de comorbilidades: El control de las condiciones médicas crónicas y la optimización de la salud general pueden contribuir a reducir la fragilidad.

Medicamentos y suplementos: En algunos casos, se pueden utilizar medicamentos o suplementos específicos, como la vitamina D o la terapia hormonal, bajo supervisión médica.

En conclusión, la fragilidad es un marcador clave del envejecimiento que se caracteriza por una mayor vulnerabilidad a factores estresantes y una disminución de la reserva fisiológica. Identificar y abordar la fragilidad en personas mayores es esencial para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida. Los métodos de evaluación adecuados y las estrategias de intervención pueden ayudar a mitigar los efectos negativos de la fragilidad en el proceso de envejecimiento y promover un envejecimiento más saludable y activo.

3. FRAGILIDAD ÓSEA Y ENVEJECIMIENTO

La salud ósea es un componente fundamental del bienestar general a lo largo de toda la vida, y su importancia se magnifica a medida que las personas envejecen. La fragilidad ósea es un problema común en las personas mayores y puede llevar a fracturas y una disminución significativa en la calidad de vida. En este capítulo, exploraremos en profundidad los marcadores de fragilidad ósea y su relación con el envejecimiento, destacando la importancia de identificar y abordar estos marcadores para prevenir fracturas y promover un envejecimiento saludable.

3.1. ¿QUÉ ES LA FRAGILIDAD ÓSEA?

La fragilidad ósea se refiere a una reducción en la densidad y la calidad de los huesos, lo que los hace más susceptibles a fracturas. Este fenómeno es más comúnmente asociado con la osteoporosis, una enfermedad en la que los huesos se vuelven frágiles y propensos a fracturarse con facilidad. A medida que envejecemos, la fragilidad ósea se convierte en un problema significativo, ya que la pérdida de densidad ósea aumenta el riesgo de fracturas, especialmente en áreas como la columna vertebral, las caderas y las muñecas.

3.2. CAMBIOS ÓSEOS RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

A lo largo del envejecimiento, se producen una serie de cambios a nivel óseo que contribuyen a la fragilidad ósea:

Pérdida de densidad ósea: La densidad mineral ósea (DMO) disminuye con la edad, lo que resulta en huesos más delgados y frágiles.

Cambios en la estructura ósea: La arquitectura del hueso también se altera, con una disminución en la microarquitectura trabecular y cortical que contribuye a la fragilidad.

R**educción de la remodelación ósea:** El proceso de remodelación ósea, que implica la eliminación del hueso antiguo y la formación de hueso nuevo, disminuye con la edad, lo que puede dar lugar a huesos más débiles.

3.3. MARCADORES DE FRAGILIDAD ÓSEA

La identificación de marcadores de fragilidad ósea es fundamental para evaluar el riesgo de fracturas y prevenir la osteoporosis. Algunos de los marcadores de fragilidad ósea más importantes se resumen en la Tabla 1 e incluyen:

Densidad Mineral Ósea (DMO): La DMO es una medida de la cantidad de minerales en los huesos y se utiliza para evaluar la densidad ósea. Las pruebas de densitometría ósea, como la absorciometría dual de rayos X (DXA), se utilizan para medir la DMO y evaluar el riesgo de fracturas.

Marcadores bioquímicos: Estos marcadores incluyen proteínas y enzimas que se liberan en el torrente sanguíneo durante el proceso de remodelación ósea. Los ejemplos incluyen la osteocalcina y

el colágeno tipo I C-terminal telopéptido (CTX). Los cambios en estos marcadores pueden indicar un desequilibrio en la remodelación ósea.

Marcadores genéticos: La genética desempeña un papel en la salud ósea, y se han identificado marcadores genéticos asociados con la fragilidad ósea y la osteoporosis.

Historia clínica: Factores como la historia de fracturas previas, la edad, el sexo, la ingesta de calcio, la actividad física y el tabaquismo pueden servir como indicadores importantes del riesgo de fragilidad ósea.

3.4 IMPLICACIONES PARA LA SALUD Y EL ENVEJECIMIENTO

La identificación y el seguimiento de los marcadores de fragilidad ósea son esenciales para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y la reducción del riesgo de fracturas en la población envejecida. Algunas de las implicaciones clave incluyen:

Intervenciones tempranas: La identificación temprana de la fragilidad ósea a través de la evaluación de marcadores puede permitir intervenciones preventivas, como cambios en la dieta, el ejercicio y, en algunos casos, la terapia farmacológica.

Reducción del riesgo de fracturas: La gestión adecuada de la fragilidad ósea puede reducir significativamente el riesgo de fracturas, que pueden ser devastadoras para las personas mayores.

Mejora de la calidad de vida: La preservación de la salud ósea es esencial para mantener la independencia y la calidad de vida en la vejez.

3.5. COMÓ MEJORAR LA SALUD ÓSEA:

Diagnóstico y evaluación: La realización de pruebas de DMO y la evaluación de marcadores bioquímicos y genéticos pueden ayudar a identificar la fragilidad ósea.

Cambios en el estilo de vida: La adopción de una dieta rica en calcio y vitamina D, el ejercicio regular, la abstinencia del tabaco y la reducción del consumo de alcohol pueden ayudar a mantener la salud ósea.

Terapia farmacológica: En algunos casos, los medicamentos pueden ser recetados para aumentar la densidad ósea en personas con alto riesgo de fracturas.

En conclusión, los marcadores de fragilidad ósea desempeñan un papel esencial en la evaluación del riesgo de fracturas y en la prevención de la osteoporosis en la población envejecida. La identificación temprana y la gestión adecuada de la fragilidad ósea son fundamentales para promover un envejecimiento saludable y activo, y reducir la carga de fracturas relacionadas con la edad en la sociedad.

4. BIOMARCADORES COGNITIVOS Y ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso complejo que afecta a múltiples aspectos de la salud, incluida la función cognitiva. A medida que la población mundial envejece, el estudio de biomarcadores cognitivos se ha vuelto fundamental para comprender y prevenir trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. Exploraremos en profundidad los biomarcadores cognitivos y su relación con el envejecimiento, destacando su importancia en la identificación temprana de problemas cognitivos y en la investigación de estrategias de intervención.

Los biomarcadores cognitivos desempeñan un papel crucial tanto en la investigación como en la práctica clínica. Estos permiten estudiar los procesos biológicos subyacentes al envejecimiento cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas. Esto es fundamental para desarrollar tratamientos efectivos y estrategias de prevención. Además, en la práctica clínica, pueden ayudar a confirmar diagnósticos

y a determinar la progresión de los trastornos cognitivos. Esto es esencial para brindar atención temprana y personalizada a los pacientes.

4.1. TIPOS DE BIOMARCADORES COGNITIVOS

Los biomarcadores cognitivos son medidas objetivas que reflejan el estado de la función cognitiva. Estos biomarcadores pueden proporcionar información valiosa sobre el rendimiento cognitivo y ayudar en la detección temprana de trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento. Algunos de los biomarcadores cognitivos más comunes se resumen en la Tabla 1 e incluyen:

Evaluaciones neuropsicológicas: Estas pruebas evalúan diversas funciones cognitivas, como la memoria, la atención, el lenguaje y la función ejecutiva. Se utilizan para medir el rendimiento cognitivo y detectar deficiencias.

Imágenes cerebrales: Técnicas como la resonancia magnética estructural (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten la visualización y cuantificación de la anatomía cerebral y la función metabólica, lo que puede revelar cambios asociados con el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas.

Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR): La presencia de biomarcadores específicos en el LCR, como la proteína beta-amiloide y la proteína tau fosforilada, se asocia con enfermedades neurodegenerativas, en particular la enfermedad de Alzheimer.

Marcadores genéticos: La identificación de marcadores genéticos asociados con trastornos cognitivos, como el gen APOE ε4 en el caso de la enfermedad de Alzheimer, puede proporcionar información sobre el riesgo de desarrollar estas condiciones.

La investigación de biomarcadores cognitivos en el contexto del envejecimiento tiene varias implicaciones clave:

Detección temprana de problemas cognitivos: Los biomarcadores cognitivos pueden ayudar a identificar problemas cognitivos en una etapa temprana, antes de que se manifiesten síntomas clínicos evidentes. Esto permite la intervención temprana y la aplicación de estrategias de tratamiento y prevención.

Diferenciación entre el envejecimiento normal y patológico: La evaluación de biomarcadores puede ayudar a distinguir entre los cambios cognitivos asociados con el envejecimiento normal y aquellos relacionados con trastornos cognitivos, como el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de Alzheimer.

Monitoreo de la progresión: Los biomarcadores cognitivos pueden utilizarse para seguir la progresión de trastornos cognitivos con el tiempo, lo que es esencial para el desarrollo de tratamientos y para evaluar su eficacia.

Investigación de nuevas terapias: Los biomarcadores son fundamentales en la investigación de nuevas terapias y en la identificación de objetivos terapéuticos potenciales para tratar trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento.

Evaluación de tratamientos: Los biomarcadores pueden utilizarse para evaluar la eficacia de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en la mejora de la función cognitiva y la ralentización de la progresión de trastornos cognitivos.

5. CONCLUSIONES

El campo de los biomarcadores cognitivos está en constante evolución, y las futuras investigaciones pueden llevar a la identificación de nuevos biomarcadores y métodos de evaluación más precisos. También es importante continuar investigando biomarcadores específicos para diferentes trastornos cognitivos, lo que permitirá un diagnóstico más preciso y la personalización de tratamientos.

En resumen, los biomarcadores cognitivos son herramientas esenciales en la comprensión y el abordaje del envejecimiento cognitivo y los trastornos neurodegenerativos. Su papel en la identificación temprana, el diagnóstico, el seguimiento de la progresión y la investigación de tratamientos los convierte en una parte integral de la medicina geriátrica y la neurología. El desarrollo y la aplicación continua de biomarcadores cognitivos tienen el potencial de mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir la carga de enfermedades cognitivas en la sociedad.

Tabla 4.1. Biomarcadores de fragilidad y cognición asociados a envejecimiento.

BIOMARCADOR	TIPO DE PRUEBA Y VARIABLES A EVALUAR	IMPLICACIONES
FRAGILIDAD	Escala de Fragilidad del Fenotipo: Peso, fuerza muscular, fatiga, velocidad de marcha, actividad física	Una mayor fragilidad implica un aumento del riesgo de caídas, fracturas y otras lesiones graves. Además de asociarse a discapacidad y dependencia, mayor uso de servicios de salud y mayor mortalidad.
	Escala de Fragilidad Clínica: movilidad, fatiga, comorbilidades, estado nutricional.	
	Evaluación de la fuerza muscular mediante medidas de fuerza, especialmente en extremidades	
FRAGILIDAD ÓSEA	Absorciometría dual de rayos X	Intervenciones tempranas, reducción del riesgo de fracturas, mejora de la calidad de vida
	Marcadores bioquímicos como osteocalcina y colágeno tipo I C-terminal telopéptido	
	Marcadores genéticos en genes asociados con la fragilidad ósea y osteoporosis	
	Historia clínica de fracturas previas, edad, sexo, ingesta de calcio, actividad física y tabaquismo	
COGNITIVO	Evaluaciones neuropsicológicas de memoria, atención, lenguaje y función ejecutiva	Detección temprana de problemas cognitivos, diferenciación entre el envejecimiento normal y patológico, monitoreo de progresión. Investigación de nuevas terapias y evaluación de tratamientos
	Imágenes cerebrales que permitan la visualización y cuantificación de la anatomía cerebral y la función metabólica	
	Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo tales como Proteína beta-amiloide y proteína tau fosforilada	
	Marcadores genéticos asociados con trastornos cognitivos, como el gen APOE ε4	

REFERENCIAS

1. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. Clin Geriatr Med. 2011;27(1):27-37.

2. Thillainadesan J, Scott IA, Le Couteur DG. Frailty, a multisystem ageing syndrome. Age and Ageing. 2020;49(5):758-63.

3. Op het Veld LPM, van Rossum E, Kempen GIJM, de Vet HCW, Hajema K, Beurskens AJHM. Fried phenotype of frailty: cross-sectional comparison of three frailty stages on various health domains. BMC Geriatrics. 2015;15(1):77.

4. Higgins-Chen AT, Thrush KL, Levine ME. Aging biomarkers and the brain. Semin Cell Dev Biol. 2021;116:180-93.

5. Aging Biomarker C, Jia Y-J, Wang J, Ren J-R, Chan P, Chen S, et al. A framework of biomarkers for brain aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. Life Medicine. 2023;2(3):lnad017.

6. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis International. 2006;17(12):1726-33.

7. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285(6):785-95.

8. Marinus N, Vigorito C, Giallauria F, Haenen L, Jansegers T, Dendale P, et al. Frailty is highly prevalent in specific cardiovascular diseases and females, but significantly worsens prognosis in all affected patients: A systematic review. Ageing Research Reviews. 2021;66:101233.

9. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? Clinical Chemistry. 2019;65(1):80-6.

10. Damluji AA, Cohen MG. The Influence of Frailty on Cardiovascular Disease: The Time for a “Frailty Academic Research Consortium” Is Now! 2022;15(1):e011669.

CUECH

CIES Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable

SaludableCentro

centro-interuniversitario-de-envejecimiento-saludable-cies/

Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable

Centro Interuniversitario de Envejecimiento Saludable

https://cies.uestatales.cl/