

# ¿Envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos?

José Viña

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia

## EL ENVEJECIMIENTO NO ES UNA ENFERMEDAD

El cambio de longevidad que ha ocurrido en los últimos cien años no había ocurrido en toda la historia escrita. Una persona que naciera a principios del siglo XX, como por ejemplo mi abuela, tenía una expectativa de vida de treinta y cinco años si era mujer y un poco menos, digamos treinta y tres si era hombre. Durante el siglo XX, la expectativa de vida al nacer ha alcanzado los ochenta y tres años en el caso de los hombres y los ochenta y seis en el caso de las mujeres. Es muy improbable que esta tendencia siga adelante si no cambiamos los paradigmas biológicos sobre los que se basa el estudio del envejecimiento. Aunque hay algunos biólogos del envejecimiento que proponen que se puede llegar a vivir hasta ciento cincuenta años, e incluso algunos hablan de vivir hasta mil años, es muy improbable que esto pueda alcanzarse en el futuro previsible y hay estudios epidemiológicos recientes de la *Albert Einstein School of Medicine* que demuestran que la longevidad máxima tiende a estabilizarse alrededor de los ciento diez años.

En cualquier caso, un concepto fundamental que hay que tener claro es que el envejecimiento no es una enfermedad. Hay muchas razones biológicas que apoyan esta idea y que fueron magistralmente resumidas por el gran biólogo Leonard Hayflick, comúnmente conocido por su identificación del “límite de Hayflick”. Sin embargo, la más sencilla de las razones que podemos atribuir a favor de la idea de que el envejecimiento no es una enfermedad es que ocurre a todas las personas; incluso podemos afirmar sin duda que ocurre a todos los individuos de cualquier especie de animales vertebrados. Si algo ocurre a todas las personas, no podemos considerar que es una enfermedad o bien tendríamos que cambiar el concepto de enfermedad. Las enfermedades más prevalentes en la ac-

tualidad, como pueden ser la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares, etcétera, no ocurren a toda la población sino a una proporción que en ningún caso llega ni siquiera a la mitad de la población. Por tanto, debemos aclarar que envejecer es normal, que ser viejo no es una enfermedad. Reitero, que si cambiamos el concepto clásico de enfermedad que se expone en el primer capítulo de todos los libros de medicina, en ese caso podríamos incluir el envejecimiento, pero no si nos atenemos al concepto de enfermedad clásico.

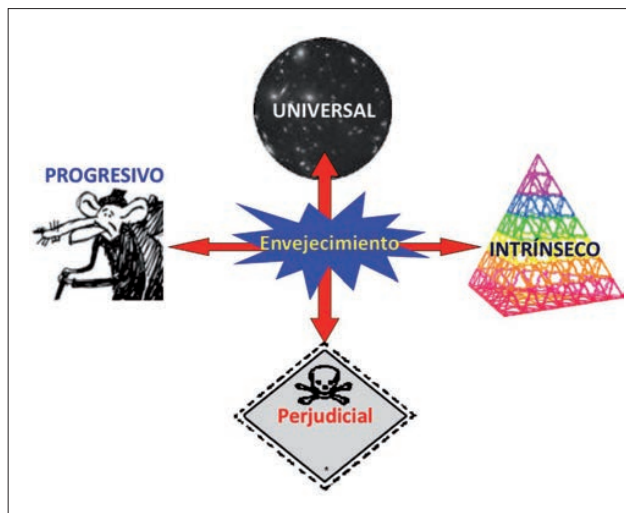
Un corolario importante que hay que señalar es que el envejecimiento no puede curarse. Esto no quiere decir, en absoluto, que no puedan curarse las enfermedades

asociadas al envejecimiento. De hecho, muchas se curan. En el contexto de este tipo de enfermedades, la palabra curación se entiende como el retraso de la aparición de la misma y por tanto tiene una importante connotación preventiva. Verdaderamente, y refiriéndome ahora a una enfermedad como la de Alzheimer, si consiguiésemos retrasar la transición a la demencia desde el deterioro cognitivo mínimo, unos cinco años, la incidencia de la enfermedad bajaría

a la mitad. La explicación es que en el final, todas las personas se mueren de una cosa u otra. Si retrasamos durante unos cinco años, como digo, la aparición de la demencia de tipo Alzheimer, el número de enfermos bajaría dramáticamente, incluso a la mitad.

## RETRASANDO LOS ACHAQUES DE LA EDAD

Los párrafos anteriores los he centrado en la idea de que uno no puede curar lo que no es una enfermedad. Esto no quiere decir en absoluto que uno no pueda retrasar las alteraciones que ocurren con el envejecimiento y que





tienden a tornar al individuo más frágil y con mayor tendencia a contraer enfermedades. Esto sí que se puede, y se debe hacer. Muchos de las maniobras para retrasar estos achaques se conocen como maniobras “anti-envejecimiento”. Conviene aquí resaltar qué es y qué no es la medicina anti-envejecimiento. Esta no debe considerarse como el elixir de la nueva vida. Muchos prometen “vivir para siempre” o “vivir siempre joven”. Esto es, simplemente, una falsedad y además una mala práctica médica porque se generan falsas expectativas. Mucho menos debe considerarse a la auténtica medicina anti-envejecimiento como un negocio para engañar a tontos dándoles vitaminas a altas dosis u otros variadísimos compuestos que, sin duda con cierto tinte despectivo, se conocen como la “basura anti-envejecimiento”.

Muy importante es darse cuenta que la medicina anti-envejecimiento no es geriatría. La primera nos enseña cómo vivir para envejecer mejor. Teóricamente, debería practicarse en todas las edades de la vida, pero tiene más sentido (porque los muy jóvenes no se preocupan para nada del problema del envejecimiento que ven como algo muy lejano) aplicarla en edades medias de la vida. Nadie consideraría que una persona de cuarenta a sesenta años está en edad geriátrica. Es en estas edades medias de la vida en las que tiene sentido la auténtica

medicina anti-envejecimiento y debe reservarse la geriatría para las edades más avanzadas de la vida; esto es, para personas de ochenta años en adelante. La geriatría es una especialidad independiente, separada completamente de otras, tales como la medicina de familia o la medicina interna, por citar solo dos que tratan del cuidado y las enfermedades específicas de las personas mayores. Asimilar la geriatría a la medicina interna es como asimilarla a la pediatría.

Volviendo a la medicina anti-envejecimiento, el verdadero objetivo de la misma es enseñar prácticas, básicamente estilo de vida que permitan retrasar la morbilidad; esto es, las enfermedades, comprimir las mismas al final de la vida: en último caso, la medicina anti-envejecimiento debe ser medicina preventiva.

### ENVEJECIMIENTO Y OXIDACIÓN

Entender un fenómeno tan complejo como el envejecimiento, del cual acabamos de hablar, ha llevado a los científicos a intentar formular teorías que expliquen el mismo. En una revisión que publiqué hace unos años, Jaime Miquel, Consuelo Borrás y yo identificamos más de trescientas teorías de envejecimiento. El problema es que aunque muchas explicaban parte, ninguna >>>

>>> explicaba todo el fenómeno asociado al envejecimiento. Quizás debamos buscar una nueva teoría de mucho más poder para explicar el fenómeno del envejecimiento. En este momento, no disponemos de una que nos explique todos los fenómenos asociados al envejecimiento y por tanto debemos movernos en aproximaciones. Albert Einstein se preguntaba por qué hacemos teorías y la contestación que ofrecía es que en primer lugar nos gusta entender (las últimas palabras que dijo Jacques Monod antes de morir fueron: *Je cherche à comprendre...*) y porque tendemos hacia la simplificación. Einstein explicaba que las teorías simplifican los procesos mentales para entender fenómenos tan complejos como, en nuestro caso, el envejecimiento y en el caso de Einstein el universo entero.

Una de las teorías que más predicamento ha tenido es la de los radicales libres. Como antecedentes diré que Rebecca Gershan, una investigadora argentina, identificó en los años 50 una similitud entre los daños asociados a las radiaciones ionizantes y el envejecimiento. Ese trabajo fue el punto de origen para que un año después Denham Harman propusiese la teoría de los radicales libres en envejecimiento donde literalmente decía que el envejecimiento era el resultado del daño producido por radicales libres en las estructuras celulares y al tejido de conexión entre las mismas.

Esta teoría fue ganando impulso y se mantuvo en boga durante unos cincuenta años. La mayor parte de los experimentos apuntaban a la idea de que los radicales libres, cuya formación es inevitable en las células, en realidad estaban causando daño a las mismas y era el origen del envejecimiento.

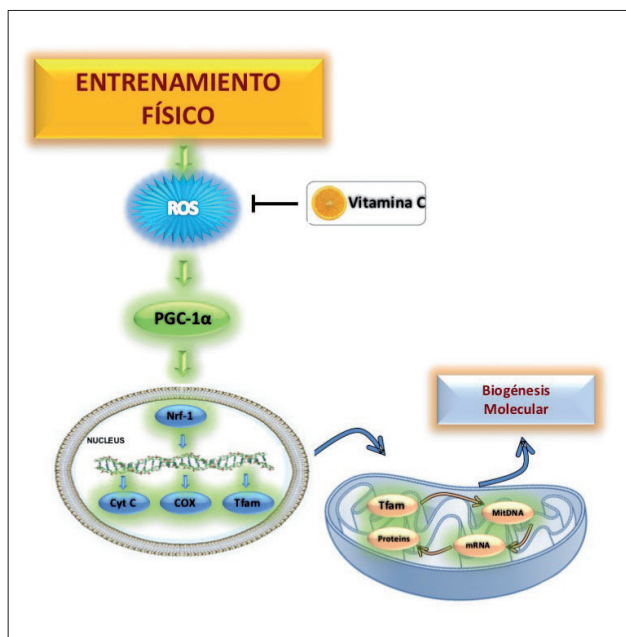
Un aspecto atractivo de esta teoría es que nos permitía intervenir. La obvia intervención era mediante antioxidantes. Durante muchos años, se propuso que deberíamos tomar cantidades notables de sustancias antioxidantes, especialmente vitaminas como la C y la E para retrasar los fenómenos asociados al envejecimiento. Un impulso fuerte a la idea de que había que tomar altas dosis de vitaminas antioxidantes lo dio Linus Pauling quien alrededor

de los años sesenta llegó a la convicción de que tomando dosis de vitamina C tan altas como dos o tres y hasta diez gramos al día, se mejoraría mucho la salud de la población. Pauling predicaba con el ejemplo y mantuvo una ingesta muy alta de estas vitaminas hasta su muerte. Escribió un libro llamado *Vitamin C, the common cold and the flu* donde se describían las acciones que él estimaba favorables de la vitamina C para la salud y longevidad. Pero a partir del año 2000 empezó a crecer la idea de que, en primer lugar, los radicales libres no podrían estar allí solamente para dañar a las células y que quizás sirviesen como señales en el entramado de control del metabolismo celular. Estudios epidemiológicos incluyendo meta-análisis serios nos permitieron llegar a la conclusión que la dosificación con altas cantidades de vitaminas antioxidantes no era favorable para la prevención, como se decía entonces, del cáncer, de las enfermedades cardiovasculares y de otras, sino más bien o eran inertes o causaban el proceso contrario, es decir, se aceleraban la aparición de estas enfermedades.

Estos experimentos, que hoy están fuera de duda, pusieron en tela de juicio la teoría de los radicales libres del envejecimiento. En mi opinión, la teoría de los radicales libres ha servido en gran medida para promover estudios de envejecimiento a la luz de una teoría coherente pero que es claramente insuficiente. En otro orden de cosas muy diferente, lo mismo puede decirse de la gravitación universal. Siguiendo a Karl Popper, toda teoría es científica si se puede diseñar experimentos para demostrar que es falsa. Solo esos experimentos aportan luz para el progreso del

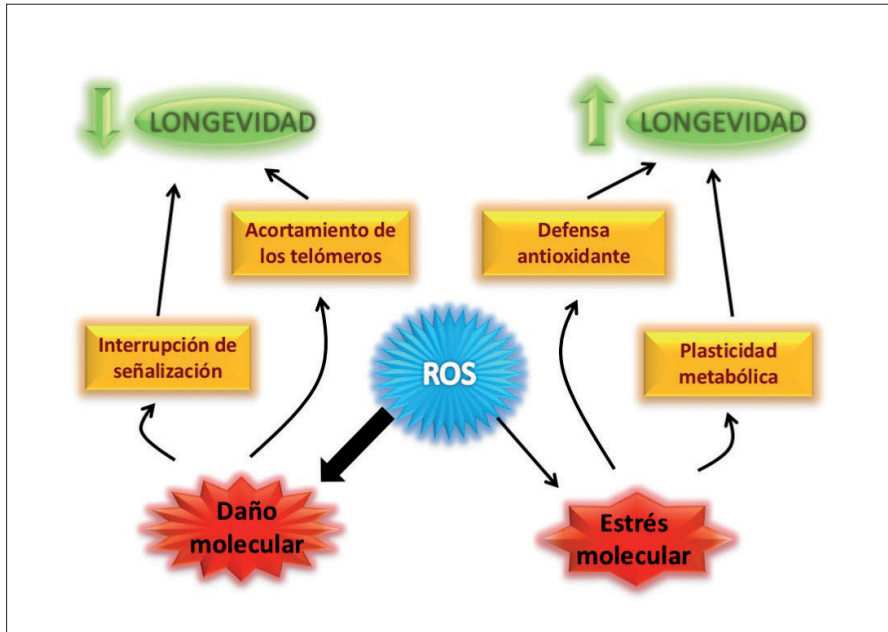
conocimiento cuando conseguimos por fin demostrar que una teoría no es completamente cierta. Eso es precisamente lo que ocurre con la teoría de los radicales libres y envejecimiento que explica muchos de los hechos asociados al envejecimiento, pero no todos.

Hay varias modificaciones de la teoría original de radicales libres y envejecimiento. Un hecho fundamental es que los radicales libres en sí mismos, no pueden ser malos. Si lo fuesen, en el curso de la evolución los animales y las plantas hubieran prescindido de la acción de los radicales libres. En realidad, los radicales libres sirven como parte de una compleja e interesantísima red



de señalización celular. En el envejecimiento, y debido a la inestabilidad termodinámica (como señaló el propio Hayflick), se pierde fidelidad en la transmisión de

dar es *al envejecer nos oxidamos de una manera inadecuada*. En último extremo está la imposibilidad de mantener al 100% los mecanismos de reparación. No me detendré en



analizar los aspectos finos de la idea de la inestabilidad termodinámica porque se sale mucho del objetivo de este artículo y de mis propios conocimientos. Baste decir que con el envejecimiento pierden finura los sutiles mecanismos que llevan al equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. Ello conlleva una mayor dificultad para mantener la homeostasis celular y la homeostasis a nivel de organismo. El resultado final es que se altera la función celular y se llega al envejecimiento. A la luz de los paradigmas actuales de la ciencia, evitar el envejecimiento es imposible. No es este un

mensaje descorazonador. Lo que sí que podemos hacer es mantener el vigor durante el mayor tiempo posible para llegar a un envejecimiento satisfactorio y feliz. ■

señales en las redes de señalización celular. Por tanto, nosotros hemos postulado la teoría de disrupción de la señalización celular en el envejecimiento. Lo que ocurre según esta modificación de la teoría de los radicales libres es que la señalización asociada a los radicales libres pierde fidelidad en el envejecimiento. Entonces se alteran muchos mecanismos que conducen a fallos en la homeostasis celular que acaban conllevando alteraciones celulares que en último extremo hace a la célula, y al ser multicelular, más vulnerable y susceptible a daño.

mensaje descorazonador. Lo que sí que podemos hacer es mantener el vigor durante el mayor tiempo posible para llegar a un envejecimiento satisfactorio y feliz. ■

### CONCLUSIÓN

A la pregunta si envejecemos porque nos oxidamos o nos oxidamos porque envejecemos la respuesta que cabe

### PARA LEER MÁS

Hayflick L. "Biological aging is no longer an unsolved problem" *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1100 (2007) 1–13.

Kelly DP. "Ageing theories unified" *Nature* 470, (2011) 342–3.

Viña J, Borras C, Miquel J. "Theories of Ageing" *IUBMB Life* 59, (2007), 249–54.

Viña J, Borras C, Abdelaziz KM, García-Valles R, Gómez-Cabrera MC. "The Free Radical Theory of Aging Revisited: The Cell Signaling Disruption Theory of Aging". *Antioxid Redox Signal.* 19 (2013) 779–87.