

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad:  
**GERIATRÍA**

Tema:  
**TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO**

Dr. Rafael Jara López





El envejecimiento en un individuo que pertenece a una especie, está determinado por el desarrollo de un fenotipo que es el producto de la interacción de la dotación genética y el ambiente. El resultado de ambas influencias determina cuán prolongado es el ciclo vital.

Es decir, cada individuo posee un bagaje genético que establece las bases del funcionamiento de ese organismo individual de un modo común a toda su especie. Pero por otra parte, la conducta de cada organismo individual genera las condiciones para que su expectativa de vida individual aumente o se reduzca dentro de los límites que su dotación genética lo permita.

## CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO:

---

- Universal, afecta a todos los seres vivientes.
- Irreversible. No se puede revertir ni aún detener, pese a todos los esfuerzos que intentan lograrlo.
- Heterogéneo e individual. Cada especie tiene un ciclo de vida más o menos determinado, pero en cada especie los individuos tienen ciclos vitales muy variables. Esto también se entiende al ver el envejecimiento de los órganos, los que envejecen de manera variable en un mismo individuo.
- Deletéreo, porque lleva a una disminución o pérdida de una función.
- Intrínseco, en lo fundamental el envejecimiento radica en procesos propios del organismo y la influencia ambiental es limitada.

Para entender mejor estos conceptos podemos distinguir entre el ciclo vital máximo y el ciclo vital medio.

### Ciclo vital máximo

Es el rango máximo de tiempo que puede alcanzar la vida de un individuo o su especie, optimizando al máximo las condiciones favorables para su sobrevivencia.

Está determinado genéticamente.

### Ciclo vital medio

Es el ciclo vital que efectivamente se ve en un individuo o su especie. Está influido por el estilo de vida, presencia de enfermedades y las condiciones del ambiente. Es semejante a la expectativa de vida, la que va mejorando en la medida que se el estilo de vida se acerca a las condiciones óptimas.

Lo observado por las poblaciones humanas a lo largo de la historia son un buen ejemplo de lo anterior. La expectativa de vida o ciclo vital medio ha aumentado sostenidamente. En la actualidad las poblaciones humanas alcanzan una expectativa de vida que en el pasado no habría sido posible imaginar. El ciclo vital medio de la población ha aumentado progresivamente.

Por otra parte aún hoy es imposible determinar el ciclo vital máximo para los seres humanos. Es motivo de discusión la duración máxima de la vida humana.



## TEORÍAS EXTRÍNSECAS DEL ENVEJECIMIENTO

---

La mayoría de la información disponible en torno a los mecanismos del envejecimiento se refiere a mecanismos que ocurren dentro de un organismo, en sus órganos, tejidos y células. Es lo que se ha llamado mecanismos “intrínsecos”. Al explicar estos mecanismos se suele dejar de lado el hecho de que los organismos transcurren su vida interactuando con el medio ambiente, intercambiando materia, energía y desarrollando conductas, las que ocurren en un hábitat.

Esto ha permitido entender el envejecimiento como un producto de lo que se podría llamar “Stress ambiental”. Los elementos del ambiente que son fundamentales para vivir, pueden causar una influencia crucial en el proceso de envejecimiento.

Estas interacciones son muy complejas, pero se han logrado establecer algunos ejemplos.

En algunos casos esto es muy evidente como ocurre con la concentración de oxígeno, la temperatura y los componentes de la dieta.

Hay especies en las que la duración de la vida es inversamente proporcional a la temperatura en que se vive. Algunas de ellas son: *Drosophyla melanogaster*, algunos peces y animales poiquilotermos (cuya temperatura corporal depende de la temperatura del ambiente).

Otros animales han demostrado una prolongación de su ciclo vital al restringir el aporte calórico dietario. En diferentes especies, especialmente entre los humanos se puede retrasar el inicio de diferentes enfermedades. Es el caso del síndrome metabólico, la conjunción de obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia, las que originan a su vez, la patología vascular (coronaria, cerebral, etc.), que hoy predomina en el espectro epidemiológico. Pero en el caso de los humanos la restricción calórica puede ser un factor de riesgo para enfermedades carenciales. En resumen es posible que exista un esquema nutricional óptimo para cada especie, que al ser incorporado al estilo de vida de los individuos, contribuya a alcanzar un ciclo vital máximo.

En otros, las concentraciones de oxígeno ambiental elevadas reducen el ciclo vital.

Estas observaciones establecen una relación inversa con la disipación de energía y el metabolismo basal (Teoría del rate of living).

Ambos son expresión del consumo de oxígeno.

## TEORÍA DEL ENVEJECIMIENTO DE ÓRGANOS Y SISTEMAS

---

Cuando un individuo envejece, habitualmente se observa una disminución en el rendimiento fisiológico de diversos órganos y sistemas, lo que se expresa como una disminución en la capacidad de mantener la homeostasis.

Junto a esto se observan cambios histológicos en órganos y tejidos, los que suelen ser más o menos característicos.

Se estima que diversos órganos reducen su rendimiento fisiológico en 1% al año.



Estos cambios han sido estudiados en especial en tres sistemas: endocrino, nervioso e inmunológico. Sus cambios aparecen como controladores del proceso de envejecimiento.

En el sistema endocrino, las glándulas, en especial la tiroides, presenta una involución con el envejecimiento, y las gónadas que producen cambios como la menopausia y la andropausia fueron señaladas como controladores del envejecimiento.

El sistema inmunológico, sufre un deterioro denominado Inmuno senescencia, limitando su capacidad de defender al individuo.

La unidad neuroendocrina también ha sido señalada como un área de interés.

Esta teoría presenta falencias. Por una parte, carece de universalidad.

No todas las especies que envejecen tienen complejos sistemas endocrinos.

Los cambios en estos sistemas son parte de un proceso más general, radicado en un sitio común de las células, como por ejemplo el genoma.

Por eso las teorías hoy se han enfocado en el envejecimiento celular y molecular.

## ENVEJECIMIENTO CELULAR IN VITRO

---

### Límite mitótico de Hayflick

Tradicionalmente se pensaba que las células mantenidas en cultivo se dividían indefinidamente. En la década de los años 60's, Leonard Hayflick observó que existía un límite observando que los fibroblastos están limitados en su capacidad de dividirse. Este límite es diferente en distintas especies. Por ejemplo:

Humanos      50 divisiones

Pollo            20 divisiones.

Es fue la primera vez en que se postulaba que el crecimiento de un tejido podría explicar el envejecimiento.

Aunque se postuló la presencia de un límite de Hayflick en todas las células eucarióticas, pronto se observó que esta característica no es claramente aplicable a todas las células del cuerpo.

Aparentemente las células que no han llegado a un estado diferenciado definitivo, mantienen la capacidad de dividirse muchas más veces y por un tiempo prolongado. En cambio las que llegan a su madurez, dejan de hacerlo.

Existen diversos tejidos donde las divisiones alcanzan un número mucho mayor, por ejemplo:

**Piel :** Se genera una nueva capa cada 4 días, cual corresponde a 90 duplicaciones por año y 9000 duplicaciones en 100 años.

**Glóbulos rojos:** Existe un recambio cada tres meses.



## **Telómeros y telomerasa**

### **Telómeros:**

Los telómeros son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es mantener la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, asegurando su mantención en la división celular y durante todo el tiempo de vida de las estirpes celulares.

Estas secciones del ADN se acortan cada vez que una célula se divide. “Cuentan” cuántas veces se ha producido una división celular en un tejido.

Protegen el ADN y aseguran su exacta transcripción.

Cuando el telómero ya es muy corto, la célula pierde la capacidad de dividirse, poniendo así un límite en el número de veces que una célula puede dividirse.

De algún modo esto es congruente con el límite mitótico de Hayflick.

Pero lo anterior deja de cumplirse en las células que poseen telomerasa.

### **Telomerasa**

Las células de tejidos “inmortales” poseen telomerasa.

Esta es una enzima transcriptasa inversa que reconstruye los segmentos de telómero perdido en mitosis. Así cada vez que acorta el telómero, la telomerasa repone el segmento perdido.

Experimentalmente se ha instalado en tejidos de células comunes, que cumplen un ciclo vital determinado, convirtiéndolas en tejidos inmortales.

Esta sería una explicación de por qué los tejidos con elevado recambio, no presentan agotamiento de su potencial mitótico.

Existen células que no se reproducen, no acortan sus telómeros. Son células diferenciadas, por ejemplo las neuronas. El envejecimiento de ellas no se puede asociar con el acortamiento de los telómeros, limitando esta teoría como una explicación universal del envejecimiento.

### **Envejecimiento celular in vivo.**

Las células diferenciadas envejecen de modo similar en distintos tejidos, órganos y especies. Este proceso, esencial en la vida de las especies, es similar en insectos, roedores y humanos. A nivel subcelular se produce una

Reducción en número de mitocondrias y ribosomas, se acumula la lipofucsina, se producen entrecruzamientos de las fibras de colágeno, baja el recambio de proteínas, y otros procesos tales como oxidación de aminoácidos sulfurados, glicosilación no enzimática de proteínas, descenso de oxidación intramitocondrial de proteínas, etc.

Lo que ha sido difícil es encontrar un proceso biológico común que explique por sí solo estos cambios.



## Muerte celular apoptótica

El envejecimiento supone la muerte de un número significativo de células, pero sin que esto se acompañe de un proceso inflamatorio evidente, ni de la presencia de signos de patología.

La Apoptosis es la muerte celular genéticamente regulada. Las células se encogen empaquetando su contenido citoplasmático y luego sufriendo fragmentación celular. La ausencia de contacto del material enzimático intracelular con el espacio intercelular evita la ocurrencia de un proceso inflamatorio. Las vesículas son fagocitadas asegurando la estabilidad del tejido donde ocurre. La célula va a sufrir este proceso a través de una señal proapoptótica. Esta puede ser inducida por glucocorticoides, radicales libres y déficit bioenergético.

Así se puede lograr el control de poblaciones celulares. Sin embargo no es un modelo satisfactorio para explicar el envejecimiento, En diversos organismos existe baja evidencia de apoptosis al envejecer; tales como la drosóphila. En ella lo que sí se ve es una atrofia de sus órganos con cambios subcelulares como reducción en el número de ribosomas y mitocondrias. Lo mismo en otras especies.

Un caso especial es el del hipocampo. Con sorpresa se ha descubierto la presencia de neuronas nuevas en sujetos adultos de roedores, primates y humanos, poniendo en discusión el paradigma de la ausencia de reproducción neuronal después del nacimiento. Junto a la aparición de neuronas nuevas se mantiene un número constante en la población neuronal hipocámpica. Por ello se supone que puede existir apoptosis aunque en una tasa baja. En cambio la apoptosis es muy frecuente, y evidente, en los tejidos que poseen células con alto recambio.

Aunque cabe señalar que en los sistemas neuronales envejecer significa, tal vez con mayor propiedad, la pérdida de conexiones sinápticas más que reducción de población neuronal.

En algunos casos envejecer significa un cambio de target apoptótico: en los testículos de las ratas la apoptosis disminuye entre los espermatogonios y aumenta entre los espermatoцитos primarios.

También se ha visto que la restricción calórica, logra que las células intestinales se sensibilicen a la apoptosis, lo cual reduce riesgo de aparición de tumores.

## TEORÍA DE LA MEMBRANA

---

Tanto las membranas citoplasmáticas como las de los organelos mantienen la homeostasis a través de permeabilidad específica y mecanismos de transporte activo. Al envejecer se produce un deterioro tanto de la membrana plasmática como de los organelos subcelulares.

Aparentemente este proceso es el producto de la peroxidación de ácidos grasos no saturados por radicales libres en membranas de diversos tejidos.

Las neuronas envejecidas presentan baja excitabilidad eléctrica y mayor duración de potencial de acción y muestran un predominio de canales de calcio sobre los de sodio.

Como oposición a esta teoría se puede argumentar que las estructuras fundamentales de la membranas son continuamente renovadas a lo largo de toda la vida, por lo que no se explica el envejecimiento exclusivamente por esta vía.



## TEORÍA DE LA MUTACIÓN GENÉTICA

---

Esta teoría sostiene que los cambios de las células al envejecer podrían derivar de una inestabilidad de la información molecular en el genoma.

Habría mutación del ADN mensajero, alterando síntesis de proteínas con la consiguiente pérdida de funciones metabólicas.

Sin embargo las radiaciones ionizantes y las sustancias mutagénicas no reproducen el envejecimiento por lo que estos cambios tampoco dan cuenta satisfactoria de este proceso.

## TEORÍA DE ERROR CATASTRÓFICO

---

También se ha postulado que una mutación sería el inicio del proceso de envejecimiento al producir proteínas alteradas.

Sin embargo no se ha demostrado la existencia de proteínas alteradas como fenómeno predominante al envejecer.

Podría haber una reducción del ADN redundante o metabólico, del cual existen muchas copias para asegurar la función especializada de las células.

Al disminuir se reduce la regeneración de organelos subcelulares en animales viejos.

### **Análisis mutacional**

#### **Selección de mutantes longevos**

El envejecimiento se puede caracterizar como una serie coordinada de cambios en la acción de los genes.

Esto puede analizarse viendo características genéticas de mutantes de mayor longevidad.

Músculo de ratones longevos: se produce una variación significativa de la expresión en el 1.8 % de los genes al envejecer.

Esto se atenúa en ratones sometidos a la restricción calórica.

Entre los cambios se observa descenso de la expresión de genes relacionados con el metabolismo energético, vías biosintéticas y recambio de proteínas

(Esto es compatible con la Teoría de "Rate – of – living" o tasa de envejecimiento)

#### **Selección de mutantes longevos:**

Se ha observado en el *Caenorhabditis elegans*, un nemátodo que dentro de su especie presenta mutantes con longevidad mayor que la normal.



Estos tienen un metabolismo menos intenso y desarrollan menor actividad que los menos longevos.

## TEORÍA DEL SOMA DESECHABLE

---

La longevidad de las especies depende del equilibrio entre:

- Competencia reproductora
- Eficacia de sus mecanismos de mantenimiento
- Reparación de las células diferenciadas del soma.

Considerando esto, se sostiene que los organismos planifican desde su nacimiento los mecanismos que permiten dedicar los recursos necesarios a la reproducción de la especie.

Si determinadas estructuras corporales no son dedicadas a la reproducción no se convierten en objeto de reparación ante eventuales daños, debido a que compiten con la reparación de otras estructuras que sí la permiten.

El organismo es desechado una vez asegurada la mantención de la especie a través de la reproducción.

## TEORÍA DE LOS RADICALES LIBRES

---

Los radicales libres son fragmentos moleculares altamente inestables, por ello, muy reactivos que pueden producir reacciones no programadas, dañando a las moléculas que entran en contacto con ellos. Pueden alterar las membranas celulares y el material genético.

Pueden acelerar el envejecimiento por efecto de la acumulación del efecto de estas moléculas químicamente inestables. También se les responsabiliza de otras reacciones que pueden terminar en la producción de cáncer, amiloidosis, procesos inflamatorios crónicos, las cataratas, inmunodeficiencia y aterosclerosis.

La concentración elevada de oxígeno lleva al deterioro, situación comparable a las células irradiadas.

La toxicidad de los radicales libres causa el envejecimiento ante la incapacidad de las defensas antioxidantes.

Los radicales libres oxidan muchas estructuras biológicas, dañándolas. Es lo que llamamos el **daño oxidativo**, importante causa del envejecimiento. En algunas ocasiones, la producción de radicales libres puede aumentar en forma descontrolada, situación conocida con el nombre de **estrés oxidativo**. Este concepto expresa la existencia de un desequilibrio entre las velocidades de producción y de destrucción de las moléculas tóxicas, lo que da lugar a un aumento en la concentración celular de los radicales libres.

Un antioxidante es aquella sustancia que presenta bajas concentraciones respecto a la de un sustrato oxidable, que retarda o previene su oxidación. Los antioxidantes que se encuentran naturalmente en

el organismo y en ciertos alimentos pueden bloquear parte de este daño debido a que estabilizan los radicales libres. Son sustancias que tienen la capacidad de inhibir la oxidación causada por los radicales libres, actuando algunos a nivel intracelular y otros en la membrana de las células, siempre en conjunto para proteger a los diferentes órganos y sistemas.

**Según su origen** existen diferentes tipos de oxidantes:

**Antioxidantes endógenos:** son mecanismos enzimáticos del organismo

Entre ellos tenemos:

- superóxido dismutasa,
- catalasa,
- glutatión peroxidasa,
- glutatión
- coenzima Q

Algunas de estas enzimas requieren cofactores metálicos como selenio, cobre, zinc y magnesio para poder realizar el mecanismo de protección celular.

**Antioxidantes exógenos:** son ingeridos en la dieta y se depositan en las membranas celulares impidiendo su lipoperoxidación, por ejemplo, vitaminas E y C y el caroteno.

Esta teoría está muy vigente actualmente, sin embargo, no explica por qué los metazoos envejecen y los organismos unicelulares en medio óptimo no parecen hacerlo.

## TEORÍA MITOCONDRIAL DEL ENVEJECIMIENTO CELULAR

---

Envejecimiento está unido a la desorganización mitocondrial.

Las mitocondrias poseen el ADN mitocondrial, sistema genético semi independiente, que permite la reproducción mitocondrial.

El ADN mitocondrial regula producción de proteínas hidrofóbicas de la membrana mitocondrial interna.

- Citocromos
- Citocromooxidasa
- ATPasa

Los radicales libres mantienen en permanente stress a las mitocondrias.

Si fallan mecanismos antioxidantes se afecta su capacidad reproductiva y funcional y baja la producción de ATP. Además se produce una pérdida de rendimiento de resistencia al stress.

El ADN mitocondrial es más sensible a las mutaciones que el genoma nuclear.

Por otra parte el genoma mitocondrial es más sensible en los organismos viejos que en los jóvenes.

En el envejecimiento ocurre la oxidación de antioxidantes tiólicos, reduciendo la defensa antioxidante, con el consiguiente decaimiento de la función mitocondrial.

## EVOLUCIÓN BIOLÓGICA Y ENVEJECIMIENTO

---

El común denominador de los efectos del paso del tiempo a todos los niveles de organización es la entropía es decir, el aumento de la desorganización en cada nivel.

Un organismo fracasa cuando no logra mantener su nivel óptimo de organización.

Entonces por qué es más difícil para un organismo mantener la que ya está formado que alcanzar su madurez, cosa que logra antes, en la etapa de crecimiento y desarrollo.

Tal vez la respuesta sea que el objetivo es mantener la especie y no la longevidad.

Esto se logra a través de una doble estrategia en la evolución.

Por una parte tenemos organismos de desarrollo rápido, corta vida y alta fertilidad (metabolismo rápido). Por otra, los tenemos de desarrollo lento, larga vida, y baja fertilidad (metabolismo lento). La diferencia entre ambos es la producción de radicales libres. Un metabolismo más lento permite la menor presencia de moléculas inestables y consiguientemente una vida más larga.

### **Envejecimiento: niveles de organización biológica.**

#### **Población:**

Aumento de las diferencia interindividuales.

#### **Organismo:**

Reducción de rendimiento fisiológico y capacidad homeostática.

#### **Sistemas fisiológicos:**

Menor rendimiento funcional; cardiaco, respiratorio, muscular y reproductor.

#### **Célula:**

Cambios primarios en células diferenciadas y homeostáticos en células menos diferenciadas.

#### **Organelos subcelulares:**

Afectados por lesiones oxidativas de la mitocondria. Bajo nivel de ATP y de recambio de proteínas.

### ADN:

Pérdida mutación o inactivación del genoma mitocondrial como efecto de la acción de radicales de oxígeno y peróxido.

Ninguna teoría parece satisfactoria.

Éste parece el efecto de

- a) La diferenciación celular con células con muchas mitocondrias y altas tasas de metabolismo celular.
- b) Deterioro mitocondrial.
- c) En la medida que progresa la evolución se observa la aparición de células diferenciadas, con alto consumo de oxígeno y nula capacidad de regeneración celular, que acumulan lesiones peroxidativas. El ejemplo más adecuado lo dan las neuronas.

## CONCLUSIÓN

---

Luego de revisar las diferentes teorías en torno al envejecimiento, no queda otro camino que aceptar el hecho de que ninguna de ellas explica por sí sola este complejo proceso. Más bien éste sería el producto de una combinación de todas ellas. Además se debe considerar que durante la vida de cada individuo, las distintas circunstancias, estímulos ambientales, conductas y maneras de desarrollar el ciclo vital, determinan que el envejecimiento depende de modo importante de un proceso individual.

## CASOS CLÍNICOS

---

**1.- Dentro de las teorías extrínsecas del envejecimiento se ha observado en algunas especies animales lo siguiente:**

- a) Se prolonga el ciclo vital con aumento del aporte calórico.
- b) Las concentraciones de oxígeno elevadas reducen el ciclo vital**
- c) El aumento de la temperatura prolonga el ciclo vital.
- d) No existe influencia real del ambiente en la duración del ciclo vital.
- e) El aumento de consumo de oxígeno prolonga el ciclo vital.

Las teorías extrínsecas del envejecimiento aluden al afecto del ambiente sobre los organismos vivos. Según lo expresado en la evidencia que sustente esta teoría, la única afirmación en torno al tema que es correcta es la b)

## 2.- De acuerdo a la teoría de los radicales libres se puede afirmar:

- a) La disminución del aporte de oxígeno aumenta las moléculas reactivas.
- b) Explica el envejecimiento de los organismos unicelulares.
- c) La presencia de amiloidosis o cáncer es independiente de los radicales libres
- d) El envejecimiento es producto del fracaso de los sistemas antioxidantes**
- e) El envejecimiento es el producto de reacciones químicas programadas en los sistemas biológicos.

La teoría de los radicales libres sostiene que estas moléculas, químicamente muy inestables, realizan reacciones no programadas, dañando estructuras que entran en contacto con ellas, produciendo envejecimiento y enfermedades como el cáncer y la amiloidosis. El organismo se defiende de ellas a través de los sistemas antioxidantes.

Efectivamente, el fracaso de estos sistemas es señalado como causa del envejecimiento, como lo señala la respuesta d).

## 3.- De las teorías del envejecimiento expuestas podemos decir:

- a) La teoría del envejecimiento de órganos y sistemas se basa en cambios del sistema músculo esquelético.
- b) El límite mitótico de Hayflick puede aplicarse a todas las células del organismo.
- c) Todas las células de los mamíferos poseen telomerasa.
- d) Las radiaciones ionizantes son un buen modelo para explicar la teoría de la mutación génica.
- e) Cambios ambientales como baja temperatura y bajo aporte calórico prolongan el ciclo vital.**

Si nos remitimos a los conceptos relacionados con cada una de las teorías mencionadas en esta pregunta, la única afirmación consistente con lo expuesto en el capítulo, es la e).

## 4.- En la teoría de la selección de mutantes longevos

- a) Se confirma la influencia genética en el envejecimiento.**
- b) Todos los individuos de una especie tiene un ciclo vital de duración similar.
- c) Los cambios en el ciclo vital son independientes del consumo de oxígeno.
- d) Los individuos de mayor actividad motora viven por más tiempo.
- e) El ciclo no es modificable por la restricción calórica.

En la teoría mencionada se sostiene que en algunas especies existen individuos con ciclo vital de diferente duración, dependiendo de su bagaje genético. Sin embargo ellos están expuestos a variables ambientales como el aporte calórico. Y en ellos, el consumo de oxígeno se asocia a mayor actividad motora y a un ciclo de vida más corto. Por ello, la única alternativa correcta es la a).

### 5.- Según la teoría mitocondrial del envejecimiento celular:

- a) El ADN mitocondrial es totalmente independiente del ADN nuclear.
- b) El ADN mitocondrial es más sensible que el ADN nuclear a las mutaciones.**
- c) La sensibilidad a los radicales libres permanece inalterable a lo largo de la vida..
- d) El envejecimiento es independiente de los radicales libres producidos en la mitocondria.
- e) El envejecimiento es independiente de los cambios en la membrana mitocondrial.

En la teoría mitocondrial, se expresa que el envejecimiento es producto de un decaimiento de la actividad mitocondrial producto de la acción de radicales libres, la que posee un ADN semi independiente del nuclear y que se hace más sensible en la edad más avanzada. Expresa que además se produce un daño en las membranas de la mitocondria. El ADN mitocondrial es más sensible que el nuclear al efecto de los radicales libres. Por ello, la única respuesta correcta es la b).

### LECTURAS RECOMENDADAS

---

1. Salvador –Carulla, Cano Sanchez, Cabo-Soler. Longevidad. Tratado integral sobre salud en la segunda mitad de la vida. Editorial Médica Panamenricana. Madrid 2004.
2. Kirkland J.L. The biology of senescence: potential of prevention of disease. Clin Geriatric Med 2002; 18: 383-405.
3. Arking R, The Biology of Aging. Observations and Principles Third Edition. Oxford University Press. New York, 2006.
4. Jara R. Revista del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2008 Vol 19 n 284-290.