



## PONENCIAS PRESENTADAS AL IV CONGRESO DE LA S.E.M.A.L.

CONFERENCIA INAUGURAL

# Antienvejecimiento y Mantenimiento de la Armonía Corporal

*Dr. Joaquín González Aragón*

*Presidente de Honor de la Sociedad Mexicana de Medicina Antienvejecimiento y Longevidad*

*Expresidente de la Sociedad Mexicana de Geriátría*

Ante el panorama de una medicina alópata que se muestra incapaz de resolver en su totalidad los problemas de la gran epidemia de enfermedades crónico degenerativas asociadas con el envejecimiento a pesar de los grandes avances en la tecnología y farmacología y ante una medicina social que en la mayoría de los países enfrenta el caos de la deshumanización y falta de recursos financieros; es mi intención llamar la atención de la comunidad médica sobre la importancia de la activación de los mecanismos sanadores propios.

Ignoro los motivos que justifican el "olvido" por parte de científicos, profesores y profesionales de la salud sobre este elemento clave: el poder natural de mantenimiento de la armonía corporal (autocuración) que posee nuestro cuerpo. Por lo que considerando que su conocimiento debe ser obligatorio para todo médico y parte de la educación para la salud de la población.

La conclusión es muy simple: EL CUERPO PUEDE CURARSE A SI MISMO; puede hacerlo porque posee sistemas (poderes) de autocuración que constituyen la mayor esperanza de recuperación de cualquier problema clínico, desde un simple resfriado hasta un cáncer. Desde que nacemos en todos los planos de organización biológica, desde el ADN, hasta células, tejidos, órganos, aparatos y sistemas, existen en nosotros mecanismos de autodiagnóstico, advertencia, regeneración, autorreparación, siempre dispuestos a activarse cuando surge la necesidad.

En mi calidad de médico que difunde el conocimiento de la medicina antienvjecimiento mi principal interés es prevenir, detener, retardar, posponer e incluso revertir el deterioro del envejecimiento a fin de mantener a la gente sana, activa y productiva. Estoy convencido del hecho de que existe un sistema de mantenimiento de la armonía corporal cuyos mecanismos no se han estudiado ni descubierto aún y cuya clave esta en las células y se hace más complejo en los planos mas elevado de la organización bioquímica.

La clave de mantener en óptimo estado el sistema natural de autocuración, automantenimiento y autorreparación está en proteger, nutrir y reparar los 100 trillones de células de nuestro cuerpo a fin de darle los recursos para que realice su trabajo en la armonía bioquímica del terreno biológico junto con los estilos de vida saludables y el control de los factores emocionales y espirituales.

Los organismos vivientes tienen campos biomagnéticos que los circundan, estos campos son las sumas de los campos magnéticos de células, tejidos y órganos. En la actualidad se están entendiendo los mecanismos de la electricidad biológica y los campos electromagnéticos, conectándolos con la ciencia médica. Se está entendiendo la forma como se generan y como se alteran con la enfermedad a fin de poder manipular dichos campos para activar la autocuración en caso de trastornos y enfermedades.

Por otro lado existe un consenso sobre la relación



mente/cuerpo en la curación. Las actitudes del pensamiento, las emociones, la fe y las cuestiones espirituales activan y desactivan los interruptores de los mecanismos de mantenimiento corporal.

Aquí se destaca la validez absoluta de la relación médico/paciente. El médico debe entender que su

mejor arma terapéutica es saber interactuar positivamente con sus pacientes. Hay pacientes que con sólo ver y escuchar a su médico llevan la mitad de su curación, mientras que otros tienen que enfrentarse a médicos frustrados, prepotentes y pesimistas que jamás debieron haber abrazado esta noble profesión.

MESA REDONDA: MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO

## Remodelación Facial Programada

*Dr. Grabiél Planas*

*Clínica Planas. Barcelona. España*

La gran variedad de procedimientos terapéuticos que existen hoy para el rejuvenecimiento facial no quirúrgico (diversos tipos de peelings, diferentes materiales de relleno, radiofrecuencia, luz pulsada, aparatología Laser, toxina botulínica...) hace cada vez más difícil la elección del tratamiento adecuado para cada paciente.

Todo esto nos ha motivado a desarrollar un programa de tratamientos de acuerdo a un diagnósti-

co previo del tipo de piel, patologías cutáneas, ritides y otras necesidades de cada paciente, mediante el cual se pretende tratar la cara de la paciente desde la capa córnea hasta el plano muscular, valiendonos de todo el arsenal médico antes citado.

Dicho programa queda enclavado en el marco de un calendario anual que facilita el seguimiento del mismo por parte de nuestras pacientes.

## Tratamiento de arrugas labiales y tatuajes mediante radiofrecuencia preprogramada

*Dr. Mario Cabral. Sao Paulo. Brasil*

Usando uma corrente com as características elétricas corretas é possível fazer a desepitelização da pele. A separação da epiderme da derme é seletiva.

Apesar das aplicações da desepitelização serem intensas vamos nos ater às rugas labiais e às tatuagens em nosso trabalho.

A remoção da epiderme, cuja espessura varia de uma pessoa a outra e também de uma área do corpo a outra, permite a aplicação de produtos químicos à superfície a ser tratada. Geralmente utilizamos substâncias químicas fracas, que podem ter

quase nenhum efeito quando aplicadas à pele intacta, porém, quando utilizadas na pele desepitelizada seus resultados são muito superiores à produtos químicos de alta concentração.

As soluções químicas que utilizamos após a desepitelização são o cloreto de sódio e a resorcina. Com esta técnica não há nenhum risco de agir inadvertidamente em uma área adjacente, porque o agente químico agirá somente onde a pele foi desepitelizada e não há sangramento, pois a derme papilar é não vascularizada.



Os resultados tanto para tatuagens como para remoção de rugas labiais são excelentes desde que utilizemos a correta técnica e que o seguimento do paciente seja adequado. Para o tratamento das tatuagens, que a meu ver não é um tratamento estético, acaba sendo até mais eficaz que o laser,

pois não é seletivo a cor, e com uma única sessão poderemos remover entre 60 e 90% de uma tatuagem profissional.

Já as rugas labiais apresentam um resultado duradouro e a recuperação é mais rápida do que um tratamento de fenol clássico.

## Frontal and Labial Muscular Balance and Botulinum Toxin

*Lakhdar Belhaouari, Plastic Surgeon - Toulouse, France*

**Resume:** Connaître l'anatomie des muscles peauciers du visage, leurs fonctions, leurs synergies avec leurs agonismes ou antagonismes, comprendre la fameuse Balance Musculaire Frontale et la non moins fameuse Balance Musculaire Labiale, considérer les remaniements anatomiques et histologiques induits par le vieillissement au niveau de la surface cutanée et de la fonction musculaire des muscles peauciers sous-jacents, sont primordiaux pour maîtriser une technique optimale et pour mieux dominer l'apport thérapeutique remarquable procuré par la toxine botulique, car existe dans son utilisation un

risque opérateur-dépendant non négligeable.

**Summary:** A good knowledge of the anatomy of the muscles of the upper third of the face and their function, a good understanding of the famous Frontal Muscular Balance and Labial Muscular Balance, to consider the anatomic and histological modifications induced by ageing in the cutaneous layer and the muscular function of the underlying superficial muscles, are essential for a better approach and for an easy and safe use of botulinum toxin, remarkable product, and for avoiding its operator-dependent risks.

MESA REDONDA: CIRUGÍA PLÁSTICA, ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO

## Programmed Aesthetic Facial Rejuvenation (PAFR)

*Dr. Bayard Fisher  
Cirujano. Sao Paulo. Brasil*

**Introduction:** This work addresses the use of techniques in aesthetic medicine that are meant for facial rejuvenation in an experiment which is characterized by the harmony of its results. The methods that were systematically analyzed were: bioplasty with PMMA filling, self-support filament, sequential intradermal therapy, carboxylic therapy, peeling, and botulin toxin. We have defined such an arsenal, when grouped together, as Programmed Aesthetic Facial Rejuvenation (PAFR).

**Material and Methods:** The aspects that were retrospectively analyzed from the files of the private clinic named Medicina Estética were the following aspects: defining angles of the face, flaccidity, formation of dynamic wrinkles, self-esteem, complications, and side effects. The study evaluated two groups of 50 patients each, with each group having ages varying from 25 to 70 years old, all of which were of the female gender. On the average, 7 sessions were carried out with each patient, in



which the first group received a combination of the techniques in a standardized way, while the control group received isolated techniques. All of the patients had previously been evaluated with anamnesis and physical exams, with photographs having been documented in five incidences.

**Results:** In our final evaluation we observed a better harmonic aesthetic effect, besides a higher degree of satisfaction in the group that worked with PAFR than in the control group. Twenty-one patients needed one or two more sessions for final leveling. Both groups maintained similarity regarding complications. Six patients presented micro-nodules in their lips, eight patients had temporary (more than 48 hours) soreness along the course of support fibers, and twelve patients had major ecchymosis. No side effects were noticed upon using any of the techniques that were worked with.

**Discussion:** Despite the fact that isolated aesthetic effects by means of applying specific techniques are already recognized, the use of combined techniques in this study demonstrates better levels regarding harmony of the results. That is why it is necessary to have a broader approach in the initial evaluation that is associated to complete knowledge of the various techniques that are used in Aesthetic Medicine, giving the patient more decisive, long-lasting effects.

**Conclusion:** This study demonstrates effectiveness regarding the application of combined techniques, for the aesthetics of the face, that we have named Programmed Aesthetic Facial Rejuvenation (PAFR), to the detriment of isolated techniques, which makes it possible for there to be greater satisfaction, both for and also for doctors, allied with low indices of complications and a better evolutionary pace of the proposed treatment.

---

## Presentation of a protocol for penile rejuvenation

*Dr. Bayard Fisher  
Cirujano. Sao Paulo. Brasil*

**Introduction:** Despite people not having been made aware in a general way, the aging process very often reveals itself prematurely in the penis and the genital area, and with an incidence that is greater if not similar to that with which it occurs in the face and hands. However, increasingly more men have begun to ascertain wrinkling, reduction of stratification of the penile skin, and in many cases a change in coloration, especially of the glans, which becomes cyanotic, with consequent aesthetic discomfort, especially when they are before new partners. Along with this, flaccidity of the scrotal pouch occurs.

**Material and Methods:** Six patients, with ages varying between 34 and 42 years old, were submitted to a protocol. All of them showed that they were dissatisfied with the aesthetic conditions of their penises, which they considered to be aged dispropor-

tionately for their age groups. All of them pointed out that they had been submitted to high levels of stress. The protocol that was established began with a postectomy, leaving "little collar" (lifting) of mucosa of 0.5 cm. After cicatrization, what was indicated was to use a cream with 10% testosterone, 2% hydrocortisone, and 2% nifedipine one or two times a day. From two to five applications of 10 ml of dimethyl siloxane of 1000 centistokes were applied to the subcutaneous tissue in intervals of 35 to 50 days. The patients had their final evaluations made 1 year after the beginning of their treatment.

**Results:** The removal of the prepuce in the exact measurement carried out a lifting effect, distending the skin and minimizing the wrinkles. By improving the activation of the quality of the tissue in relation to stratification, and also to an improve-



ment of the coloration, especially the cyanosis of the glans. By distending the skin and offering silicon, the injection of dimethyl siloxane contributed to the rejuvenation of the skin.

Conclusion: This protocol has shown that it has effectiveness in its purpose of returning a younger appearance to prematurely aged penises, and that it also has the absence of side effects.

## Stress and the penis

*Dr. Bayard Fisher*  
*Cirurgano. Sao Paulo. Brasil*

Introduction: The current consensus is that by means of consequences on the behavioral level, stress can reduce the capability for sexual performance. However, a series of evidence shows that after acting for some time, stress also causes organic lesions in the penis.

Material and Methods: The authors reviewed the medical bibliography, seeking to relate organic lesions to stress.

Results: The review showed alterations in neurotransmission, in the hormonal area, and fibrosis of the penis as consequences that stress gives.

Discussion: Stress causes lesions in the penis as a consequence of reducing blood flow and oxygenation. On the local level, the characteristic lesion is fibrosis. On the systemic level, there are alterations in neurotransmission, both on the central level

caused by loss of neurons, and also on the peripheral level caused by neurons being jeopardized. These lesions are activated by hormonal alterations that begin with a concentration of adrenalin in the blood stream.

Conclusion: This protocol has shown that there is a cause-and-effect relationship between stress and a series of organic lesions, especially lesions in neurotransmission, in the hormonal system, and in the presence of destruction of elastin and formation of fibrosis. The importance of this work is that it shows that, despite the fact that people have not been made aware of it, the most sensitive place in a man's body is not a man's "sac". The truth is that it is the penis. Before the heart speeds up, before the pupils dilate, before the hands sweat, and before the hairs stand on end, the penis will contract by reducing oxygenation and leading to this set of consequences.

## What kind of treatment can we propose to improve the lips and the peri oral area around the lips today?

*Dra. Béatrice Lafarge Claque*

Lips are a very important part of beauty. There is a great demand of improvement of this area. It is the place of pleasure and sensuality. We must be very attentive to give good result. Bad results depend on bad technic or granuloma reaction's with fillers. Every day, appears new fillers on the market and, after time, some bad effects occur. We propose to use only fat restructuration and resorbable fillers to improve the

area of the lips. No permanent fillers. Fat restructuration stimulate new cells and hormone in the area and give much rejuvenation. Hyaluronic acid will give hydration and nice contour of vermillion lines. Mesolift with vitamin and hyaluronic acid improve the peri oral wrinkles; very thin vertical lines are difficult to improve with fillers; the use of botulinic toxin may help even if it doesn't last a long time.



---

## Técnica V invertida

*Dr. José M<sup>a</sup> Serra Renom. Prof. de Cirugía Plástica. Universidad de Barcelona. España*

En nuestra técnica de V invertida, realizamos un colgajo de SMAS invertido, que tiene dos funciones; con la smasectomia logramos corregir el surco nasogeniano, y con el colgajo de SMAS suturado a nivel mastoideo conseguimos una excelente remodelación del angulo del cuello (cérvico mentoniano). Esta técnica la realizamos a través de una incisión mínima (Minilifting). En el lifting clásico toda la tracción realizada depende de la piel; motivo por el cual el efecto es poco duradero, con descolgamiento precoz y un resultado pobre en la modificación del angulo cervico-mentoniano.

En las técnicas donde se realiza una liberación total del SMAS, tanto de planos profundos como de la piel; al cabo de poco tiempo este SMAS se atrofia debido a la mala vascularización del mismo; observando en estas caras, un aspecto atrofico con estigmas de lifting. Si solo se realiza una smasectomia de Beker, logramos corregir el surco nasogeniano, pero no el ángulo del cuello.

Con nuestra técnica de colgajo de SMAS invertido, logramos una muy buena remodelación del ángulo del cuello, corrección de surcos nasogenianos, y evitamos la atrofia facial.

---

## Tabaco, su dependencia y envejecimiento

*Dr. M<sup>a</sup> Angeles Planchuelo*

*Presidenta de la Sociedad Española de Especialistas en Tabaquismo*

El tabaco es la principal causa de enfermedad y muerte prematura en los países desarrollados. Cifras como que cada 8 segundos muere una persona en el mundo como consecuencia del tabaco, o que la perdida media de años de vida para los fallecidos por su consumo es de 16 años, o que el 50% de los fumadores mueren como consecuencia del consumo de tabaco y de ellos la mitad lo hace en la edad media de la vida, o que el 30% de la totalidad de las muertes por cáncer, el 50% de las producidas por enfermedades cardiovasculares y el 90% de las EPOC son consecuencia del consumo de tabaco, deben hacernos reflexionar y poner en marcha estrategias de control del tabaquismo.

El tabaquismo junto con la hipertensión, las patologías articulares, la obesidad y consumo excesivo de alcohol, es una de las variables predictoras que se asocian no solo a la longevidad, sino también a un grado de salud adecuado para vivir con inde-

pendencia y capacidad funcional. Si a todo ello añadimos la tendencia demográfica que se está produciendo en Europa, y en España en particular (la OMS anuncia en uno de sus informes que en el año 2025, los españoles seremos centenarios y la población más longeva del mundo), se hace imprescindible el conocimiento de las repercusiones que el tabaco tiene sobre los fumadores y las personas de alrededor, por parte de todos los profesionales de la salud, ya que somos los responsables de poner en marcha actuaciones individuales o comunitarias para conseguir su control.

Por otra parte el consumo de tabaco por parte de la población de más edad (el 15% de la población de 65 y más años es consumidora habitual de tabaco), merece un tratamiento especial tanto desde el punto de vista de la educación sanitaria como de la deshabituación tabáquica, tantas veces olvidada como consecuencia de una falta de conocimiento del tabaquismo en estas edades.





## The Role of Phytoestrogens in HRT in Pre- and Postmenopausal Women

*Prof. Dr. Adolf E. Schindler. Institute for Medical Research and Education, Essen, Germany*

According to the thoroughly discussed data of HERS I and II, WHI and the One-Million-Women Study (MWS) on the one hand individually dose-adjusted hormone replacement therapy is indicated around menopause in women with symptoms. On the other hand newly obtained knowledge on phytoestrogens points to the fact that treatment with phytoestrogens should be considered to enable optimal effects in organ function as well as objective and subjective well-being. In addition, prevention in gynaecological oncology and influences in general body com-

position and metabolism can be gained. Choosing the climacteric female as target recent data suggests the conclusion that phytoestrogens favourably influence proliferative processes, which are one of the main factors in gynaecological oncology. Furthermore it was demonstrated that bone structure and cardiovascular system will be positively influenced and the hemostatic system not activated by phytoestrogens. Last but not least, climacteric symptoms will be improved. Therefore an application- and therapy- proposal will be presented.

## Thyroid gland and aging

*Dra. Anna Modelska-Ziolkiewicz. Poland*

The thyroid gland as the largest endocrine organ in the human body is forming a powerful source of vital hormones. They are playing very significant role during the whole life from the fetus state to the old age.

There are very wide effects of genomic and not genomic actions of triiodothyronine, like the increase of oxygen consumption, heat production and tissue growth. Also there are many more specific effects present in the definite systems (cardiovascular, pulmonary, hematopoietic, gastrointestinal, skeletal, neuromuscular effects).

Thyroid structure and function are changing with age. The alterations in thyroid physiology associated with aging process are various. Some of them are presented as the decrease of T4 production and clearance, T4 to T3 conversion and T3 clearance. Also there is reduction in TSH responsiveness to

TRH and in radioactive iodine uptake.

The prevalence of thyroid disease is increasing with age. In the elderly is approximately twice than in younger individuals.

Subclinical hypothyroidism appears to be common in adults, especially in the elderly. The picture of this disorder is estimated to occur in 15% of people older than 65 years of age, mainly in women.

With aging the thyroid gland becomes increasingly nodular and the incidence of multinodular goiter increases. In hyperthyroid diseases the prevalence of Graves' disease decreases with age and the prevalence of nodular goiter increases. Manifestation of the hyperthyroid state differs dependently on age. In the elderly is characterized mostly with symptoms related to the cardiovascular system and the central nervous system.



Hypothyroidism in the elderly is the most often due to Hashimoto's thyroiditis or prior radioactive iodine therapy.

The optimal management of thyroid disorders is necessary because of significant role of this gland and its aging associated with a number of different changes.

MESA REDONDA: ACTIVIDAD SEXUAL Y ENVEJECIMIENTO

## Tercera Edad. La Edad del Erotismo

*Dr. Jorge R. Gioscia-Filho*

*Instituto de Andrologia e Reprodução Humana - Porto Alegre, RS (Brasil)*

El intento del presente estudio es apuntar que, seguro, todas las edades son edades del erotismo. Pero, como dice el Prof. Flores Colombino, "en el anciano ese erotismo obtiene una nueva dimensión y se expresa a través de nuevas posibilidades".

Es una arte el instalarse de la Tercera Edad. Arte que requiere habilidad, destreza, maña, cautela, astucia, imaginación. La aventura de "llegar a viejo". El viejo es un depositario de tradición, experiencia, enseñanza, autoridad, respeto y sabiduría pero no siempre; depende del lugar que le destine la sociedad y de su propia persona.

La instalación de la vejez se hace de acuerdo con tres parámetros: actitudes, esfuerzos y logros. La Tercera Edad es la edad, fundamentalmente, del optimismo, de la paciencia y de la generosidad.

La arte de "llegar a viejo" exige: Tener la actitud ajustada o desajustada, abierta o cerrada, constructiva o destructiva; el esfuerzo de completar la personalidad y la integración al mundo, de manera adecuada o inadecuada; obtener logros acordes con esfuerzos y actitudes, sellando su destino. Es preciso vivir, no sólo existir.

Al viejo se le exige el cumplimiento de las conquistas del hombre en la eterna tarea de prolongar la vida.

Todos necesitamos hacer de la Tercera Edad la "edad del erotismo" como forma de completarnos, trascender y reclamar para nosotros el inevitable "emplazamiento" de la vida.

Y llegar al fin como personas íntegras, completas, sabias y felices.

## El sexo a los cuarenta, ¿Cuestión de química o de pareja?

*Pedro Villegas. Sexólogo (Sevilla)*

Actualmente hay una importante corriente, por parte fundamentalmente de los laboratorios farmacéuticos, por encontrar sustancias que resuelvan las disfunciones sexuales. Los resultados económicos de Pfizer, han sido apabullantes. De alguna forma en el libre mercado que nos acompaña en este inicio de siglo se ha hecho muy importante encontrar algún producto que se venda solo y que mejor cosa

para vender que el sexo y todo lo que lo acompaña, así cada vez más laboratorios buscan su "Viagra" y me temo que los costes en salud humana les importa bastante poco.

"La prestigiosa revista 'British Medical Journal' (BMJ) difundía un artículo en el que un periodista económico australiano alertaba contra un nuevo fenómeno: la fabricación de enfermedades





emprendida por la industria farmacéutica con el fin de vender sus medicamentos. Y citaba un ejemplo: la disfunción sexual femenina. La publicación se refería al pingüe negocio que puede generar el tratamiento de esta nueva patología, estimado en miles de millones de euros cada año." Isabel Perancho. Disfunción sexual femenina: ¿una invención de la industria o realidad?. Periódico El Mundo (8/02/2003)

La ciencia médica nunca encontró motivo para estudiar esta área (salvo contados episodios históricos) y su especial dificultad, al ser una conducta humana con componentes fisiológicos, psicológicos, sociales y morales, la hizo un campo de difícil estudio. Aún hoy tenemos muy pocos conocimientos sobre la psicofisiología femenina, algo más si hay respecto de la masculina. Pero desde luego no llegamos a la altura del conocimiento de otras especialidades médicas.

En esta comunicación no pretendo culpabilizar a nadie de todo lo anterior, sino simplemente exponer la situación actual (medicina basada en la evidencia).

Besson, expone recientemente un nuevo modelo de respuesta sexual femenina que da una significativa diferencia respecto de la masculina.

Con el ya famoso esquema de Masters y Johnson en el que se planteaba la similitud de ambas respuestas con sus clásicas fases: deseo, excitación, orgasmo y resolución, iguales para ambos sexos, aunque con algunas pequeñas diferencias, los profesionales de la Sexología nos encontrábamos con grandes dificultades para tratar con éxito los trastornos del deseo. El esquema no servía.

Actualmente y gracias al modelo de Besson: intimidad, excitación, deseo, autoevaluación, orgasmo y resolución, nos encontramos con una mayor facilidad a la hora de tratar estos problemas.

Así, en mi consulta donde vengo practicando Sexología exclusivamente desde hace 24 años y desde mi perspectiva como Médico, encuentro que una buena parte de los fármacos actuales tienen muy poca efectividad en obtener mejoras en las conductas de las personas que acuden en busca de tratamientos eficaces. Son fármacos que atienden al

síntoma, que no curan, que crean adicciones psicológicas, que generan unos costos económicos importantes y que crean unas expectativas que acaban en frustraciones en la mayoría de las ocasiones.

Entiendo que mi voz es muy pequeña frente al poderío de los laboratorios. Por ello el motivo de usar un foro como este al que se me ha invitado es expandir esta idea: Como profesionales de las ciencias de la Salud, estamos obligados a defender lo mejor para nuestros pacientes, y no ha de importar el factor comercial. Entiendo que para nosotros como técnicos nos pueda agradar la idea de vivir con las mejores condiciones económicas que nuestra profesión nos pueda dar, pero un mínimo de ética humanística nos ha de acompañar siempre, en esto se ha basado siempre la confianza en nuestra rama sanitaria.

El día que, como empieza a ocurrir, los pacientes observen el mayor interés en ganar dinero que en tratarles su problema, perderemos toda su confianza y una buena parte de nuestro bagaje histórico. Daremos pié a otras paramedicinas a hacer lo mismo, y no tendremos, como hasta ahora venía ocurriendo, fuerza ética para contradecir a los estafadores. Nos habremos convertidos en lo que no queríamos.

En mi práctica clínica (24 años), uso en muy contadas ocasiones los nuevos preparados y observo una muy baja eficacia real, recaídas al dejar el tratamiento, adicciones al fármaco, frustraciones por necesitar de una muleta y sobretodo que el único resultado es el de erecciones mecánicas en el seno de unas relaciones de parejas muy deterioradas que hacen inviable el conseguir un éxito terapéutico que me permitan sentir la satisfacción del "Caso Resuelto".

Sin embargo sí consigo esto cuando el tratamiento se acompaña de un buen diagnóstico Sexológico y se tratan todos los aspectos que se observen de conflictos, tanto en el sujeto que acude a consulta como en su pareja o en su forma de vivir la sexualidad. Aquí si intervienen con mejores resultados los tratamientos combinados de fármacos y terapia conductual, pero la mayoría de los fármacos de uso en Sexología son psicofármacos y algún que otro "erector", independientemente de los fármacos que algunas patologías específicas requieren.



Esto complica generalmente la dinámica clínica, puesto que las sesiones han de ser de casi la hora y el número de éstas aumentar. Requieren más trabajo, que un Doppler por ejemplo, pero el resultado es con diferencia muy superior y más barato para el paciente. Da menos dinero pues las sesiones no pueden ser muy caras por lo continuo. Y te hacen plantear problemas que la pareja no tenían ni idea de que les estaba sucediendo. Pero generan una enorme satisfacción personal y profesional.

Como Sexólogo y persona sexuada que soy, me gusta el hedonismo, y a mis años y con mis conocimientos de la vida, he encontrado que una buena parte de este hedonismo no está en un coche caro, ni en un coito de una hora provocado por

una droga, ni en una consulta llena de estafados, sino en la satisfacción de un trabajo bien hecho, o en una relación sexual donde primen los valores de respeto hacia uno/a y el otro/a.

Si de llegar a viejos con salud se trata, considero mucho más efectivo el trabajo de la Conducta sexual de las personas y/o parejas en toda su amplia extensión, que el uso de fármacos para conseguir pequeñas respuestas puntuales del pene o del clítoris.

Así y para terminar he de hacer una declaración a favor de la Sexología como Especialidad Clínica y en contra del uso irracional de fármacos para todos los casos por mucho que ello suponga enfrentarse al mercado.

---

## Living Longer through Positive Stress

*Marios Kyriazis MD. British Longevity Society*

Positive stress (hormesis) is a term that describes the beneficial effects of mild and repeated stimulation, which strengthens biological defences against age-related damage. Although hormesis is encountered at the cellular and molecular level, little is known about the effects of hormesis at a clinical level. This presentation will highlight the suggestion that mild positive stress may be used on humans in order to improve age-related disease and dysfunction. Examples of positive stress which may exhibit hormetic effects include dietary restriction, physical and mental exercise, and social

and spiritual stimulation. Dietary restriction places the organism under positive and mild nutritional stress, stimulating several biochemical repair pathways which may counteract certain age-related changes. Physical and mental challenges, if appropriately timed and sufficiently varied, are directed at improving the secretion of nerve growth factors and reducing neural apoptosis. Social and spiritual stimulation aimed at reversing age-related loss of dynamical complexity, act upon even higher levels to ensure a reduced risk of social problems in aging.

---

MESA REDONDA: NUTRICIÓN EN MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO

## Obesidad y síndrome metabólico en las personas mayores

*Prof. J. Alfredo Martínez. Universidad de Navarra. Dpto. Fisiología y Nutrición. Pamplona. España.*

El síndrome metabólico (SM) está recibiendo una gran atención sanitaria debido al elevado número de personas que lo sufren y que estas presentan un

alto riesgo de padecer diversas complicaciones metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, etc). Las crecientes tasas de



este síndrome son particularmente importantes en las personas de edad avanzada. Los criterios de diagnóstico, descritos por diferentes comités y organismos, normalmente son: alteración de la regulación de la glucemia, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, alteración del metabolismo lipídico e hipertensión arterial. La prevalencia del SM, según el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina, se ha estimado para la población europea caucásica en un 16%. Asimismo, existen varias técnicas para determinar la resistencia a la insulina: técnica del clamp, el modelo mínimo del metabolismo de la glucosa y el test de supresión de la insulina. Por otra parte, el modelo HOMA, es un modelo matemático sencillo aplicable a estudios epidemiológicos. Los individuos con

este síndrome presentan hiperinsulinismo, lo que determina adaptaciones y alteraciones que afecta al metabolismo de la glucosa y ácidos grasos en diferentes órganos como el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético. La acumulación de grasa, típica de la obesidad, como resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, parece estar implicado en el desarrollo y evolución del síndrome metabólico con particular incidencia en la persona mayor y con mas riesgo de complicaciones.

#### Referencia

Martínez de Morentin, BE., Rodríguez, MC., Martínez, JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol. Nutr.* 2003;50:324-333.

---

## Importancia de la n-acetilcisteína y su papel como Antioxidante

*Prof. Mónica de la Fuente.*

*Cat. Fisiología. Universidad Complutense. Madrid*

Con el envejecimiento hay un deterioro de la función inmunitaria en el que juega un papel relevante el incremento de estrés oxidativo (aumento de compuestos oxidantes e inflamatorios y disminución de capacidad antioxidante) que experimentan los leucocitos. Dicho deterioro está implicado en la escasa capacidad que tienen las personas mayores para enfrentarse con enfermedades infecciosas.

#### Objetivo

En el presente trabajo se ha estudiado si la administración de N-acetilcisteína (NAC), con conocidos efectos antioxidantes y de inmunomodulación, puede mejorar, en personas mayores, una serie de funciones inmunitarias que han demostrado ser buenos marcadores de salud y predictors de longevidad.

#### Métodos

Han participado en el estudio 36 mujeres postmenopausicas sanas, 18 de 50-60 años y 18 mayores de 70 años, las cuales tomaron diariamente, durante 4 meses, una tableta efervescente de 600 mg de NAC. Antes de iniciar la toma de NAC, a los 2 meses de hacerlo, al final de los 4 meses y 3 meses despues de haber finalizado la ingestion de NAC, se obtuvieron muestras de sangre periférica. Como control de edad se ha utilizado un grupo de 18 mujeres de 30-40 años. En neutrófilos y linfocitos sanguíneos fueron analizadas las siguientes funciones: la capacidad de adherencia, la movilidad dirigida hacia el foco infeccioso (quimiotaxis), la fagocitosis de partículas extrañas, los niveles de anión superóxido, la respuesta linfoproliferativa al mitógeno fitohemaglutinina (PHA), la actividad Natural Killer (NK)

frente a células tumorales humanas, y la liberación de citoquinas como la IL-2, IL-8 y TNF- $\alpha$ .

### Resultados

Con la edad se aprecia un deterioro de las funciones inmunológicas estudiadas. Así, se aprecia una disminución de la quimiotaxis, fagocitosis, linfoproliferación, actividad NK y liberación de IL-2, mientras que aumenta la capacidad de adherencia, los niveles de anión superóxido y la liberación de IL-8 y TNF- $\alpha$ . Todas estas funciones mejoran tras la ingestión de NAC, aproximando sus valores a los de mujeres más jóvenes. Estos efectos se observan ya a los dos meses del inicio de la administración de NAC, siendo más relevantes tras cuatro meses de ingestión de este antioxidante. Además, los efectos favorables se mantienen 3 meses después de

haber terminado la toma de NAC.

### Conclusiones

NAC mejora las funciones inmunitarias estudiadas, las cuales se encuentran deterioradas en las mujeres al aumentar su edad, y las aproxima a los valores que presentan las mujeres más jóvenes. Esto es, hay un "rejuvenecimiento" de la edad biológica en lo que respecta a los parámetros inmunológicos analizados. Puesto que muchas de las funciones estudiadas han sido confirmadas como marcadores de edad biológica y predictores de longevidad en animales de experimentación, es posible pensar que la ingestión de NAC en humanos podría, a través de este "rejuvenecimiento" de las defensas inmunológicas, mejorar el estado de salud y consecuentemente, al reducir el riesgo de procesos infecciosos como la neumonía, aumentar la esperanza de vida

MESA REDONDA: ENFERMEDADES DEL ENVEJECIMIENTO

## Fisiopatología del Envejecimiento

*Dr. Joaquín González Aragón*

*Instituto Mexicano de Estudios en Longevidad*

El envejecimiento es un proceso dinámico que comienza con la concepción y termina con la muerte. La definición más aceptada es la de Bernard Sthrelor: "El envejecimiento es un proceso endógeno, deletéreo universal, intrínseco, irreversible, determinado por la acción del tiempo, que conduce a cambios morfológicos y fisiológicos de nuestros sistemas autorreguladores, que conducirán inevitablemente a su detención y con ello, a la muerte".

Por otro lado Nathan Shock destaca que a pesar de ser un proceso universal es totalmente individual, aun dentro del mismo individuo, los órganos envejecen a velocidad diferente y no es sinónimo de enfermedad sino que depende de la relación entre el reemplazo y/o reparación/regeneración de los tejidos, células y moléculas dentro del cuerpo en un proceso que dura toda la vida.

Existen numerosas teorías que se relacionan unas con otras o son similares, pero ninguna es capaz de explicar por sí sola el envejecimiento y a la vez todas tienen validez, lo que confirma la noción de que se trata de un proceso multifactorial. Las principales son las teorías: genética, neuroendocrina, inmunológica, mecanismos reparadores, enlaces transversos, uso y desgaste, acumulación de materiales de desecho, errores metabólicos, radicales libres, entre otras.

Sin embargo, poco se ha documentado en la literatura geriátrica sobre la fisiopatología del envejecimiento, en un modelo que explique con claridad toda la serie de procesos interrelacionados entre sí que determinan el envejecimiento celular y del organismo. El autor nos presenta un enfoque fisiopatológico de suma importancia que a diferencia de las teorías que nos ofrecen un panorama des-



criptivo, nos permite el diseño de estrategias de prevención, autocuidado e intervención en el control y modulación de las señales bioquímicas involucradas en el modo individual de envejecer de los seres humanos.

La Medicina Anti-envejecimiento se basa en entender las características moleculares y celulares funcionales, así como los factores mediadores y precipitantes de la disfunción que origina la pérdida del control celular que a la postre producirá los síntomas y signos de la enfermedad. La enfermedad crónica es la respuesta inapropiada del cuerpo con alteración de los mecanismos de comunicación y señalización celular.

Entre los mediadores moleculares claves tenemos neurotransmisores (serotonina, adrenalina, endorfinas), prostaglandinas (PG1 – 2), ácido araquidónico, citoquinas (interleucina 1 – 6 – 12, interferón), radicales libres (superóxidos, hidroxilos, aldehidos, óxido nítrico), hormonas (estrógenos, testosterona,

pregnenolona, dehidroepiandrosterona, cortisona, melatonina, somatotrofina, insulina), aminoácidos (colesterol), enzimas.

De acuerdo con el modelo del doctor González Aragón, el envejecimiento es un proceso en el cual se van perdiendo los mecanismos de adaptación al medio externo e interno (homeostasis), concomitante a la pérdida de nuestra estructura molecular y el desequilibrio de la armonía bioquímica, como consecuencia del desorden entrópico determinado por alteraciones en la señalización y comunicación celular. Estos cambios biológicos se manifiestan por decremento en la reserva de los órganos, autotoxemia, pérdida de las capacidades de detoxificación, autocuración y autorreparación, incremento en el número de mutaciones y desorden en la apoptosis; que producirán alteraciones en la expresión del genoma hacia un fenotipo de envejecimiento con deterioro acelerado y acompañado de enfermedades crónicas degenerativas y cáncer.

## Enfermedades de la Civilización

*Prof. August Corominas*

*Cat. Fisiología. Barcelona. España*

"Genes de ayer, estilo de vida de hoy.". Los genes del hombre del Siglo XXI son prácticamente idénticos a los del Hombre paleolítico e idénticos a los del neolítico. Los genes que tienen millones de años de evolución están siendo maltratados por el estilo de vida de hoy y por la falta de ejercicio físico. Según Eaton 100.000 generaciones humanas han sido recolectores-cazadores, 500 generaciones dependientes de la agricultura, 10 generaciones viven en el desarrollo industrial y 2 generaciones han crecido bajo la alimentación del fast-food.

Estas enfermedades se producen por la inmovilidad del genoma humano, en el curso de miles de años y en la gran evolución cultural, industrial y tecnológica de los últimos años.

El organismo humano ha debido de adaptarse a

circunstancias externas como hambrunas persistentes con lo cual se ha producido una mutación para el mejor metabolismo de los nutrientes. Es la hipótesis del gen ahorrador.

Debido a esta gran evolución tecnológica y gran inmovilismo genético existe gran dificultad de adaptarse a la nueva situación; por esta razón se describen como contraposición a la Paleopatología traumática, las llamadas Enfermedades de la civilización, debido a los impactos de la tecnología y nutrición actuales:

1. Hipertensión (debido al exceso de sal)
2. Arteriosclerosis y IAM (Exceso de grasa saturada)
3. Obesidad (Exceso de calorías), falta de ejercicio físico



4. Alcoholismo y pancreatitis (Exceso de alcohol)
5. Diabetes Mellitus, tipo II (Exceso azúcares refinados, calorías y grasas)
6. Estreñimiento, (Diverticulosis, hemorroides (Déficit de fibra dietética)
7. Cáncer colónico, mama, próstata (Déficit de fibra)
8. Algias en extremidades inferiores (calzado inadecuado)
9. Depresión (estrés, angustia existencial)

Se estudia el concepto de nutrogeómica y el desajuste genético del Paleolítico y el estilo de vida del hombre postmoderno. El estilo de vida actual no es el adecuado para nuestros genes.

Si comparamos la dieta recolectora-ganadera del Paleolítico, con la dieta del siglo XXI, en la primera había:

- Mitad de grasa
- Tres veces más proteínas
- Poca grasa saturada
- Poliglicidos complejos
- Cuarta parte de Sodio
- Gran cantidad de vitaminas, minerales y oligoelementos.
- Cinco o diez veces más de fibra dietética.
- Menos calorías

---

## Envejecimiento y Osteoporosis

*Dr. Juan Carlos Mendez*

*Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Antienvejecimiento*

Una de las principales preocupaciones de la mujer de la tercera edad es la disminución de la densidad ósea, causada principalmente por la disminución de la actividad de las células reparadoras de hueso, llamadas osteoblastos, motivado a los bajos niveles de hormonas femeninas, estrógeno y progesterona.

Se ha determinado que el envejecimiento comienza alrededor de los 30 años, como lo leímos en el artículo anterior, motivado al descenso progresivo de las Hormonas de la Juventud, hGH e IGF-1, que sumado al descenso de las hormonas femeninas a partir de la menopausia, se convierte en un verdadero precipicio hormonal con las desagradables consecuencias como la osteoporosis.

El estrógeno es la hormona responsable de ayudar a la absorción del calcio, junto con la vitamina D, y la progesterona de fijarlo en los huesos, estimulando los osteoblastos a realizar la función reparadora del hueso. Por otra parte las Hormonas de la Juventud, hGH e IGF-1, tienen la misión de estimular todas las funciones regeneradoras del cuerpo.

Recientemente científicos suizos liderizados por el

Dr. Gudmundur Johansson, estudiaron 44 hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 23 a 66 años, quienes tenían una insuficiencia severa de hGH. Dos años de tratamiento causó un incremento significativo de la densidad ósea de tal forma que regeneró la articulación de la cadera y las vertebrales lumbares. El estudio también demostró un incremento del calcio, un calcio ligado a una proteína llamada osteocalcina, así como también los dos tipos de colágeno, quienes son marcadores de la formación ósea. Los investigadores estimaron que ellos redujeron la posibilidad de fractura hasta el punto de equipararlos con los controles saludables.

Para evaluar la densidad ósea se utilizan métodos como la Densitometría Ósea, con la cual se puede determinar la edad biológica del hueso y evaluar su evolución, luego de los tratamientos anti-envejecimiento específicos; las terapias de suplementación de calcio están siendo reevaluadas, ya que el problema no radica en la cantidad de calcio que entra en el organismo, sino en el desbalance hormonal que impide su absorción y fijación ósea; por tanto





el exceso de consumo de calcio ocasiona desbalance en la absorción de otros minerales como el magnesio, desencadenando procesos calcificación de arterias y cartílagos, arteriosclerosis y artrosis respectivamente.

La terapia de reemplazo hormonal esta produciendo mas problemas que soluciones, generando trastornos circulatorios severos, motivo por el cual

debe ser seguido cuidadosamente por profesionales médicos.

La buena noticia es que el organismo es capaz de producir de nuevo las Hormonas de la Juventud, hGH e IGF-1, así como también estrógeno y progesterona por parte de la hipófisis, hígado y glándulas suprarrenales, cuando son estimuladas adecuadamente por las terapias antienvjecimiento.

---

## Reflections of an Anti-aging Doctor on Having Cancer

*Dr Michael Perring. Medical Director, Optimal Health of Harley Street*

### **The facts:**

Eighteen months ago I was investigated for cancer as a result of a high PSA found during a routine medical examination. Cancer of the prostate gland was confirmed by an U/S of the prostate with a biopsy. I was offered the following options for its management: radical prostatectomy, radiotherapy, brachytherapy, cryotherapy, anti-androgens and 'watchful waiting'. I chose to have a radical prostatectomy as my cancer was thought to be confined within the prostate capsule.

In April 2004 I had the operation under spinal anaesthetic. I was in hospital for three days and convalesced for a further month. I returned to full-time work in July 2004.

I made a good recovery in terms of physical energy and bladder control recovered quickly but I have continued to have erectile difficulties. Chemical aids to erection have helped.

### **What did I learn from my experience?**

Amongst many things the following:

To live the moment!

Anti-aging medicine is about an attitude to aging that challenges ageism and dependency. Many patients want to maintain independence more than they want to live longer: quality of life is more important than quantity.

Reassurance is best provided by giving informa-

tion about the illness and its management. Since medical consultation is a source of anxiety details of what is said may be forgotten. It is a good idea to be accompanied by a friend.

**Risk:** doctors give information about the relative risks of different forms of treatment; the decision rests with the person who takes the risk. It's a personal thing!

After surviving illness the secondary prevention of complications becomes as important as primary prevention was before the illness started:

Looking after oneself with good nutrition, good friends, enough sleep, exercise and a sense of purpose remain at least as important as before.

### **About sex:**

Sexual satisfaction is more important than the mechanics of sexual function. How a couple are with one another is more important than the mechanics of sex. Sexual technique is also important. Flirting maintains self-esteem.

Since my operation I think I have more empathy for my patients. My patients talk with me more openly about their problems.

I now counsel individuals and couples with sexual problems working in a multidisciplinary clinic which specialises in prostate cancer. My approach to counselling is person-centred.



MESA REDONDA: TEMAS DIVERSOS EN MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO

---

## La RPG (Recuperación Postural Global) como método antienvjecimiento del aparato locomotor

*Dra. Montserrat Palacín. Barcelona. España*

El envejecimiento del aparato locomotor que se manifiesta por anquilosamiento, deformación corporal y rigidez progresiva, es debido al acortamiento e hiper-

tonía de los músculos estáticos. Con estiramientos globales de dichos músculos mejora la postura, aumenta la elasticidad y se frena el envejecimiento muscular.

---

## Check-up, and its importance in healthy living and the new trends

*Dr. Hasan Insel*

*Presidente de la Sociedad Turca de Medicina Antienvjecimiento*

In our medical center, Intermed, in Istanbul - Turkey, we perform Check-Ups since 1982. Our patient numbers are around 200 visits per day and roughly 30 of them are Check-Ups.

We believe, in order to make any attempt to lead somebody to a healthy life style, one should know whether he or she is really healthy or not. What use does it bring to try to practice a sophisticated preventive medicine such as Anti-aging or Healthy Lifestyle on somebody who already has an illness or something out of order in conjunction with his or her health, and nobody knows anything about it.

Check up means to document medically that somebody is healthy, when he or she has no complaints whatsoever. This is a very delicate art of medicine and as we doctors are not guided by any complaints, we have to go over the smallest details

very thoroughly and take this work very, very seriously.

Starting from the eighties electronics and digitalization entered medicine. We, as doctors have made tremendous use of this opportunity. First as diagnostic means, later as therapeutic advances. As we proceeded in diagnosis, we saw that the cause of many illnesses has to do with causes that could be prevented. Instead of saying "Early diagnosis, is the best Therapy" now we say "Not being ill, is the best Therapy". This brings up the importance of Check-Up openly. Now we have many sophisticated diagnostic means to use during a Check-Up. Hence, Check-Up is no more a routine simple medical examination, it is a very serious medical process, performed with detailed series of medical examinations by a team of professionals.



## Alergia a metales: Un factor a tener en cuenta en Medicina Antienviejecimiento

*Dr. Juan Sabater Tobella y Dra Gloria Sabater Sales  
Sabater Análisis. Barcelona*

La alergia a metales hace muchos años que se conoce, principalmente en casos de alergia por contacto, siendo la más frecuente la dermatitis de contacto al Níquel. También se han detectado alergias a metales en el medio laboral en obreros expuestos.

Sin embargo es menos conocida la alergia a metales producida por elementos metálicos aparentemente "normales" y que no se tienen en cuenta como posibles inductores de alergia. Nos referimos a rellenos dentales, amalgamas, implantes dentales, prótesis metálicas, placas y tornillos en intervenciones de traumatología, piercings y tatuajes. Se tiene el concepto que el "metal noble" no produce alergia.

En cierta forma es cierto, ahora bien este metal si se oxida o se transforma en sales metálicas (por ejemplo el mercurio en cloruro mercúrico, el titanio en óxido de titanio, el oro en cloruro de oro) estos nuevos compuestos pueden unirse con grupos -SH de las proteínas, deformar su estructura espacial y la nueva molécula actuar como antígeno pudiendo inducir una alergia tipo IV. Este tipo de alergia no se manifiesta con la clásica sintomatología alérgica de reacción inmediata, sino que produce un estado de estimulación permanente a través de la proliferación de los linfocitos de memoria sensibilizados por la sal metálica, que predisponen al organismo a enfermedades autoinmunes y además le pueden producir una sintomatología de "infección" permanente, dado que hay el antígeno de forma permanente y el sistema inmunitario no logra "vencer" al mismo, como ocurre con los antígenos bacterianos o víricos.

El que un metal pase a un derivado se produce principalmente por galvanismo. Es decir si la persona tiene en su cuerpo un solo tipo de metal, no

suele producirse alergia. Ahora bien la proximidad de varios metales (varios en la propia amalgama) titanio de un implante con un puente de oro o con una amalgama etc, se produce, según su diferencia de potencial electroquímico, una ionización del metal y la formación de óxidos, pase al estómago del metal y con el ácido clorhídrico formación de cloruros que se absorben por el intestino, y en el caso del mercurio determinadas especies de la flora microbiana lo pueden transformar en mercurio orgánico, que también se absorbe. Todo esto se favorece por la temperatura de 37° C que tenemos en la boca, y la liberación del metal se produce por los mecanismos de la masticación y el transporte de la corriente se produce a través de la saliva. Es el mismo fundamento de la pila galvánica, ejemplo más clásico las baterías de los coches.

Si se pone un galvanómetro adecuado, un polo en una amalgama, por ejemplo, y el otro polo en un puente, un implante, otra amalgama, se evidencia el paso de corriente eléctrica.

En la práctica las personas que adquieren una alergia a metales, presentan una sintomatología difusa que no se suele relacionar con los metales. La sintomatología más frecuente es cansancio, astenia, dolor generalizado, reacciones cutáneas, y pueden ser agravantes en procesos tales como la fibromialgia y síndrome de fatiga crónica.

En Medicina Antienviejecimiento, es aconsejable en la historia clínica hacer constar si la persona lleva implantes, puentes, amalgamas, tatuajes etc. Consignar toda la lista y si evidenciamos que es portador de varios metales, pensar en que ha podido desarrollar una alergia a los mismos, que se asocia a las sintomatologías ya mencionadas y que en muchos casos pueden potenciar la sintomatología del envejecimiento.



Nuestro laboratorio tiene la licencia en exclusiva para España para la realización del Test MELISA (MEemory Limphocyte Immuno Stimulation Assay), protegido por una patente mundial propiedad de la

Melisa Medica Foundation de Estocolmo y que mediante cultivos celulares detecta la alergia a metales. Se puede encontrar amplia información sobre el test y alergia a metales en la web: [www.melisa.org](http://www.melisa.org)

---

## La Revitalización como un paso más en Medicina Antienvejecimiento

*Dr. Marco Chover. Valencia. España*

En los años 1989 comencé a practicar lo que llamé "Programas de Revitalización y rejuvenecimiento"

Desde la antigüedad existe la creencia de que la incorporación de órganos humanos o de animales jóvenes mejora la vitalidad y dar fuerza al organismo, ya se registran en los papiros de Ebers, luego Aristoteles, y Plinio el Viejo, indican formulas y preparados producidos con animales, y en su tiempo, Hipocrates ya transplantó piel de sapo a humanos.

Paracelso, en el siglo XVI dice "corazón cura corazón" y "Riñón cura riñón". En 1771, Hunter, y en 1849 Berthold en Göttingen, comprueban el efecto sustitutivo de testes implantados en gallos castrados.

En el siglo XX, Voronoff efectúa transplantes de testes de monos a humanos. En 1927 Küttner, fue el primero en comenzar los implantes por inyección. En 1927 Kurzan y Hübener transplantaron tejido tiroideo.

En un pasaje del libro 7 de las Metamorfosis de Ovidio, describe como Medea, la bruja de Colchis, rejuveneció a su suegro Anchises usando sangre fresca.

Hasta los siglos XVIII y XIX todavía la terapia de transfusión se le llamaba "método de curación de Medea". En 1940 el Dr Paul Niehans comienza los implantes embrionarios de animales en Suiza.

La duración de la vida se puede dividir en 3 fases ó periodos:

- a. Una fase de desarrollo, es la fase de periodo progresivo, o de crecimiento, abarca desde el nacimiento hasta los 20 años,
- b. La fase del uso de las capacidades adquiridas llamada de "maduración", que como su nombre indica es un periodo para madurar, desde los 30 hasta los 50 años,
- c. Tercer periodo llamado de "envejecimiento" o de regresión, donde se pierden las capacidades adquiridas.

### ¿Qué es la revitalización?

Es el restablecimiento y mantenimiento prolongado del nivel de vitalidad, después de transgredir la vitalidad máxima que corresponde a una edad biológica mas joven que la del organismo cronológicamente.

Se trata de la recuperación o mejora de las funciones biológicas

### Síntomas de desvitalización:

#### Inicio:

- Agotamiento rápido
- Pérdida de actividad
- Pérdida de memoria
- Aislamiento
- Pérdida de ambición
- Disminución de capacidad física
- Falta de aplomo



- Desesperación
- Dificultad de concentración
- Disminución de tolerancia al tabaco y alcohol
- Insomnio
- Inseguridad

**Profundos:**

- a. Personalidad: Sensación de vacío, falta de inspiración, falta de iniciativa,
- b. Movimientos gruesos: Postura rígida, disminución para subir escaleras,
- c. Movimientos finos y coordinación: Disminución de la mímica
- d. Conducta social: Humor enfermizo, reprochamiento personal, ansiedad
- e. Rendimiento intelectual: Disminución de la capacidad perceptiva,
- f. Regresión de órganos: Atrofia senil de la piel, esclerosis vascular cerebral,

**Protocolo:**

El primer paso para una terapia exitosa es el buen diagnóstico, y para ello usamos una batería de análisis:

- a. El que más información nos aporta es el llamado perfil proteómico (estudio de más de 2 millones y medio de pacientes) que es un análisis conceptualizado dentro de medicina preventiva).

El proteoma es específico para cada individuo, e indica la enfermedad potencial codificada. Con el Perfil podemos detectar:

- Fenómenos degenerativos
- Alteraciones inmunes
- Disendocrinia funcional ( tiroides, páncreas)
- Riesgo cardiovascular
- Alteraciones psicológicas
- Procesos de envejecimiento
- Disfunción hepática
- Procesos inflamatorios crónicos y agudos
- Oxidación o lesión del ADN
- Infecciones bacterianas y parásitos

- b. Análisis de Oligoelementos por absorción atómica en sangre. 15 oligoelementos.
- c. Análisis hormonal básico: TSH, testosterona
- d. Estudio bioquímico: colesterol, triglicéridos, glucosa, hemoglobina glicosilada, ferritina, urea, creatinina, transaminasas
- e. Estudio de vitaminas: ácido fólico, vitamina B12, B6, tiamina, C, D
- f. Estudio inmunológico: N.Killer
- g. Test de Abderhaldem: Se trata de un test de reacciones enzimáticas de órganos en orina.
- h. Análisis de aminoácidos en orina de 24 horas.

**Desde hará unos 7 años, hemos añadido**

- Ácidos orgánicos, en orina de 24 h
- Vitaminas: C, E, B1, B3, B6.
- Estatus oxidativo
- Ampliación a estudio de Virus: Epstein Barr IgG, citomegalovirus, y Clamidia
- Estudio HLB o estudio oxidativo (Bradford) Desde 1994
- Marcadores inflamación: PCR, IL-6,
- Aumento del estudio hormonal con cortisol, insulina, melatonina, DHEAS
- Estudio de metilación: homocisteína
- Estudio de hormonas tiroideas en orina (desde el año 2002)

**El protocolo terapéutico:**

- a. Hidrocolonterapia
- b. Sustancias antioxidantes: Q 10, Glutathion R, ácido lipóico
- c. Quelación (EDTA, Glutathion, selenio, DMSA), desde 1994
- d. Vitaminas (beta caroteno, vitamina E, C, B, D, K, Calcio EAP)
- e. Oligoelementos (selenio, zinc, cobre, magnesio,...)
- f. Hormonas: DHEA, melatonina.
- g. Aminoácidos:
  - Inhibidores de la glicación: Carnitina



- Potenciadores de la detoxificación hepática:  
Taurina
  - Potenciadores de la síntesis de colágeno):  
Lisina
  - Potenciadores de la circulación arterial:  
Arginina
  - AA precursores de la hormona de crecimiento (Ornitina, arginina, lisina, glicina, glutamina)
  - AA testosterona like: Acetil L carnitina
  - AA inhibidor de la glicación: carnosina
  - AA resensibilizadores cerebrales: tirosina y fenil alanina
- h. Coenzimas: Q 10, NADH (Nicotinamida-adenina dinucleotido)
- i. Acidos grasos: sobre todo omega 3 ( DHA,EPA)
- j. El principal tratamiento es la terapia celular o celuloterapia. En la actualidad está prohibido el uso de celuloterapia embrionaria
- . Pero podemos conseguir muy buenos resultados con la organoterapia
- k. Sueroterapia: Vitaminas, selenio, glutation, aminoácidos, NADH
- l. Fitoterapia:
- Ginkgo, (activador vascular cerebral, aumenta las mitocondrias y el oxígeno cerebral)
  - Coleus Forskohlii: Aumenta el AMPc, necesario para la comunicación del eje Hipotalamo-hipofisis-adrenal. El coleus es un resensibilizador de los receptores cerebrales (hipotálamo) y periféricos.
  - Eleuterococcus Senticosus: Dador de energía, adaptógeno
  - Angelica Shinensis,: Fitoestrogénica.
  - Agnus castus: Acción hormonal luteinizante y progesterona like
  - Tribulus terrestris. Resensibilizador hipotálamico, aumenta la eficacia hormonal,
- m. Control de cándidas
- Los resultado clínicos son los siguientes:**
- a. Regulación del apetito y peso
  - b. Equilibrio físico, descarga emocional, lucha contra el insomnio, control del estres,revitalización del cerebro.
  - c. Incremento de la líbido y actividad sexual
  - d. Incremento y refuerzo de la inmunidad
  - e. Incremento de la fuerza muscular, del esqueleto y de la actividad
  - f. Incremento del metabolismo del cuerpo, de la vitalidad, disminución de la fatiga,
  - g. Mejorar memoria y aprendizaje
  - h. Disminución de la actividad de los R-L
- Cuanto mas debilitada se encuentre la persona, mas necesario es hacer un revisión en profundidad y orientar el tratamiento.
- Cuando mas aumenta la diferencia entre el debe y el haber biológico menos capacidad de regeneración tenemos.
- La mejor edad para comenzar el programa de revitalización es a partir de los 40 años, con implantes anuales. En su defecto utilizar ampliamente la organoterapia.





## Genes and aging

*Dr. José Ignacio Lao*

*Especialista en Genética Clínica. Director de la Unidad de Genética Molecular. Lab. Dr. Echevarne*

Now, we are ready to accept that genes play an important role in aging and longevity. There are several evidences supporting this affirmation in lower organisms in which surprising mechanisms have been described. In humans, we have a natural example of longevity in centenarians who show exceptional characteristics.

Really, our capacity to reach to a more or less age depend on the balance between internal and external environmental influences and the integrity of our adaptative response (genetically determined). On this way, aging could be define as the accumulation of random changes in cells and tissues (product of an interaction between genetic, environmental and lifestyle factors). The majority of random changes increase the chances of developing diseases and death.

On one hand, arising from the internal environment, we have the metabolism effects which lead to the accumulation of damage (free radicals, ultraviolet radiation causing DNA damage) over a lifetime, thus causing aging.

On the other hand, we have our compensatory responses which confer the ability to limit or repair the damage, thus promoting longevity. For example: enzymes to repair DNA damage, telomeric DNA, protective alleles against age-related disorders (tumor supresors like P53 or BRCA1-2 guardians of tissue integrity, APOE-2 against stroke and dementia and some others).

Associated with aging we noted a decline in metabolic activity which leads to decreased rates of pro-

tein synthesis and degradation, the cell becomes less resistant to stress and more vulnerable to damage. This situation could reflect a gene dysregulation that have been taking place because we are not programmed to be old. Nevertheless, some people seems to escape to this destiny exhibiting the ability to become centenarians.

Polymorphisms (variants of a gene, or sequence of DNA), rather than mutations, may also prove to be more relevant to our understanding of the differing susceptibilities of people to common disorders. We have several examples of polymorphisms which alter longevity because they modulate the risk of early-life pathology and disease (alleles which confer risk for some age-related disorders: cancer, osteoporosis, dementia).

In summary, longevity can be regarded as a multifactorial trait that results from an interaction between environmental factors and sets of epistatic alleles that have pleiotropic age-dependent effects.

Most of geneticists are convinced that some negative genetic variants are able to induce vulnerability or special susceptibility to several common diseases, but at the same time we know that genetics is not absolutely deterministic. Genes play their functions under environmental influences which constantly modify their final expression and we have to act over these factors in order to make prevention. But first, we have to make the most accurate prediction as soon as possible and that is why we insist in the relevance of genetic testing in antiaging medicine.



# Nutringenética, un nuevo concepto en Medicina Genómica y Longevidad

*Dr. Joaquín González Aragón*

*Fundador y Ex Presidente del Consejo Mexicano de Geriátría*

*Director del Instituto Mexicano de Estudios en Longevidad*

Nutringenética es un término que sintetiza la manera como los nutrientes realizan una cierta forma de ingeniería genética, influyendo en la expresión del genotipo conforme se envejece. Los genes de un individuo no cambian pero su expresión sí, así mismo las características específicas pueden diferir de un individuo a otro como resultado del polimorfismo genético. Cada individuo es bioquímicamente único y sigue los patrones generales de herencia, sin embargo el genotipo (carga genética contenida en los cromosomas) es influido por el estilo de vida, el ambiente y principalmente por la dieta, para dar como resultado el fenotipo.

Las enfermedades relacionadas con el envejecimiento (cardiovasculares, diabetes, osteoarticulares, neurodegenerativas, gastrointestinales) no son consecuencia inevitable de envejecer sino el resultado de la poca correspondencia entre la nutrición molecular y la genética, y son poligenéticas en virtud de que toman su mensaje de varios genes diferentes. Los genes aberrantes no causan por sí mismos la enfermedad sino hasta que se rodean de nutrientes dañinos.

La posibilidad de manipular la expresión del gen por medio de la nutrición es la base de la nutringenética y nos permite crear el concepto de enfermedad genotrófica como resultante de un patrón genético modificado por un ambiente molecular alterado debido a una deficiencia nutricional (el caso clásico es la talasemia). Los alimentos no cambian los genes pero sí la forma como se expresa el mensaje y esto es clave en las enfermedades crónico degenerativas y en el modo de envejecer.

Las investigaciones sobre los patrones totales de dieta, fitonutrientes, vitaminas y minerales han identificado que los fitoquímicos que modifican la expresión de los genes son: ajoeno, alicina (ajo), fitatos (granos), lignanos (linaza), isoflavonas (soya), saponinas (legumbres), indoles (crucíferos), ácido eláxico (frambuesas), flavonoides (uvas), carotenoides (zanahoria), monoterpenos (menta), quercetina (cebolla), resveratrol (cacaahuates); con diferentes acciones antioxidantes, detoxificadoras, anti inflamatorias, equilibradoras hormonales, anti ateroscleróticas y anti cáncer. Las vitaminas y minerales que participan en la síntesis, reparación y metilación de los genes cubriendo y desenmascarando ciertas áreas son: ácido fólico, B6, B12, B3, C, E, zinc y cromo.

Los nutrientes de los alimentos se involucran en interacciones complejas con su maquinaria genética induciendo o suprimiendo ciertas características genéticas. La forma como se han tratado los genes a lo largo de la vida; lo comido, bebido, inhalado, estrés, lesiones, contaminantes tóxicos modifican la expresión de los genes hacia un fenotipo de salud o enfermedad. La combinación carga genética + dieta de baja calidad = mayor riesgo de enfermedad crónico degenerativa y cáncer.

Los genes están en constante interacción con los nutrientes que los bañan en el curso de una vida. No se pueden cambiar los genes a partir de los alimentos, pero se puede optimizar su expresión a medida que se envejece. Esto presupone una mayor responsabilidad en el estudio de la relación de los fitoquímicos de los alimentos dentro de la medicina genómica.



## Redox regulation of Vitagenes in aging and longevity

Vittorio Calabrese, MD PhD

Dept of Chemistry, Biochemistry & Mol. Biol. Section, Faculty of Medicine, University of Catania

Oxidative damage plays a crucial role in the brain aging process and induction of heat shock protein (HSPs) is critically utilized by brain cells in the repair process following various pathogenic insults. This basic information has been exploited to develop novel strategies in clinical therapeutics. Perturbation of cellular oxidant/antioxidant balance has been claimed to be involved in the neuropathogenesis of several disease states, including stroke, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and physiological aging (1). However, in contrast to the conventional idea that reactive species mostly serve as a trigger for oxidative damage of biological structures, we now know that low physiologically relevant concentration of reactive oxygen species can regulate a variety of key molecular mechanisms. Oxidative stress, in fact, has been demonstrated to modulate the expression and activity of important antioxidant enzymes as well as to enhance expression and/or DNA binding of numerous transcription factors, including fos, SAPK, NFkB and HSF (heat shock factor)(2). HSF is the transcriptional activator for the synthesis of cytoprotective proteins called heat shock proteins (HSPs). HSPs induction is not only a signal for detection of physiological stress, but is utilized by the cells in the repair process following a wide range of injuries (3). Cells constitutively overexpressing HSPs are resistant to a variety of oxidants and to heat shock, and it has been suggested that the protective effect against oxidative injury may result from protection against oxidant-induced DNA damage (4). In addition, an increasing body of evidence suggests that dysfunction of cell energy metabolism is an important factor in NO-mediated neurotoxicity and that the intracellular content of thiols is crucial in determining the sensitivity of cells to oxidative and nitrosative stress (5). Recently, the involvement of the heme oxygenase (HO) pathway in antidegenerative mechanisms has

received considerable attention, as it has been demonstrated that the expression of HO is closely related to that of amyloid precursor protein (APP). HO induction, which occurs together with the induction of other HSPs during various physiological conditions (6), by generating the vasoactive molecule carbon monoxide and the potent antioxidant bilirubin could represent a protective system potentially active against brain oxidative injury (7-10). We have recently focused our recent research on the role of carnitine system in cellular stress tolerance and antidegeneration. In the present study we investigated, in rats 6, 12 and 28 months old, and in rats 28 months old receiving for 6 months 1g/Kg/die acetylcarnitine (LAC), the role of heat shock signals on aging-induced changes in mitochondrial bioenergetics and antioxidant status. In all brain regions examined mRNA and protein synthesis of Hsp70 and Hsp60 increased with age up to 28 months; at this age the maximum induction was observed in the hippocampus and substantia nigra followed by cerebellum, cortex, and striatum. Hsps induction was associated with significant changes in glutathione (GSH) redox state and HNE levels. Interestingly, a significant positive correlation between decrease in GSH/GSSG ratio and increase in Hsp70 was observed in all brain regions examined during aging. Analysis of mitochondrial complexes showed a progressive decrease in Complex I activity and protein synthesis in all brain regions examined and this was associated with up-regulation of mRNA complex subunit expression. Interestingly, treatment with LAC resulted in a marked decrease in HNE and DPNH content associated with increased protein expression and activity of the heat shock protein (Hsp 32, HO-1) heme oxygenase-1, primarily in the hippocampus, cortex and cerebellum. Our results sustain a role for GSH redox state in Hsp expression. In particular,

increase of heme oxygenase expression promotes the functional recovery of oxidatively damaged proteins and protects cells from progressive age-related cell damage. Conceivably, therapeutic strategies focussing on acetylcarnitine treatment, by up-regulating HO signal pathway and thus increasing bilirubin levels, may represent a crucial mechanism of defence against free radical-induced damage occurring in aging brain and in neurodegenerative disorders (7-15).

## REFERENCES

1. Calabrese V., et al. (2001) Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. *Neurochemical Research* 26, 739-764.
2. Calabrese V., et al. (2002) Molecular chaperones and their roles in neural cell differentiation. *Dev. Neurosci.* 24, 40-56.
3. Calabrese V., et al. (2000) Endothelial Heme oxygenase-1 induction by hypoxia: modulation by inducible nitric oxide synthase (iNOS) and S-nitrosothiols. *J. Biol. Chem.* 275, 13613-13620.
4. Calabrese V., et al. (2002) Regional distribution of heme oxygenase, hsp70, and glutathione in brain: relevance for endogenous oxidant / antioxidant balance and stress tolerance. *J. Neurosci. Res.* 67, 612-623.
5. Calabrese V., et al. (2003) Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in in vitro stellate astrocytes and in vivo reactive astrocytes after electrically induced status epilepticus. *Neurochem. Res.* 28, 607-615.
6. Calabrese V., et al. (2002) Caffeic acid phenethyl ester and curcumin: a novel class of heme oxygenase-1 inducers. *Mol Pharmacol* 61, 554-561.
7. Calabrese V., Butterfield D.A., Giuffrida Stella A.M. 2003 Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Italian Journal of Biochemistry*; 52, 177-181.
8. Calabrese V., et al. 2003. Disruption of thiol homeostasis and nitrosative stress in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis: evidence for a protective role of acetylcarnitine. *Neurochem. Res.* 28, 1321-1328.
9. Calabrese V., Scapagnini G., Ravagna A., Colombrita C., Spadaro F., Butterfield D.A., Giuffrida Stella A.M. 2004. Increased expression of heat shock proteins in rat brain during aging: relationship with mitochondrial function and glutathione redox state. *Mech. Age Dev.* 125, 325-335.
10. Poon H.F., Calabrese V., Scapagnini G., Butterfield D.A. 2004 Free radicals: key to brain aging and heme oxygenase as a cellular response to oxidative stress. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 59, 478-493.
11. Sultana R., Ravagna A., Mohammad-Abdul H., Calabrese V., Butterfield D.A. (2005) Ferulic acid ethyl ester protects neurons against amyloid beta-peptide(1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: relationship to antioxidant activity. *J. Neurochem.* 92, 749-758.
12. Pocerlich C., Boyd-Kimball D., Poon F., Thongboonkerd V., Lynn B.C., Calabrese V., Nath A., Butterfield D.A. (2005) Proteomic analysis of human Astrocytes expressing the HIV protein TAT. *Brain Res. (Mol Brain Res).* 133, 307-316.
13. Perluigi M., Poon H.F., Hensley K., Pierce W.M., Klein J.B., Calabrese V., De Marco C., Butterfield D.A. (2005) .Proteomic analysis of 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in G93A-SOD1 transgenic mice--A model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 38, 960-968.
14. Poon H.F., Frasier M., Shreve N., Calabrese V., Wolozin B., Butterfield D.A. (2005) Mitochondrial associated metabolic proteins are selectively oxidized in A30P alpha-synuclein transgenic mice--a model of familial Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 18, 492-498.
15. Calabrese V., Ravagna A., Scapagnini G., Catalano C., Pennisi G., Butterfield D.A., Giuffrida Stella A.M. (2005) Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich Ataxia. *J. Neurol Sci.* 233, 145-162.



## Melatonina y Teoría Mitocondrial del Envejecimiento

Prof. Darío Acuña Castroviejo

Cat. Fisiología de la Universidad de Granada (España)

La mitocondria es la organela responsable de la conservación de la energía por medio de la fosforilación oxidativa, proporcionando el ATP necesario para la célula. Como consecuencia del consumo de oxígeno por la cadena respiratoria, la mitocondria produce cantidades elevadas de anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), dos especies reactivas de oxígeno (ROS). La formación de ROS debe controlarse para evitar daño oxidativo a la cadena respiratoria, déficit de ATP, y en su caso la apertura del poro de transición y apoptosis. Pero bajo una demanda elevada de ATP, el aumento de actividad de la fosforilación oxidativa va paralela al aumento de consumo de oxígeno y producción de ROS. Para evitar el daño oxidativo, la mitocondria depura  $O_2^{\cdot-}$  o por medio de la superóxido dismutasa (SOD) y  $H_2O_2$  a través del glutatión. La consecuencia es una disminución del glutatión reducido (GSH) que debe reciclarse para mantener la protección mitocondrial.

La teoría mitocondrial del envejecimiento sugiere que la producción constante de ROS en la mitocondria es un factor clave para la muerte celular. Con la edad se acumulan ROS, que dañan progresivamente al mtDNA y la cadena respiratoria, haciendo más ineficiente la fosforilación oxidativa y la capacidad de producción de ATP. A este mecanismo se suma la disminución con la edad de la eficiencia de los sistemas antioxidantes mitocondriales. Con el descubrimiento del óxido nítrico (NO), se observó que esta molécula, además de cumplir determinadas funciones fisiológicas, participa en procesos de toxicidad celular. En altas concentraciones, como en la inflamación, el NO

induce alteraciones bioquímicas en macromoléculas por mecanismos de nitrosación, inactivando proteínas. El aumento de NO se debe a la inducción de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Recientemente, hemos caracterizado una isoforma mitocondrial de la iNOS (mtiNOS), que deriva del mismo gen que la iNOS, y que se induce en situaciones de inflamación. El NO a nivel mitocondrial es un regulador fisiológico del complejo IV de la cadena respiratoria, pero en exceso, puede inhibir otros complejos de la cadena respiratoria. Además, el NO reacciona rápidamente con el  $O_2^{\cdot-}$  formando peroxinitritos ( $ONOO^{\cdot-}$ ), especies reactivas de nitrógeno (RNS) que dañan irreversiblemente la cadena respiratoria, dando lugar a una disfunción mitocondrial severa. Ya que se considera hoy en día que el envejecimiento es un proceso inflamatorio crónico, la presencia de la mtiNOS en la mitocondria, su inducción en situaciones de inflamación, y su relación con el daño mitocondrial nos ha llevado a proponer la teoría inflamatoria mitocondrial del envejecimiento. Según ésta, el aumento inicial de ROS daña la mitocondria y la célula, desencadenando una ligera reacción inflamatoria que poco a poco inducirá la mtiNOS, elevando los niveles intramitocondriales de NO. La suma de los efectos deletéreos de ROS y RNS en la mitocondria será la responsable en última instancia del fracaso mitocondrial en el envejecimiento.

Para comprobar esta última hipótesis, actualmente estamos estudiando en ratones con senescencia acelerada (SAM) el daño mitocondrial. Asimismo, estamos el papel que la melatonina juega en el





envejecimiento, así como su potencial uso como tratamiento preventivo del mismo. La melatonina es un derivado del triptófano producido en muchos lugares del organismo. Es un excelente antioxidante y reduce la expresión y actividad de la mtiNOS. La melatonina contrarresta el exceso de ROS y RNS producido en la mitocondria, y mantiene unos niveles elevados de GSH, preservando

la capacidad de la mitocondria para producir el ATP necesario para la función celular. Manteniendo unos niveles altos de GSH, la melatonina previene la apertura del poro de transición y la apoptosis. Esos efectos reflejan un papel protector de la melatonina y sugieren que su disminución con la edad puede ser un factor importante en la promoción del envejecimiento.

---

## Aspectos neuroprotectores de la melatonina frente a las enfermedades neurodegenerativas

*Prof. Darío Acuña Castroviejo*

*Cat. Fisiología de la Universidad de Granada (España)*

Las enfermedades neurodegenerativas, aunque de diversa etiología, comparten la disfunción mitocondrial y estrés oxidativo como vía final común. Entre ellas, el Parkinson, caracterizado por bradiquinesia, rigidez y temblor, presenta un déficit en el complejo I en la sustancia negra debido a una mutación en el mtDNA, con una reducción del glutation (GSH). LA inhibición respiratoria puede alcanzar a los cuatro complejos de la cadena respiratoria en plaquetas. La enfermedad de Huntington, caracterizada por corea y demencia, se acompaña de deficiencias en la actividad de los complejos mitocondriales II, III y IV en el caudado y en menos proporción, en el putamen, junto a la activación del receptor NMDA y sobreproducción de óxido nítrico (NO). La ataxia de Friedreich, una enfermedad autosómica del adolescente con ataxia, disartria, hyporreflexia, síntomas piramidales y cardiomiopatía, presenta deficiencias en los complejos I y III y en la aconitasa, junto con un aumento de hierro en la mitocondria y producción de radicales de oxígeno (ROS) a través de la reacción de Fenton. La enfermedad de Alzheimer se asocia con un descenso de la expresión del mRNA del mtDNA que codifica la subunidad II del complejo IV, y posiblemente de otras subunidades. Además, el depósito de amiloide genera ROS induciendo daño oxidativo. Otros procesos neurodegenerativos tales como la paresia espástica hereditaria, la enfermedad de Wilson, y las enfermedades mitocondriales que cursan con alteracio-

nes mitocondriales. La epilepsia puede acompañarse de disfunción mitocondrial, que puede contribuir al daño neuronal durante las convulsiones, como en el caso de la epilepsia mioclónica y convulsiones generalizadas. Los defectos en la fosforilación oxidativa y la producción de ATP desminuida contribuyen al daño neuronal de la epileptogénesis.

En todos los casos, el defecto mitocondrial se acompaña de aumento de ROS, que causarán daño oxidativo y muerte celular, y como consecuencia, reacción inflamatoria y aumento de radicales de nitrógeno (RNS). Ello ha planteado la posibilidad del uso de antioxidantes en el tratamiento de esas patologías, aunque el resultado no ha sido satisfactorio, posiblemente debido a que el antioxidante ha de llegar a la mitocondria para prevenir in situ el fracaso bioenergético. La melatonina es una molécula producida en muchos tejidos del organismo, y hoy en día puede considerarse un componente del sistema de defensa antioxidante. La melatonina depura directamente ROS y RNS, y aumenta la expresión y actividad de los enzimas antioxidantes, tales como glutation peroxidasa y reductasa. En consecuencia, la melatonina aumenta el contenido de GSH a nivel celular y mitocondrial, elevando la capacidad antioxidantes de la célula. A nivel mitocondrial, in vivo e in vitro se ha demostrado que la melatonina aumenta la actividad de los cuatro complejos de la cadena respiratoria, elevando la capacidad de producción de





ATP. Además, la melatonina inhibe la expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), enzima responsable de la producción de NO, el cual se transforma en peroxinitritos dañando irreversiblemente macromoléculas incluidos los complejos respiratorios. Recientemente hemos caracterizado una isoforma mitocondrial de la iNOS, la mtiNOS, codificada por el mismo gen

que la iNOS, que se induce en inflamación y es responsable de la disfunción mitocondrial debido al aumento de NO. En diversos modelos experimentales de Parkinson, epilepsia, y en la clínica humana, hemos comprobado que la melatonina recupera la función mitocondrial, contrarresta el estrés oxidativo, y mejora significativamente la sintomatología del proceso patológico.

---

## Utilidad de la melatonina en los procesos inflamatorios del envejecimiento

*Dr. Germanie Escames Rosa*

*Departamento de Fisiología, Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada*

El envejecimiento es un estado de degeneración y muerte celular irreversible en el que interviene en gran medida el daño celular causado por los radicales libres. Como consecuencia, en el envejecimiento se reduce progresivamente la eficiencia de la cadena de transporte electrónico y la producción de ATP, lo que contribuye a la disminución de las funciones fisiológicas y cognitivas.

Se considera hoy en día al envejecimiento como un proceso inflamatorio crónico, que lenta y progresivamente va dañando las células en mayor o menor medida, según su resistencia a la inflamación. Además del propio envejecimiento, éste se acompaña de procesos degenerativos y neurodegenerativos que comparten el proceso inflamatorio como base común. Por tanto, estudiando las alteraciones que ocurren en la inflamación, podemos comprender los procesos que se asocian al envejecimiento. Para ello, uno de los modelos que utilizamos es la sepsis, con la consideración que éste es un proceso inflamatorio agudo, y podemos ver los cambios que ocurren de forma más rápida. Tanto en el proceso crónico como en el agudo, ocurre una reacción inflamatoria, seguida de la muerte celular debida al daño mitocondrial.

La sepsis es una reacción inflamatoria exagerada frente a una infección sistémica, que puede asociarse a disfunción multiorgánica. En el tejido hay un aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y aumento de la expresión

de la iNOS mitocondrial (mtiNOS). El aumento del NO y la producción de peroxinitritos, como resultado de la reacción entre NO y anión superóxido, van a inhibir todos los complejos de la cadena de transporte electrónico, disminuyendo los niveles de ATP. Como consecuencia del estrés oxidativo e inflamatorio, la célula se muere.

Todas estas observaciones ponen de manifiesto la importancia de la investigación de nuevas sustancias y pautas terapéuticas que disminuyan los niveles de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno generados durante el envejecimiento para mejorar la integridad tisular y prevenir el fallo orgánico. En este sentido, la melatonina es un potente antioxidante que debido a sus propiedades anfólicas actúa sobre todos los componentes celulares tales como membrana, citosol, núcleo y mitocondria. Su acción puede ser directa depurando los radicales libres, o indirecta aumentando la expresión y la actividad de los enzimas antioxidantes. Estimula el ciclo del glutatión y aumenta la actividad de la glutatión peroxidasa y reductasa, así como al resto de los enzimas antioxidantes, la superóxido dismutasa y la catalasa. Además, inhibe la expresión de enzimas prooxidantes, como la iNOS. En nuestro laboratorio, hemos demostrado que la melatonina protege a la mitocondria del daño oxidativo e inflamatorio, mediante la inhibición de la mtiNOS. Estos nuevos resultados aportan nuevas perspectivas hacia el mecanismo de acción de la melatonina y su aplicación en la prevención del envejecimiento.