

## Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **52**  
Volume

Número **1**  
Number

Enero-Marzo **2005**  
January-March

*Artículo:*

### Homo longevus: El paradigma del envejecimiento sano

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

# Homo longevus:

## El paradigma del envejecimiento sano

**Palabras clave:** Longevidad, envejecimiento, transición epidemiológica, marcadores biológicos de envejecimiento, terapia de reemplazo hormonal, cronobiología, cronobiomedicina.

**Key words:** Longevity, aging, epidemiological transition, aging biological markers, hormonal replacement therapy, chronobiology, chronobiomedicine.

Recibido: 16/11/2004  
Aceptado: 20/12/2004

Arturo M Terrés-Speziale\*

\* Director Médico. Laboratorio Médico Polanco.

Correspondencia:  
Dr. Arturo M. Terrés Speziale  
Director Médico  
Laboratorio Médico Polanco  
Álvaro Obregón 121 5° piso  
México, D.F.  
www.aidmx.com  
www.aterres@aidmx.com

### Resumen

**Antecedentes:** El estudio de los procesos involucrados en el envejecimiento reviste gran importancia para la prevención y control de las enfermedades cronicodegenerativas que se presentan cada vez con mayor frecuencia como consecuencia del aumento en la edad promedio de la población y en la expectativa de vida. **Objetivo:** Plantear la posibilidad de lograr de un envejecimiento saludable que incluya, en conjunto, las perspectivas: biológica, psicológica y social. **Material y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica de la literatura médica nacional e internacional en la que se consideran las estadísticas de salud, la expectativa de vida, los retos en los servicios de salud, las implicaciones políticas, sociales y económicas, los aspectos cronobiomédicos de los marcadores biológicos de envejecimiento, la investigación científica sobre el incremento de la longevidad y las estrategias para aumentar la cantidad de vida sin perder de vista el equilibrio bio-psico-social. **Resultado:** El envejecimiento es un fenómeno universal que afecta a todos los seres vivos y que se manifiesta en todos los aparatos y sistemas del organismo a través de una serie de eventos en cascada. Se trata de un fenómeno progresivo e irreversible que se inicia a nivel celular por la suma de factores intrínsecos y extrínsecos que, finalmente, afecta a todas las estructuras y procesos del sistema en conjunto. El proceso es lento, silencioso y progresivo durante mucho tiempo, hasta cierto punto en el que se manifiesta a través de una serie de síntomas y signos que pueden ser medidos en laboratorios y gabinetes con los ahora denominados marcadores biológicos

### Summary

**Background:** Increasing frequency chronic degenerative disease dependent on the improvement of mean population age and life expectative has generated an urgent need to understand the aging process in order to prevent and control this ever expanding problem. **Goal:** To analyze the critical facts and the possibilities that may determine achieving a healthier longevity including the biological, psychological and social issues involved. **Material and methods:** This is a national and international scientific and medical literature review including statistical, social, medical political issues including chronobiological aging markers, basic research in order to establish and recommend strategies to improve longevity and bio-psycho-social health quality. **Outcome:** Aging is a universal process that involves every living being, with diverse manifestations on every cell, organ and system through interactive, progressive, and irreversible events that initiate at the cellular level expanding gradually through the entire organism with the addition of intrinsic genetic and extrinsic environmental factors, silently for many years. This process can be analyzed periodically with clinical, laboratory and imagenology determinations through biological aging markers. **Conclusions:** "Homo Longevus" is a healthy aging longevity paradigm that in order to be created requires of an integral preventive approach of the bio-psycho-social issues plus the ecological protection of our planet; nutrition, hydration, aerobic and resistance exercise, stress management etc. Up to day we lack of a consolidated theory in order to explain com-

de envejecimiento. **Conclusiones:** La creación del paradigma del envejecimiento saludable que denominamos "*Homo longevus*" requiere de un enfoque preventivo, que incluya el fortalecimiento de la salud bio-psico-social integralmente, sin dejar de lado la protección ecológica del planeta. Se debe fomentar la nutrición adecuada, incluyendo: hidratación, fibra, nutracéuticos, antioxidantes, vitaminas; el ejercicio aeróbico y de resistencia debe ser un hábito regular, así como el manejo de técnicas efectivas para el descanso y la reducción del estrés físico, mental y emocional. Aunque actualmente no existe una teoría unificadora del envejecimiento con base en la cual sea factible controlar y mejorar la longevidad, es posible que la dehidroepiandrosterona (DHEA) sea el marcador biológico más útil y promisorio no sólo desde el punto de vista del diagnóstico, sino también desde el terapéutico. Se requiere de más información científica, multicéntrica, prospectiva para definir el verdadero papel de las terapias de reemplazo hormonal combinado, incluyendo estrógenos, progestágenos, dehidroepiandrosterona, melatonina y triyodotironina, entre otros.

## ¿Es factible lograr un envejecimiento sano?

28

El estudio de los procesos involucrados en el envejecimiento reviste gran importancia para la prevención y control de las enfermedades cronicodegenerativas que se presentan cada vez con mayor frecuencia como consecuencia del aumento en la edad promedio de la población.<sup>1-6</sup> Desde el punto de vista médico, tanto en lo individual como en la salud pública, es deseable que se plantee la posibilidad de lograr un envejecimiento saludable que incluya las perspectivas: biológica, psicológica y social en conjunto, sobre todo cuando consideramos que en países desarrollados existe evidencia de que el número de años que las personas pueden pasar enfermos ha crecido en mayor proporción que el número de años en los que se encuentran sanos (*figura 1*). Al considerar la posibilidad de contar con personas de más de 100 años de edad en pleno uso de sus facultades, que ya antes ha sido catalogado como "*Homo longevus*",<sup>7</sup> nos damos cuenta de que esto cambiaría nuestra sociedad en forma significativa, pero difícil de concebir. Si hoy pudié-

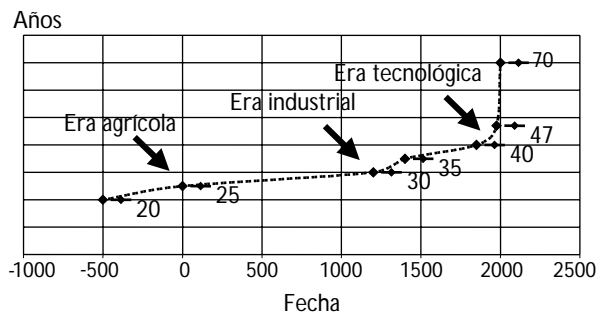
pletely the unsolved mysteries of life, senescence and longevity, in consequence there is no single golden biological marker for aging. Some evidence has emerged supporting DHEA as a useful biological marker with therapeutical implications. Solid scientific, multicentric, prospective, research is needed to confirm the real potential of hormone replacement therapies including combined hormones such as estrogens, progestagens, testosterone, DHEA, melatonin and triiodothyronine among others.

ramos detener el envejecimiento, aún tendrían que pasar unos treinta años antes de que contáramos con un número representativo de *Homo longevus* de más de 100 años (*figura 2*). En treinta años muchas cosas cambian; los cambios ocurren tanto en los individuos como en su entorno. Es indudable que uno de los problemas que se deben afrontar es el de la sobrepoblación.<sup>8,9</sup> De manera natural, las sociedades más desarrolladas tienden a tener menos niños, por lo que la tasa de natalidad en estas culturas es, en general, más baja que la de mortalidad (*figura 1*). Si se debe reducir el crecimiento de la población, a simple vista parece más ético circunscribir la tasa de natalidad antes que limitar la longevidad de los individuos; sin embargo, a ciencia cierta nos enfrentamos a un dilema bioético difícil de resolver. Desde una perspectiva amplia es conveniente reconocer que el envejecimiento:

- No es sinónimo de enfermedad.
- Es un proceso continuo a lo largo de toda la vida.
- Es un síndrome, es decir, un conjunto de signos y síntomas.

Era	Nómada	Agrícola	Industrial	Tecnológica
Índice mortalidad	Alto	Medio	Bajo	Bajo
Índice natalidad	Alto	Alto	Medio	Bajo
Pirámide de población				
Tamaño población	Bajo	Alto	Sobrepoblación	Reducción
Patología	Neonatal	Infecciosa	Traumatismos	Degenerativa

**Figura 1.** Representación esquemática de la transición epidemiológica y de la pirámide poblacional a lo largo de la historia.



**Figura 2.** Representación esquemática de la expectativa de vida de la humanidad expresada en años a lo largo de la historia reciente.

## Longevidad

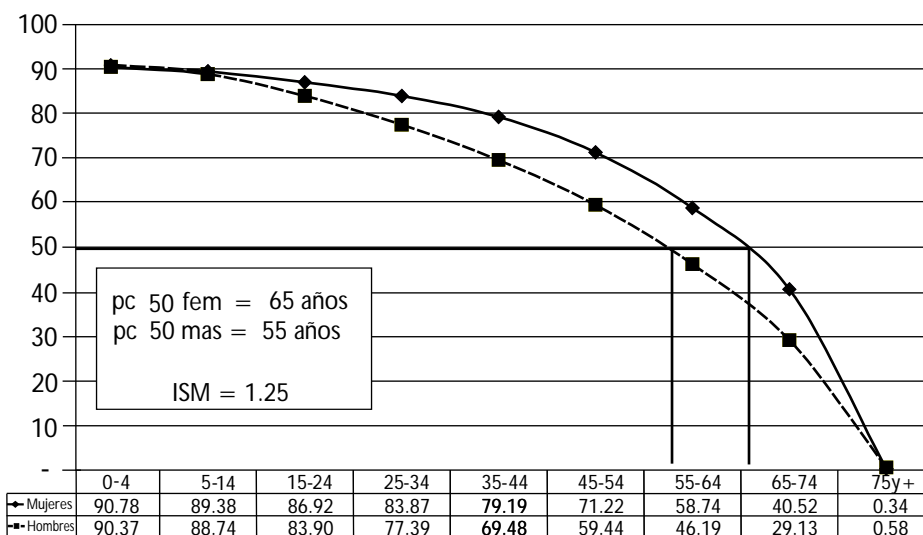
Conservar la vida es un instinto básico en los seres humanos. De acuerdo a los dictados de prácticamente todas las culturas, la vida humana es sagrada, por lo que debe ser protegida y preservada. No existe la menor duda que la expectativa de vida del ser humano se ha ido expandiendo a lo largo de la historia ni que este fenómeno seguirá progresando en el futuro, ya que en el presente la longevidad es cada día mayor.<sup>8,9</sup> Hace apenas un milenio, la expectativa de vida en México era de 25 años; ahora, a principios del tercer milenio, es ya de 75 años en ambos sexos, por lo que se calcula que para el año 2020 la pirámide poblacional será rectangular, con igual número de personas de más de 60 años que de menores de 30 (*figuras 1 y 2*). Es importante comprender que el aumento en la longevidad del ser humano se ha dado en gran medida gracias a los avances en salud pública

y medicina preventiva, entre los que destacan la disponibilidad de agua potable y el manejo adecuado de basura; además de los avances científicos y tecnológicos en el tratamiento de enfermedades infecciosas, la vacunación y la antibioticoterapia, aunados a la prevención y control de diversas enfermedades.<sup>10-12</sup>

## Mortalidad en México

Actualmente se considera que el aumento en la expectativa de vida del ser humano se ha dado más por una disminución en la mortalidad que por una menor velocidad en el proceso de envejecimiento. Al igual que en la mayor parte del mundo, en México las mujeres son más longevas que los hombres con una supervivencia de 1.25, como se puede observar en la *figura 3*. Es claro que el mayor reto que enfrentan las mujeres, en comparación con los hombres, es el deterioro en la calidad de vida, tanto en los aspectos biológicos, psicológicos como sociales en conjunto y durante más tiempo; sobre todo si consideramos que en México más de 50% de las mujeres de edad avanzada serán viudas, sin una red de protección económica y social adecuada.

Se ha informado que en nuestro país vivimos una transición demográfica con incremento en la frecuencia de las enfermedades cronicodegenerativas (*figura 1*). Si analizamos las estadísticas publicadas por la Secretaría de Salud en el año 2002, podemos concluir que en México —a diferencia de Canadá y Estados Unidos (*cuadro 1*),



**Figura 3.** Curva actuarial de la distribución porcentual de las defunciones de hombres y mujeres por grupos de edad en México.<sup>8</sup>

países con los que tenemos un Tratado de Libre Comercio vigente desde 1995—, más que un fenómeno de transición vivimos un proceso de acumulación epidemiológica, ya que nos encontramos ante la presencia de enfermedades de la era agrícola, industrial y tecnológica en forma simultánea (*cuadro II*), lo que genera enormes retos a nuestro sistema de salud y a la economía mexicana en el presente y que seguiremos enfrentando en el futuro mediano.<sup>6,13-15</sup>

En prácticamente todo el mundo, el promedio de la vida humana se ha ido extendiendo, de tal manera que resulta teóricamente viable afirmar que el ser humano podría superar los 100 años, si tan sólo fuéramos capaces de controlar tres de los grandes problemas asociados con el envejecimiento:<sup>16-22</sup>

- Estrés.
- Aterosclerosis.
- Inmunodeficiencia.

**Cuadro I.** Indicadores económicos y de salud en los tres países participantes del Tratado de Libre Comercio de Norteamérica (TLCAN).

Estimaciones de población, 2002	Canadá	EUA	México
Población total	7.4%	68.6%	24.0%
424.274 millones	31.271	291.038	101.965
Esperanza de vida al nacer (años)	80	77	75
Hombres	77	75	72
Mujeres	82	80	77
Porcentaje de población mayor de 60 años	17.1	16.2	7.2
PIB per cápita en dólares internacionales	\$ 29,235.00	\$ 35,182.00	\$ 8,903.00
Gasto total per cápita en salud (US\$)	\$ 2,163.00	\$ 4,887.00	\$ 370.00
Gasto total per cápita en salud (%)	7%	14%	4%
Gasto de la seguridad social en salud como %	2.0	32.9	66.5
Seguros médicos privados en salud como %	39.3	64.1	4.9
Otras fuentes de financiamiento	58.7	3.0	28.6

Fuente: CORE HEALTH INDICATORS. WHO STATISTICAL INFORMATION SYSTEMS. www.who.int.

Estas tres variables interactúan a través de un sinfín de mediadores bioquímicos, denominados citocinas, dentro del sistema neuroinmunoendocrino,<sup>35</sup> que al perder su armonía conducen a las principales causas de muerte, incluyendo infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral, cáncer, infección respiratoria, infección gastrointestinal, etcétera. En consecuencia, parecería lógico pensar que, controlando estos tres grandes problemas —declinando tan sólo hacia un catabolismo biológico más armónico—, la vida podría ser más saludable y productiva.

## Teorías del envejecimiento

Desarrollar una teoría unificadora del envejecimiento es una meta importante en geriatría.<sup>16</sup> Al revisar la literatura científica disponible encontramos innumerables hipótesis que bien se podrían agrupar en dos grandes grupos: 1) Genéticamente programado y 2) daño celular extrínseco.

El envejecimiento es un fenómeno bio-psico-social que se lleva a cabo a todo lo largo de la vida. Durante el envejecimiento existen cambios<sup>23,24</sup> moleculares, genéticos, celulares, tisulares, orgánicos, sistémicos, corporales y mentales; este proceso implica una pérdida en la eficiencia a todo nivel, por lo que el aspecto clave en el proceso de envejecimiento es precisamente el de encontrar los factores que se encuentran involucrados en su desencadenamiento y determinar hasta qué punto pueden ser controlados. En biología existe un proceso denominado senescencia, con base en el que se asume que las células normales sólo pueden llevar a cabo un número predeterminado de divisiones antes de morir. La senescencia culmina en la apoptosis, la cual ha sido definida como muerte celular programada. Se piensa que ésta es la base del envejecimiento mediante la cual las células acumulan daños diversos de tipo bioquímico, tóxico, isquémico, radiactivo, etcétera, que afectan su genoma y sus organelos lo que, en consecuencia, altera su ca-

pacidad de crecer, diferenciarse y desarrollarse sanamente. Uno de los sitios en los que mejor se manifiesta el envejecimiento cromosómico involucra los denominados telómeros que se encuentran en el ápice de los cromosomas. Se ha demostrado claramente que la longitud de los telómeros se acorta en forma gradual y progresiva en cada división celular. Sin embargo, hasta el día de hoy, no está claro si este fenómeno se encuentra predeterminado o si es secundario al estrés celular. Tampoco se conoce plenamente el impacto que tendría el detener este proceso por medio de telomerasas en el individuo, ya que las consecuencias no serían el aumentar la longevidad, sino, por el contrario y en el peor de los casos, el generar una neoplasia.

Resulta lógico pensar que las modificaciones senescentes del nivel celular se manifestarán después a través de cambios físicos, psicológicos y sociales, incluyendo desde disminución de la masa ósea, pérdida del peso magro y de la fuerza muscular, hasta menor tolerancia a los cambios de temperatura y decremento en la respuesta inmune. Los cambios psicológicos incluyen: trastornos en el sueño, alteraciones de la conducta, depresión y aislamiento social. Además, existe mayor riesgo de enfermedades infecciosas, accidentes, caídas y toxicidad farmacológica, lo que en conjunto genera un deterioro progresivo de la salud y, finalmente, la muerte (*cuadro II*).

Entre los múltiples problemas que enfrentan las personas al envejecer, existen dos de gran importancia: 1) La pérdida de la memoria y 2) la declinación en la función motora. Ambas generan una mayor dependencia en los demás, en una situación en la que existe un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas degenerativas; lo que, en suma, genera una enorme demanda en servicios médicos multidisciplinarios, altamente especializados y de elevado costo.

Se calcula que en los próximos veinte años la población mexicana de pacientes mayores de 65 años se triplicará, llegando a más de 13.5 millo-

**Cuadro II.** Principales causas de muerte en ambos sexos en México 2002.

Principales causas de mortalidad en México. 2002		
Sexo masculino	Ambos sexos	Sexo femenino
1 Enfermedades isquémicas del corazón	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
2 Diabetes mellitus	Enfermedades isquémicas del corazón	Enfermedades isquémicas del corazón
3 Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedad cerebrovascular
4 Enfermedad cerebrovascular	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal
5 Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
6 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Infecciones respiratorias agudas bajas
7 Agresiones (homicidios)	Accidentes de tráfico de vehículo de motor	Enfermedades hipertensivas
8 Infecciones respiratorias agudas bajas	Infecciones respiratorias agudas bajas	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado
9 Accidentes de vehículo de motor (tránsito)	Enfermedades hipertensivas	Nefritis y nefrosis
10 Nefritis y nefrosis	Nefritis y nefrosis	Desnutrición calórico proteica
11 Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	Agresiones (homicidios)	Tumor maligno del cuello del útero
12 Enfermedades hipertensivas	Desnutrición calórico proteica	Tumor maligno de la mama
13 Desnutrición calórico proteica	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón	Tumor maligno del estómago
14 Tumor maligno de la próstata	Enfermedades endocrinas, metabólicas, hematológicas e inmunológicas	Tumor maligno del hígado
15 Peatón lesionado en accidente de vehículo de motor	Tumor maligno del estómago	Enfermedades infecciosas intestinales
16 Uso de alcohol	Enfermedades infecciosas intestinales	Tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón
17 VIH/SIDA	VIH/SIDA	Accidentes de vehículo de motor (tránsito)
18 Lesiones autoinfligidas intencionalmente (suicidios)	Tumor maligno del hígado	Malformaciones congénitas del corazón
19 Tumor maligno del estómago	Tumor maligno del cuello del útero	Anemia
20 Enfermedades infecciosas intestinales	Tumor maligno de la próstata	Tumor maligno del páncreas

Fuente: Elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. CONAPO, 2002. Proyecciones de la Población de México, 2000-2050.

nes de personas; de no corregirse la desorganización de los sistemas de salud de nuestro país, una parte importante de esa población quedará sin atención médica.<sup>6,18,19</sup> Es importante destacar que ya en la actualidad el servicio de salud más utilizado por el anciano en México es el privado, tanto en las zonas rurales como en las urbanas, lo que genera un costo adicional a sus ya de por sí merendados recursos, y se debe a problemas de accesibilidad, disponibilidad y mala calidad de los ser-

vicios públicos. La transición demográfica y epidemiológica (*figura 1*) representa una enorme presión sobre un sobrecargado, decadente e ineficaz sistema de salud.

## Cronobiología

Esta disciplina representa una nueva perspectiva en la comprensión del proceso de salud y enfermedad.<sup>25,26</sup> Desde el punto de vista del laboratorio

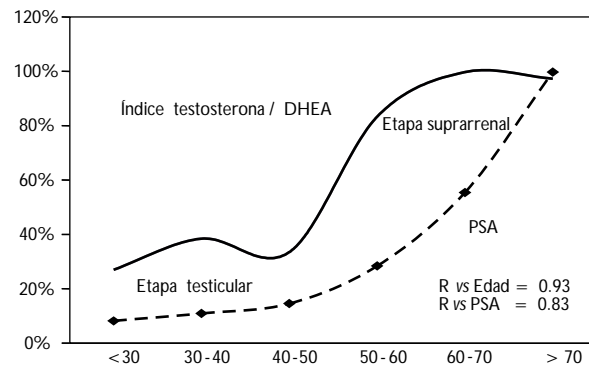
**Cuadro III.** Manifestaciones endocrinas del envejecimiento de acuerdo a glándulas y marcadores biológicos relacionados.

Manifestación	Glándulas	Marcadores
Somatopausia	Hipotálamo Hipófisis Glándula pineal	Hormona de crecimiento Igf-1 Melatonina Serotonina
Adrenopausia	Suprarrenal	DHEA DHEA-S
Menopausia	Ovario	Estrógenos Progesterona
Andropausia	Testículo Próstata	Testosterona PSA

clínico (*cuadro III*), el envejecimiento se acompaña de diversos cambios endocrinos, metabólicos y bioquímicos,<sup>27-31</sup> entre los que se incluyen: el descenso de testosterona, estradiol y progesterona, así como aumento de las hormonas hipofisarias a partir de los 40 años, lo cual se considera como una evidencia bioquímica de menopausia en la mujer y andropausia en el hombre (*cuadro III*). El ácido úrico y los lípidos (colesterol y triglicéridos) aumentan desde la infancia y empiezan a descender a partir de los 50 años de edad.<sup>32,33</sup> La desaparición de las cifras más elevadas en estas edades podría ser explicada por la mortalidad de los pacientes con hiperlipidemia en edades tempranas. En el hombre se ha descrito que el antígeno específico de la próstata, también conocido como PSA, tiende a incrementarse con la edad (*figura 4*).<sup>34</sup> Sobre la base de los estudios de cronobiomedicina, resulta claro que el concepto tradicional de "cifras normales" deberá ser reemplazado por el de "límites de referencia" para mejorar la calidad y el nivel de las decisiones médicas.

### Marcadores biológicos de envejecimiento

El ciclo vital es un fenómeno bio-psico-social que se corresponde con la observación de que el ser



**Figura 4.** Evidencia de andropausia. Coeficientes de correlación de la edad con los niveles de antígeno específico de la próstata (PSA) y del índice testosterona/DHEA en sangre.<sup>29,32</sup>

humano, en tanto que es un ser vivo, pasa por una serie de etapas de desarrollo conforme a un plan (no del todo conocido) inherente a la naturaleza humana.<sup>28,29</sup> En suma, se trata de una secuencia regular de eventos biológicos, psicológicos e interpersonales que ocurren en el hombre desde que nace hasta que muere, incluyendo una serie de etapas del desarrollo llamadas infancia, adolescencia, juventud, edad adulta y senilidad (u otras, según el criterio que se quiera adoptar), y que se integra, como ya se mencionó, en el nivel fisiológico, mental y social. Para que tal organización se lleve a cabo y evolucione de forma progresiva de acuerdo a una secuencia específica, son indispensables dos factores: crecimiento y maduración. El primero se entiende como el grado que se va alcanzando para permitir el aumento dimensional de los órganos y tejidos; y el segundo como el grado de capacidad fisiológica que se va logrando para permitir la aparición de nuevas funciones específicas de cada etapa de desarrollo. El ciclo vital abarca todas las etapas del metabolismo, desde las anabólicas hasta las catabólicas, incluyendo:

- Dos componentes: Crecimiento y desarrollo.
- Tres manifestaciones: Bio-psico-social.
- Cinco etapas: Infancia, adolescencia, juventud, adulto, senilidad.



Biológicamente, es posible determinar el grado de envejecimiento de cada individuo en función del comportamiento de diversos marcadores, comparándolos con el comportamiento de los mismos parámetros de la población a la que pertenece el individuo a estudiar.

Dentro de los marcadores biológicos de envejecimiento,<sup>26-32</sup> pueden ser incluidos los antropométricos, psicológicos, fisiológicos y bioquímicos, como

son: somatometría (peso, talla e índice de masa corporal  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), capacidad visual y auditiva (presbicia y presbiacusia), signos vitales (incluyendo tensión arterial y frecuencia cardíaca y capacidad respiratoria), además de diversas pruebas de laboratorio y gabinete, siempre y cuando se hayan preestablecido límites de referencia para la edad, considerando raza, sexo, etcétera. En la selección de los marcadores biológicos se recomienda que consistan en

**Cuadro IV.** Cambios observados en el percentil 50 de diversos marcadores biológicos de envejecimiento en población mexicana femenina durante la madurez y la senectud en relación a las mujeres menores de 30 años.

Sexo femenino Percentil 50	Cambio vs < de 30 años	
	40 a 50 años	> 70 años
Índice FSH estradiol	Aumenta x 9.0	Aumenta x 27.0
FSH UI/mL	Aumenta x 6.0	Aumenta x 8.5
Presbicia cm	Aumenta x 2.0	Aumenta x 4.0
Hipoacusia decibeles	Aumenta x 2.0	Aumenta x 4.0
LH UI/mL	Aumenta x 2.7	Aumenta x 3.9
Fibrinógeno mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.5
Índice calcio/creatinina en orina 2 h mg/mg	Aumenta x 3.0	Aumenta x 1.5
TSH UI/mL	Aumenta x 1.2	Aumenta x 1.5
Ácido úrico mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.3
Tensión arterial diastólica mmHg	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.2
Triglicéridos mg/dL	Aumenta x 1.2	Aumenta x 1.2
Hematócrito %	No modifica	Aumenta x 1.1
Glicemia mg/dL	No modifica	Aumenta x 1.1
Glicohemoglobina HbA1c%	No modifica	Aumenta x 1.1
Colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.2
HDL colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.1
LDL colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.2
VCM fl	No modifica	No modifica
Leucocitos totales/mm <sup>3</sup>	No modifica	No modifica
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	No modifica	No modifica
Índice de masa corporal $\text{kg}/\text{m}^2$	Aumenta x 1.1	Disminuye 5%
Estatura m	Disminuye 3%	Disminuye 5%
Peso kg	Aumenta x 1.1	Disminuye 5%
Metabolismo basal $\text{cal}/\text{m}^2/\text{hora}$	Disminuye 10%	Disminuye 15%
Linfocitos totales/mm <sup>3</sup>	Disminuye 5%	Disminuye 15%
Transferrina mg/dL	Disminuye 10%	Disminuye 25%
Depuración de creatinina mL/min	Disminuye 10%	Disminuye 25%
Capacidad vital forzada L/min	Disminuye 15%	Disminuye 30%
Densitometría ósea $\text{g}/\text{cm}^2$	Disminuye 15%	Disminuye 35%
Consumo máximo de $\text{O}_2$ mL/kg/min	Disminuye 25%	Disminuye 50%
Prolactina ng/mL	Disminuye 45%	Disminuye 55%
Estradiol pg/mL	Disminuye 25%	Disminuye 74%
Progesterona ng/mL	Disminuye 35%	Disminuye 97%

pruebas confiables, estandarizadas, no invasivas, automatizadas y económicas (*cuadros IV y V*).

La comparación objetiva de la edad biológica frente a la edad cronológica de cada individuo es una metodología que tiene interés y aplicación práctica en medicina preventiva y en la clínica, pues hace posible la toma de decisiones más acertadas al permitir comprender mejor los procesos fisiopatológicos del envejecimiento; además de

facilitar el seguimiento de la intervención médica, dietética y farmacéutica, lo que posteriormente puede llevar a mejorar la calidad de vida y aumentar la longevidad de las personas de la tercera edad. El precio de tener una mayor cantidad de años puede ser el de tener, desafortunada y finalmente, una menor calidad de vida. El cuerpo humano alcanza su máxima expresión después de los 30 años de edad y posteriormente declina en

**Cuadro V.** Cambios observados en el percentil 50 de diversos marcadores biológicos de envejecimiento en población mexicana masculina durante la madurez y la senectud en relación a los hombres menores de 30 años.

Sexo masculino Percentil 50	Cambio vs < de 30 años	
	40 a 50 años	> 70 años
PSA ng/mL	Aumenta x 3.0	Aumenta x 9.3
Presbicia cm	Aumenta x 2.0	Aumenta x 5.0
Hipoacusia decibeles	Aumenta x 2.0	Aumenta x 5.0
Fosfatasa ácida prostática UI/mL	Aumenta x 1.2	Aumenta x 3.3
Índice testosterona/DHEA	Aumenta x 1.3	Aumenta x 2.6
FSH UI/mL	Aumenta x 2.5	Aumenta x 2.0
Fibrinógeno mg/dL	No modifica	Aumenta x 1.5
TSH UI/mL	Aumenta x 1.3	Aumenta x 1.4
Tensión arterial diastólica mmHg	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.2
Índice calcio/creatinina en orina 2 h mg/mg	Aumenta x 1.2	Aumenta x 1.1
HDL colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Aumenta x 1.1
Glicemia mg/dL	No modifica	Aumenta x 1.1
Glicohemoglobina HbA1c%	No modifica	Aumenta x 1.1
Ácido úrico mg/dL	No modifica	Aumenta x 1.1
VCM fl	No modifica	Aumenta x 1.1
Leucocitos totales/mm <sup>3</sup>	No modifica	No modifica
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	No modifica	No modifica
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup>	Aumenta x 1.1	Disminuye 3%
Estatura m	Aumenta x 1.1	Disminuye 5%
Hematócrito %	Aumenta x 1.1	Disminuye 7%
Peso kg	Aumenta x 1.1	Disminuye 7%
LDL colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Disminuye 10%
Triglicéridos mg/dL	Disminuye 10%	Disminuye 15%
Metabolismo basal cal/m <sup>2</sup> /hora	Disminuye 5%	Disminuye 15%
Linfocitos totales/mm <sup>3</sup>	No modifica	Disminuye 15%
Colesterol mg/dL	Aumenta x 1.1	Disminuye 20%
Capacidad vital forzada L/min	Disminuye 10%	Disminuye 20%
Densitometría ósea g/cm <sup>2</sup>	Disminuye 10%	Disminuye 20%
Testosterona ng/dL	Disminuye 15%	Disminuye 20%
Depuración de creatinina mL/min	Disminuye 10%	Disminuye 25%
Transferrina mg/dL	No modifica	Disminuye 38%
Consumo máximo de O <sub>2</sub> mL/kg/min	Disminuye 20%	Disminuye 40%
DHEA mg/dL	Disminuye 50%	Disminuye 70%

forma gradual. Si consideramos la cuarta década (de los 30 a los 40 años) como 100% del desempeño, observaríamos que, al sobrepasar los 40 años, la capacidad respiratoria declina de 15 a 25%, la función renal de 10 a 25% y el metabolismo basal de 10 a 15% (*cuadros IV y V*).

Entre las estrategias cronobiológicas está la de realizar una evaluación periódica anual de la salud a partir de los cuarenta años,<sup>33</sup> que incluya: somatometría, evaluación de signos vitales, electrocardiograma, telerradiografía de tórax, densitometría ósea, biometría hemática, perfil bioquímico, incluyendo perfil de lípidos para la evaluación del riesgo aterogénico, glicohemoglobina Hba1c,<sup>34</sup> examen general de orina con microalbuminuria y antígeno específico de próstata (PSA) en el hombre (*figura 4*), así como Papanicolaou y mamografía en la mujer. Los resultados de todos los estudios deben ser conservados en un expediente computarizado, además de ser tabulados y graficados para calcular la edad biológica del individuo y las tendencias de cada una de las variables estudiadas. Cualquier cambio significativo en alguna de las variables debe ser confirmado oportunamente para descartar la presencia de enfermedad y, en caso de estar presente, dar el tratamiento específico.

La relación médico-paciente debe ser educativa en todos los aspectos que se relacionen con la salud, incluyendo manejo de estrés, nutrición, ejercicio, etcétera, enfatizando la importancia de la conservación de la salud por encima del de la prevención de la enfermedad.<sup>35</sup>

## Manipulación del envejecimiento

Cada vez más investigadores están considerando seriamente la manipulación del envejecimiento para extender la duración y calidad del ciclo vital. El envejecimiento es un proceso en el que el reto es aprender a intervenir para hacerlo más saludable y, hasta cierto punto, más lento. En los últimos años se han empezado a comprender los procesos subyacentes al envejecimiento, incluyendo los del ni-

vel genético, el bioquímico y el celular, lo cual ha abierto nuevas expectativas hacia el futuro.<sup>12,36-38</sup>

El envejecimiento saludable es una meta teóricamente viable que, aunque aún no ha sido alcanzada, se considera factible para el futuro próximo.<sup>36-38</sup> La extensión de la vida depende de tres factores: 1) Mejorar y prolongar el estado de salud, 2) prevenir y curar enfermedades y 3) reducir la velocidad del envejecimiento.

1. Para mejorar y prolongar el estado de salud se debe fomentar la nutrición y la hidratación adecuada, empleando alimentos ricos en fibra, reduciendo las grasas saturadas de origen animal; también es conveniente la utilización regular de nutracéuticos, minerales, antioxidantes y vitaminas,<sup>30</sup> e indiscutiblemente lo es el eliminar el tabaquismo de manera radical. Resulta claro que un objetivo específico, medible, alcanzable y retador, es el de lograr la autosuficiencia el mayor tiempo posible. Aunque el ejercicio por sí mismo no parece ser capaz de prolongar la longevidad, es evidente que puede mejorar muchas de las alteraciones que acompañan al envejecimiento, incluyendo: la capacidad respiratoria, la masa muscular, la flexibilidad y la resistencia, así como la eficiencia cardiovascular y el consumo de oxígeno, lo que ayuda a normalizar la tensión arterial, los niveles de glucosa y colesterol, siendo además un buen tratamiento para la depresión. El ejercicio aeróbico y de resistencia debería ser un hábito de todos los días, al igual que el manejo de técnicas efectivas para la reducción del estrés físico, mental y emocional.

2. Aunque la capacidad de curar enfermedades específicas es maravillosa, no toca la raíz del problema. El envejecimiento representa una reducción significativa de la vitalidad y la salud hasta un punto en el que ninguna forma de intervención médica es capaz de revertir este proceso, hasta el extremo de que si no nos da un infarto hoy día, mañana tendremos cáncer.

3. Como se mencionó previamente, existen centros de investigación que se encuentran laborando en tratar de reducir la velocidad del envejecimiento.

to, trabajando con células madre totipotenciales "stem cells" y manipulando genes para extender la vida humana.<sup>10-12,36-38</sup> A la fecha, han logrado expandir la expectativa de vida en otras especies; por ejemplo, en el ratón se ha logrado incrementarla hasta en 30%, modificando tan sólo dos genes; mientras que otros han logrado expandir la vida de los nematodos hasta 16 veces. Prevenir el envejecimiento en los humanos es más complicado, por lo que es necesario resolver incógnitas múltiples que bien podrían llevar a terapias celulares y genómicas, y esto hacia una medicina regenerativa. Desde el punto de vista de la endocrinología, actualmente se puede asegurar que se requiere de más información científica, multicéntrica, prospectiva, para definir el verdadero rol de las terapias de reemplazo hormonal combinado, incluyendo el uso suplementario y farmacológico de estrógenos, progestágenos, dehidroepiandrosterona (DHEA), melatonina y triyodotironina, además de moduladores de receptores, como ipriflavona, tibolona, etcétera.

### **¿Dehidroepiandrosterona: marcador biológico o promesa terapéutica?**

Como hemos visto, existen múltiples marcadores biológicos envejecimiento (MBE) potenciales. No obstante, resulta clara la necesidad de contar con uno que sea capaz de ser considerado como el "estándar de oro" por reunir criterios de confiabilidad (precisión, exactitud, sensibilidad y especificidad), además de criterios de aplicabilidad (no invasivo, económico, seguro, automatizado). Dentro de los marcadores biológicos envejecimiento más promisorios destaca la dehidroepiandrosterona, mejor conocida como DHEA,<sup>39-46</sup> una hormona suprarrenal que se produce en la zona reticular en cantidades superiores al cortisol (de 30 a 50 mg/día *versus* 10 mg/día) y que se presenta en sangre en dos formas: liposoluble como DHEA e hidrosoluble como DHEA-S. Las concentraciones de la forma hidrosoluble son tres a ocho veces más elevadas que las de

la liposoluble a lo largo de la vida. Aunque la mayor proporción de DHEA es la de la fracción sulfatada, está bien demostrado que es la forma libre la responsable de la mayor parte de las acciones fisiológicas. La DHEA-S es metabolizada por enzimas específicas en diversas células del cuerpo hacia testosterona y 5-alfa -di-hidro-testosterona, además de algunas otras hormonas estrogénicas. Este esteroide se presenta en concentraciones máximas en el periodo perinatal, etapa en la que alcanza concentraciones mayores de 20.0 ng/mL. En un lapso de dos a tres semanas declina significativamente y no se incrementa sino después de los siete años de vida, para alcanzar un máximo a los 25 años en los hombres y a los 35 en las mujeres. Posteriormente, su concentración disminuye en forma progresiva hasta un mínimo de 10% entre la octava y novena década de vida, tanto en uno como en otro sexo. Los niveles sanguíneos de DHEA-S son 10 a 30% más altos en hombres que en mujeres; sin embargo, la proporción de DHEA libre es mayor en mujeres. Las diferencias entre ambos sexos son mínimas a partir de los 50 años. Aunque en la actualidad se le utiliza de manera bastante extensiva como un suplemento nutricional anti envejecimiento, hasta la fecha no existe todavía un estudio científico multicéntrico prospectivo, como el de Framingham, que demuestre cabalmente su capacidad de extender la longevidad humana.

Es bien conocido que el sistema endocrino regula el metabolismo, por lo que incide en la composición corporal, la reserva de lípidos, la masa muscular, el peso corporal y el estado físico en general. Como se mencionó previamente, las deficiencias hormonales son las responsables de la somatopausia, adrenopausia, andropausia y menopausia (*cuadro III y figura 4*). Esto explica el interés médico y del público en general sobre las verdaderas posibilidades de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). La DHEA y la DHEA-S son precursoras de los esteroides sexuales, por lo que la administración suplementaria diaria, en dosis de 50 mg/día, puede incrementar los niveles de andrógenos y reducir los niveles

de las lipoproteínas de alta densidad en las mujeres, con aumento de los índices de riesgo aterogénico LDL/HDL. No obstante, la información disponible es contradictoria, ya que en otro estudio se encontró que los niveles elevados de DHEA correlacionan inversamente con el riesgo coronario en los hombres. Existe evidencia epidemiológica sobre el que niveles elevados de DHEA-S podrían jugar un papel protector contra cáncer, aterosclerosis, hipertensión, diabetes mellitus y osteoporosis. Los niveles sanguíneos de DHEA y DHEA-S pueden disminuir por diversos factores, entre otros: tabaco, alcohol, obesidad y enfermedad crónica de manera inespecífica (incluyendo enfermedad vascular, demencia, diabetes mellitus, cáncer, y desórdenes musculoesqueléticos). Parece ser que la DHEA junto con la melatonina juegan un importante papel regulando la reacción contra el estrés que está mediada por el cortisol. Niveles bajos de DHEA y DHEA-S parecen afectar el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, especialmente a nivel de ácidos grasos dependientes de L-carnitina que es un cofactor esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, poniéndolos a disposición de la beta oxidación para la generación de energía. El estrés crónico aumenta los niveles de cortisol y reduce los de la DHEA y del androstenediol, un metabolito mediador de respuesta inflamatoria y respuesta inmune que, al disminuir, genera inmunosenescencia relacionable con envejecimiento. El incremento en la proporción cortisol/DHEA cuantificada en sangre correlaciona con el estado catabólico de la senilidad. Al estimular a las glándulas suprarrenales con ACTH se puede observar que con el envejecimiento se reduce la respuesta de la DHEA, mientras que la respuesta del cortisol se mantiene intacta.

A ciencia cierta aún existen muchas dudas sin respuesta sobre la DHEA. Si bien es cierto que puede jugar un importante papel en el proceso de envejecimiento, es difícil asegurar si la suplementación nutricional en dosis bajas o la administración farmacológica en dosis altas tendrá un efecto positivo sobre

la longevidad, la cual, como hemos analizado, depende de un equilibrio bio-psico-social y de la salud de complejos sistemas neuroinmunoendocrinos que apenas empezamos a comprender.

## Conclusiones

El envejecimiento es un fenómeno universal que afecta a todos los seres vivos y que se manifiesta en todos los aparatos y sistemas del organismo a través de una serie de eventos en cascada.

Se trata de un fenómeno progresivo e irreversible que se inicia a nivel celular por la suma de factores intrínsecos y extrínsecos que, finalmente, afecta a todas las estructuras y procesos del sistema en conjunto.

El proceso es lento, silencioso y progresivo durante mucho tiempo, hasta cierto punto en el que se manifiesta a través de una serie de síntomas y signos que pueden ser medidos en laboratorios y gabinetes con los ahora denominados marcadores biológicos de envejecimiento.

La creación del paradigma del envejecimiento saludable que denominamos *Homo longevus* requiere de un enfoque preventivo, que incluya el fortalecimiento de la salud bio-psico-social integralmente sin dejar de lado la protección ecológica del planeta. Se debe fomentar la nutrición adecuada, incluyendo hidratación, fibra, nutracéuticos, antioxidantes, vitaminas; el ejercicio aeróbico y de resistencia debe ser un hábito regular, así como el manejo de técnicas efectivas para el descanso y la reducción del estrés físico, mental y emocional.

El paradigma del envejecimiento sano no puede ser considerado equivalente a inmortalidad, sobre todo si consideramos que el envejecimiento se caracteriza por una vulnerabilidad creciente y una mayor dificultad para mantener la homeostasis en condiciones de estrés.

Aunque actualmente no existe una teoría unificadora del envejecimiento para permitir controlar y mejorar la longevidad, es posible que la DHEA sea el marcador biológico más útil y promisorio no

sólo desde el punto de vista del diagnóstico, sino también desde el terapéutico.

Se requiere más información científica, multicéntrica, prospectiva, para definir el verdadero papel de las terapias de reemplazo hormonal combinado, incluyendo estrógenos, progestágenos, DHEA, melatonina y triyodotironina.

## Referencias

- 1 Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Scient Am* 1993; 268: 46-52.
- 2 Kalache A. ¿Qué repercusiones tiene el envejecimiento de la población en el futuro posible? En: Pérez EA (ed). *La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa*. OPS, Publicación Científica No. 546, 1994.
- 3 Barros LC. Aspectos sociales del envejecimiento. En: Pérez EA (ed). *La atención de los ancianos: Un desafío para los años noventa*. OPS, Publicación Científica No. 546, 1994
- 4 Kalache A, Coombes Y. Population aging and care of the elderly in Latin America and the Caribbean. *Rev Clin Gerontol* 1995; 5: 347.
- 5 Wilmoth JR, Deegan LJ, Lundstrom H, Horiuchi S. Increase of maximum life-span in Sweden: 1861-1991. *Science* 2000; 289: 2366-2368.
- 6 Villanueva ELA. Sobre el envejecimiento: Una perspectiva integral *Rev Hosp Gral Dr M Gea González* 2000; 3 (3): 107-114
- 7 Kurtzman J, Gordon P. En: *Homo longevus*. La Prolongación de la vida humana. 3a ed. México: Láser Press Mexicana, 1982: 22, 4.
- 8 CONAPO. *Proyecciones de la población de México, 2000-2050*. México: INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud, 2002
- 9 Core Health Indicators. Who Statistical Information Systems. [www.who.int](http://www.who.int).
- 10 Terrés Speziale AM. Humanismo en el tercer milenio. *Rev Med IMSS* 2001; 38: 405-415.
- 11 Terrés Speziale AM. Impacto de la patología clínica y de la biología molecular en el futuro de la medicina. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 341-343.
- 12 Terrés Speziale AM. Medicina del tercer milenio. *Rev Med IMSS* 1998; 36: 245-252.
- 13 Secretaría de Salud. *Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas*. México: Dirección General de Epidemiología SS, 1993.
- 14 Gutiérrez LM. El proceso de envejecimiento humano: implicaciones clínicas y asistenciales. *Rev Fac Med UNAM* 1998; 41: 198-206.
- 15 Borges-Yáñez SA, Gómez-Dantés H. Uso de los servicios de salud por la población de 60 años y más en México. *Sal Pub Mex* 1998; 40: 13-23.
- 16 Miller RA. The biology of aging and longevity. En: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG (eds). *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. Mc Graw-Hill, 1999.
- 17 Burns EA. Immunodeficiency of aging. *Drug and Aging* 1997; 5: 374-397.
- 18 Ginaldi L. Immunological changes in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 1999; 11: 281-286.
- 19 Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 1996; 273: 59.
- 20 Crimmins EM, Hayward MD, Saito Y. Changing mortality and morbidity rates and the health status and life expectancy of the older population. *Demography* 1994; 31 (3): 159-175.
- 21 Campisi J. Aging and cancer. *J Am Geriatric Soc* 1997; 45: 482.
- 22 González VC, Martínez DS, Arredondo PB, González VME, Rivera MD, Stern M. Factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de México. Estudio en población abierta. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 461-466.
- 23 Terrés Speziale AM et al. Importancia de los marcadores biológicos en cronobiomedicina. *Rev Mex Patol Clin* 2001; 48 (2): 54-64.
- 24 Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47 (2): 119-120.
- 25 Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiology* 1969; 31: 675-725.
- 26 Touitou Y. Chronobiological approach of aging. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 534-546.
- 27 Dean W. Biological aging measurement. *Geronto Geriatrics* 1998; 1: 64-85.
- 28 Terrés Speziale AM, Martínez ME. Cronobiología: Niveles hormonales en mujeres mexicanas. *Rev Med IMSS* 2000; 37 (5): 341-348.
- 29 Terrés Speziale AM. Marcadores biológicos de envejecimiento en el hombre mexicano. *Rev Med IMSS* 2001; 39 (3): 199-206.
- 30 Terrés Speziale AM. El Laboratorio clínico y la evaluación del riesgo coronario. *Rev Mex Pat Clin* 2000; 47(4): 202-218.
- 31 Terrés Speziale AM, Bello MNM. Lípidos: Aplicación de niveles de decisión clínica y evaluación de su cronobiología en México. *Rev Med IMSS* (En Prensa).
- 32 Terrés Speziale AM. Influencia de la edad en los valores de referencia del antígeno específico de la próstata en población mexicana. *Rev Mex Pat Clin* 1998; 45: 85-95.
- 33 Terrés Speziale AM et al. Utilidad del laboratorio en el individuo supuestamente Sano. *Rev Mex Patol Clin* 1987; 32: 2.
- 34 Terrés Speziale AM, Canahuati Rock L. Aterogénesis y glicosilación de las proteínas en diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 1996; 43: 67-79.
- 35 Chrousos GP et al: Stress basic mechanisms and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 1995; 771.
- 36 Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289: 1754-1757.
- 37 Blakeslee S. In early experiments, cells repair damaged brains. *New York Times* 2000; Tuesday, November 7; Sec. F: F1-continued p 8.
- 38 Lolas F. *Bioética y antropología médica*. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo, 2000.
- 39 Ridson G. Mechanisms of chemoprevention by dietary DHEA. *Am J Pathology* 1990; 136: 759-769.
- 40 Regelson W. DHEA: Some thoughts as to its biologic and clinical action. In: Kalmi M (ed). *Biologic role of DHEA*. NY: Walter de Gruyter, 1990: 405-445.
- 41 Stahl F. DHEA levels in patients with prostatic cancer, heart diseases, and surgery stress. *Exp Clin Endocrinol* 1992; 99: 68-70.
- 42 Haffner SM, Newcomb PA, Marcus PM, Klein BEK, Klein R. Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Am J Epidemiology* 1995; 142: 925-954.
- 43 Hornsby PJ. Biosynthesis of DHEAS by the human adrenal cortex and its age related decline. In: Bellino FL et al (eds). *DHEA and aging*. NY: Annals of the NY Acad of Sci, 1995: 29-46
- 44 Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low DHEAS and heart disease in middle-aged men: Cross-sectional results from the mass male aging study. *Ann Epidemiol* 1998: 217-228.
- 45 Tilvis RS, Kahonen M, Harkonen. Dehydroepiandrosterone sulfate, disease and mortality in general ages population. *Aging: Clin Exper Res* 1999; 11: 30-34.
- 46 Organización Panamericana de la Salud. Envejecimiento y salud: Un cambio de paradigma. *Rev Panam Sal Pub* 2000; 7: 60-67.