

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**PRINCIPALES MARCADORES BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO EN
PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE
CIRUGÍA GENERAL DEL ISSEMYM SATÉLITE PERIODO 2010 AL 2012.**

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD
EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
M. C. MARTHA LIZETH HERRERA PUC.

DIRECTOR DE TESIS
E. EN C. G. JAIME EDUARDO CAZARES MONTAÑEZ

ASESOR DE TESIS:
E. EN ORL. ANDRÉS SÁNCHEZ GONZÁLEZ

REVISORES DE TESIS:
E. EN C.G FRANCISCO ESPINOSA DE LOS MONTEROS MARTÍNEZ.
E. EN C.G DOMINGO ARTURO MALANCO CASTAÑEDA.
E. EN C.G MARIO ALFREDO JARAMILLO GARCÍA.
E. EN C.G GABRIEL OCHOA GONZÁLEZ.

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO. 2014.

DEDICATORIA

A Dios por lo que me ha dado.

A mis padres y mis hermanos por su apoyo incondicional.

A Gerardo por su amor, paciencia y comprensión.

A todos los médicos que me apoyaron y transmitieron sus conocimientos para salir adelante en la especialidad.

**PRINCIPALES MARCADORES BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO EN
PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE
CIRUGÍA GENERAL DEL ISSEMYM SATÉLITE PERIODO 2010 AL 2012.**

ÍNDICE.

Resumen.....	5
Marco Teórico- conceptual.....	7
Planteamiento del problema.....	20
Justificación	22
Objetivos	24
Material y Métodos	25
Operacionalización de variables.....	27
Universo de estudio.....	29
Cronograma de actividades.....	31
Ética.....	32
Resultados.....	33
Discusión.....	40
Conclusión.....	42
Bibliografía.....	44
Anexos.....	46

RESUMEN

Los marcadores biológicos de envejecimiento son parámetros o grupos de parámetros que permiten determinar la edad real de un individuo tiene interés y aplicación práctica, 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.

El presente trabajo es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el que se incluyeron pacientes mayores de 70 años que se intervinieron quirúrgicamente en el Hospital ISSEMYM Satélite. Se reportaron 95 casos (50 de género masculino y 45 del género femenino). Los pacientes estudiados fueron sometidos a procedimiento quirúrgico de las especialidades de Cirugía General con 50 pacientes, seguido de Urología con un total de 30 pacientes, Oncología 10 pacientes y Neurocirugía 5 pacientes. Predomino el grupo etario de 70 a 79 años con un total de 60 pacientes y dentro de este grupo predomino el género masculino. En cuanto al peso como marcador biológico 15 de nuestros pacientes presentaron bajo peso y 3 sobrepesos. La hiperglucemia estuvo presente en 3 pacientes representando un 3 % de los casos, un paciente con debut Diabetes Mellitus. La Hipercolesterolemia e Hipertrigliceridemia se presento en un bajo porcentaje 5% respectivamente.

ABSTRACT

Biomarkers of aging are parameters or groups of parameters for determining the actual age of an individual has interest and practical application, it makes it possible to take better decisions by allowing better understand the pathophysiologic processes of aging, and to facilitate the monitoring medical intervention, dietary and pharmaceutical, which subsequently can lead to improved quality of life.

This study is a retrospective, descriptive, observational study which included patients older than 70 years who underwent surgery at the Hospital Satellite ISSEMYM. They reported 95 cases (50 male and 45 female). The patients studied were subjected to surgical procedure of the specialties of General Surgery 50 patients, followed by urology with a total of 30 patients, 10 patients and Neurosurgery Oncology 5 pacientes. Predomino the age group 70-79 years with a total of 60 patients in this group and gender predominance masculino. En for weight as a biological marker 15 of our patients had low weight and 3 sobrepesos. La hyperglycemia was present in 3 patients representing 3% of the cases, a patient with diabetes mellitus debut . Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia was present in a low percentage 5% respectively.

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

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 (1). 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 (2)

Envejecimiento (según OMS): Proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios característicos de la especie durante todo el ciclo de la vida, esos cambios producen una limitación a la adaptabilidad del organismo en relación con el medio. El ritmo en esos cambios se produce en los distintos órganos de un mismo individuo o en distintos individuos en forma desigual (3).

Durante este siglo se ha propuesto un gran número de teorías para explicar la naturaleza del envejecimiento. Estas teorías van desde la teoría simple de desgaste o deterioro hasta la teoría, en gran parte discutida, error catástrofe. Por la naturaleza multicausal del envejecimiento, resulta improbable que una teoría única pueda explicar todos sus mecanismos. Hay que tener en cuenta 2 puntos importantes:

1. El envejecimiento compromete un número de genes diferentes, se han llegado a señalar hasta 100 genes implicados en la evolución de la longevidad. También hay mutaciones múltiples que afectan a todos los procesos del envejecimiento.
2. El envejecimiento ocurre a todos los niveles: al nivel molecular, nivel celular y nivel de órgano.

Todos estos fenómenos del envejecimiento no los puede explicar un mecanismo único, por lo tanto, la teoría que valore la naturaleza multicausal será

la que conseguirá un acercamiento científico más racional. *Strehler*, en 1982, señaló los cambios que una teoría del envejecimiento debe explicar:

- a) Perjudiciales, reducen las funciones.
- b) Progresivos, que tengan lugar gradualmente.
- c) Intrínsecos, es decir, que no sean por causa de agentes medio ambientales modificables.
- d) Universales, esto es, todos los miembros de una especie deben revelar los déficits. (4)

El envejecimiento es un *proceso* continuo, universal e irreversible que determina una *pérdida progresiva de la capacidad de adaptación*. En los individuos mayores sanos, muchas funciones fisiológicas se mantienen normales en un estado basal, pero al ser sometidos a estrés se revela la pérdida de reserva funcional (5, 6,7).

TEORIAS DEL ENVEJECIMIENTO

Se han propuesto muchas teorías para explicar el proceso de envejecimiento, Goldstein (1) y colaboradores las han revisado extensamente y finalmente las han dividido en dos grandes categorías: Las que afirman que el proceso de envejecimiento sería el resultado de la suma de alteraciones que ocurren en forma aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo (*teorías estocásticas*), y las que suponen que el envejecimiento estaría predeterminado (*teorías no estocásticas*) (8,9).

I. TEORIAS ESTOCASTICAS: Envejecimiento como consecuencia de alteraciones que ocurren en forma *aleatoria* y se acumulan a lo largo del tiempo .Dentro de estas se estudian un conjunto de teorías, que por un lado pueden considerar al genoma como principal protagonista del fenómeno y, por otro lado, incluyen un conjunto de fenómenos ambientalistas que consideran al entorno celular como responsable del deterioro de la homeostasis celular (10).

A. Teoría del error catastrófico

B. Teoría del entrecruzamiento

C. Teoría del desgaste

D. Teoría de los radicales libres (envejecimiento como producto del metabolismo oxidativo).

II. TEORIAS NO ESTOCASTICAS: El envejecimiento estaría predeterminado.

A. Teoría del marcapasos

B. Teoría genética

I. TEORIAS ESTOCASTICAS

1. Teoría del error catastrófico:

Esta teoría fue propuesta por Orgel en 1963 y modificada por él mismo en 1970. Esta teoría propone que con el paso del tiempo se produciría una acumulación de errores en la síntesis proteica, que en último término determinaría daño en la función celular (11).

Se sabe que se producen errores en los procesos de transcripción y translación durante la síntesis de proteínas, pero no hay evidencias científicas de que estos errores se acumulen en el tiempo (en contra de esta teoría está la observación de que no cambia la secuencia de aminoácidos en las proteínas de animales viejos respecto de los jóvenes, no aumenta la cantidad de tRNA defectuoso con la edad, etc. (12).

2. Teoría del entrecruzamiento: Esta teoría postula que la formación de enlaces moleculares entre proteínas o cadenas de ácidos nucleicos, aumenta con la edad. *Brownlee*, en 1991, revisó el papel fundamental que la glicación no enzimática ejerce en el desarrollo de las complicaciones diabéticas. La glicación comienza con la reacción de la glucosa con residuos de lisina y con ciertas bases de ácidos nucleicos. Se forma una base de SCHIFF y se generan los AGE (productos finales

de glicosilación avanzada), que alteran la función biológica de las proteínas extracelulares por reaccionar con lisinas esenciales. Se produce un aumento significativo de productos AGE con la edad (13).

Muchos autores han determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes provienen de los entrecruzamientos de polímeros (meloidinas: polímeros segmentados provenientes de la deshidratación sufrida por la fructosamina y reagrupamientos con otras proteínas) y cadenas proteicas, con carácter irreversible; constituyen así los pigmentos fluorescentes y amarronados que entrelazan proteínas (14).

Algunos autores afirman que las hipótesis sobre los radicales libres de oxígeno y la glicación son componentes de una única vía bioquímica, porque el número de puentes cruzados aumenta con la edad, de forma similar a los productos generados por la acción de los radicales libres de oxígeno (15). Esta teoría no explica todos los fenómenos relacionados al envejecimiento, pero sí algunos.

Se sabe que el desarrollo de "cataratas" es secundario a que las proteínas del cristalino sufren glicosilación y comienzan a entrecruzarse entre ellas, lo que lleva a opacificación progresiva de éste. También se ha observado entrecruzamiento de las fibras de colágeno entre ellas, pero su significado clínico no es del todo claro.

3. Teoría del desgaste: Esta teoría propone que cada organismo estaría compuesto de partes irremplazables, y que la acumulación de daño en sus partes vitales llevaría a la muerte de las células, tejidos, órganos y finalmente del organismo. La capacidad de reparación del ADN se correlaciona positivamente con la longevidad de las diferentes especies. Estudios animales no han demostrado una declinación en la capacidad de reparación de ADN en los animales que envejecen. Faltan aún más estudios para saber si realmente se acumula daño en el ADN con el envejecimiento (16).

4. Teoría de los radicales libres: Esta es una de las teorías más populares. Propone que el envejecimiento sería el resultado de una inadecuada protección contra el daño producido en los tejidos por los radicales libres.

Vivimos en una atmósfera oxigenada, y por lo tanto oxidante. El oxígeno ambiental promueve el metabolismo celular, produciendo energía a través de la cadena respiratoria (enzimas mitocondriales). Como la utilización y manejo del O₂ no es perfecta, se producen radicales libres, entre ellos el radical superóxido. Los radicales libres son moléculas inestables y altamente reactivas con uno o más electrones no apareados, que producen daño a su alrededor a través de reacciones oxidativas. Se cree que este tipo de daño podría causar alteraciones en los cromosomas y en ciertas macromoléculas como colágeno, elastina, mucopolisacáridos, lípidos, etc.(17). La lipofucsina, llamada también "pigmento del envejecimiento", corresponde a la acumulación de organelos oxidados.

Se ha encontrado una buena correlación entre los niveles celulares de superóxido dismutasa(enzima de acción antioxidante) y la longevidad de diferentes primates.

Además, estudios en ratas sometidas a restricción calórica han mostrado un aumento en la longevidad de éstas, lo que se cree es debido a una menor producción de radicales libres. Pero, por otro lado, no hay estudios que hayan demostrado que animales sometidos a dietas ricas en antioxidantes logren aumentar su sobrevida (18).

Desgraciadamente, faltan más estudios para lograr comprender más a fondo el rol de los radicales libres en el proceso de envejecimiento. Lo que sí es claro, es el importante papel que juega el daño producido por la liberación de radicales libres en ciertas patologías relacionadas con el envejecimiento, tales como las enfermedades cardiovasculares, cáncer, cataratas, Enfermedad de Alzheimer, y otras.

Según la evidencia con la que contamos hasta el momento, si logramos disminuir la generación de radicales libres o neutralizamos su daño, lograríamos

disminuir estas enfermedades. Entonces, seríamos capaces de prevenir una muerte precoz por estas patologías (19).

Lo que no es claro, es si logrando disminuir el daño por radicales libres, lograremos aumentar la longevidad.

II. TEORIAS NO ESTOCASTICAS

Estas teorías proponen que el envejecimiento sería la continuación del proceso de desarrollo y diferenciación, y correspondería a la última etapa dentro de una secuencia de eventos codificados en el genoma (20).

Hasta el momento no existe evidencia en el hombre de la existencia de un *gen* único que determine el envejecimiento, pero a partir de la Progeria (síndrome de envejecimiento prematuro), se puede extrapolar la importancia de la herencia en el proceso de envejecimiento.

1. Teoría del marcapasos:

Los sistemas inmune y neuroendocrino serían "marcadores" intrínsecos del envejecimiento.

Su involución está genéticamente determinada para ocurrir en momentos específicos de la vida. El timo jugaría un rol fundamental en el envejecimiento, ya que al alterarse la función de los linfocitos T, disminuye la inmunidad y aumenta, entre otros, la frecuencia de cánceres. "Reloj del envejecimiento", según Burnet, 1970. (21)

2. Teoría genética:

En la actualidad se propugnan 3 teorías genéticas y estocásticas.

1. Teoría de la regulación génica: se establece que cada especie posee un conjunto de genes que aseguran el desarrollo y la reproducción; la duración de la fase de reproducción depende de la capacidad de defensa del organismo ante determinados factores adversos. De acuerdo con esta teoría, el envejecimiento es

el desequilibrio entre los diferentes factores que han permitido el mantenimiento de la fase de reproducción. (22)

2. Teoría de la diferenciación terminal: en esta teoría, el envejecimiento celular se debe también a una serie de modificaciones de la expresión genética, pero que comportan una diferenciación terminal de las células. Se hace especial hincapié en los efectos adversos del metabolismo sobre la regulación genética. (23)

3. Teoría de la inestabilidad del genoma: se pone de relieve la inestabilidad del genoma como causa de envejecimiento, y pueden producirse modificaciones tanto al nivel del DNA como afectando a la expresión de los genes sobre el RNA y proteínas (24,25).

Estas 3 teorías genéticas confieren al entorno celular el papel de ser el responsable de todos los daños provocados al azar en el DNA.

Es claro que el factor genético es un importante determinante del proceso de envejecimiento, aunque no se conocen exactamente los mecanismos involucrados.

Teoría inmunológica

Esta teoría genética del envejecimiento propone que el genoma nuclear, actuando como un "reloj molecular" o "reloj celular", (26) es el responsable de programar los cambios que se irán presentando en el desarrollo de un organismo a lo largo de su vida, desde la concepción hasta el envejecimiento pasando por la madurez sexual.

Pero hay otros factores que pueden estar también implicados en el envejecimiento. Un aspecto importante son los cambios en la respuesta inmune con la edad creciente. (27) Esta respuesta disminuida se ha demostrado más claramente con las células T, en particular en la capacidad de estas células para proliferar en respuesta a estímulos extraños, incluidos antígenos específicos y anticuerpos celulares anti - T. La involución notable de la masa y composición del timo que se observa en ratones viejos y humanos es responsable de la pérdida de

la inmunidad defensiva. Se ha establecido que la proliferación de los linfocitos T depende de la interacción de la interleucina 2 (IL-2) con su receptor específico. (28) Mientras las células T en reposo no poseen receptores para IL-2 ni producen IL-2, las células T activadas durante la linfoproliferación sintetizan estas 2 proteínas. Por causa de la necesidad de IL-2 para la proliferación de las células T, se ha hipotetizado por muchos autores que la disminución en la linfoproliferación que ocurre con la edad creciente, se debe a una producción disminuida de IL-2 y/o expresión disminuida del receptor IL-2. (29) De aquí la idea de corregir el envejecimiento mediante la adición de IL-2 exógena, porque es un inmunomodulador potente. El deterioro del sistema inmune probablemente no explica todas las observaciones del envejecimiento, aunque está claro que retardar el envejecimiento conduce a retardar la senescencia inmune, incluida la pérdida de células T, funcionales. (30)

Teorías deterministas

Sugieren que una serie de procesos del envejecimiento están programados innatamente dentro del genoma de cada organismo.

Teoría de la capacidad replicativa finita de las células

Durante muchos años, se pensó que las células humanas capaces de proliferar en el organismo, se replicarían indefinidamente en los cultivos celulares. Sin embargo, *Hayflick* y *Moorhead* dieron a conocer en 1961.(31) que los fibroblastos humanos normales tenían una limitación del número de veces que podían dividirse: las poblaciones de fibroblastos procedentes de un embrión pueden duplicarse 50 veces. Este "límite de Hayflick" describe el fenómeno de la esperanza de vida proliferativa finita que muestran las células humanas *in vitro*. Hay 2 observaciones que tienen gran interés:

1. *Martin* y otros, en 1970,32 demostraron que la capacidad de las células para duplicarse desciende progresivamente con la edad del donante. Además, otros

investigadores también encontraron una relación inversa entre la edad del donante y la división potencial de las células *in vitro*. Ejemplos de esto se encuentran en cristalinos, músculo liso arterial, y en poblaciones de timocitos.(32)

2. El telómero podría ser el reloj que determina la pérdida de la capacidad proliferativa de las células. *Harley* y otros vieron en 1990 que la longitud de los telómeros desciende progresivamente en las células somáticas que se dividen en el organismo, y lo mismo sucede durante el envejecimiento de los fibroblastos en cultivo. La hipótesis del telómero del envejecimiento celular da un mecanismo que explica la capacidad replicativa finita de estas células somáticas normales. (33) Esta hipótesis postula que la telomerasa, enzima responsable de mantener la longitud del telómero, es activa durante la gametogénesis, y permite la viabilidad a largo plazo de las células germinales. Pero esta enzima se encuentra reprimida durante la diferenciación de las células somáticas, lo que explica de este modo la pérdida de ADN telomérico, asociado con la capacidad replicativa finita de estas células. Esto demuestra que tanto la longitud del telómero como la actividad telomerasa son biomarcadores que pueden estar implicados en el envejecimiento celular e inmortalización (28,10).

Teorías evolutivas

La senescencia es perjudicial para el individuo en casi todos los aspectos y constituye una característica normal en la vida de los animales superiores. Hay 3 teorías evolutivas que explican por qué ocurre el envejecimiento:

1. La primera teoría postula que la senescencia es una adaptación necesaria, programada como desarrollo, debido a que sin la senescencia el recambio y renovación de poblaciones resultaría perjudicado. Como una explicación general del envejecimiento, esta teoría se criticó por 2 razones:

a) La mayoría de las muertes naturales, exceptuando a humanos, ocurren por accidentes, que suceden antes de que el envejecimiento sea evidente. Esto

significa que la mayoría de los animales no sobreviven en su estado salvaje el tiempo suficiente para entrar en la senescencia.

b) Esta teoría selecciona el grupo y necesita condiciones especiales que no tienen muchas especies. Esto significa que, según esta teoría evolutiva, solo los individuos más aptos son los que dejan su impronta en el acervo hereditario de las generaciones siguientes, seleccionándose aquellas modificaciones genéticas que mejoren las aptitudes de los individuos. Esta teoría propone que el control genético activo de los acontecimientos senescentes está mediado por genes específicos.

2. La segunda teoría propone que las mutaciones perjudiciales que se activan tarde son las responsables del envejecimiento. (33) Los genes del envejecimiento se habrían instalado cómodamente en los cromosomas humanos porque la selección natural no habría podido evitar su difusión. Los alelos perjudiciales persistirían en una especie si sus efectos nocivos no se evidenciaban hasta avanzada ya la madurez sexual. Por lo tanto, esta teoría afirma que se acumulan una variedad de genes perjudiciales que se activan tarde, y que causan senescencia y muerte cuando un individuo se traslada a un medio protegido y vive el tiempo suficiente para experimentar sus efectos negativos (32).

3. La tercera teoría sugiere que la senescencia es el resultado de un desajuste entre la supervivencia tardía y la fecundidad temprana. (31) La teoría del soma desechable afirma que el nivel óptimo de inversión en el mantenimiento somático es menor que el nivel que se necesitaría para la longevidad somática indefinida. Por lo tanto, al existir la probabilidad del riesgo de muerte violenta, la especie haría bien en invertir en sistemas de protección que garanticen el vigor juvenil solo durante el período de reproducción, dirigiéndose el resto del suministro energético de un organismo hacia la promoción de una fertilidad óptima. Esta teoría sugiere que la selección pone a punto el nivel de inversión en los procesos de mantenimiento somático para conseguir un equilibrio óptimo entre supervivencia y reproducción.

Estas 3 teorías principales de la evolución del envejecimiento suministran 3 conceptos de cómo funciona el control genético del envejecimiento y la longevidad.

Hipótesis de los genes determinantes de la longevidad

La hipótesis central es que la aparición y evolución de genes reguladores que mantienen los procesos vitales de la vida por más tiempo, suministran una ventaja selectiva para las especies. Esta hipótesis propuesta por *Cutler* en 1975⁴¹ tiene 2 predicciones importantes:

1. El envejecimiento no está programado genéticamente sino que es el resultado de procesos biológicos normales necesarios para la vida.
2. Pueden existir genes clave determinantes de longevidad de naturaleza reguladora que son capaces de gobernar la tasa de envejecimiento del cuerpo entero. Esta afirmación contrasta con el concepto de que el envejecimiento es un resultado de funciones biológicas tan complejas como el mismo organismo y que la esperanza de vida o tasa de envejecimiento está determinada por miles de genes que funcionan en mecanismos altamente complejos, únicos para cada célula o tejido del organismo (32). Esta hipótesis tiene varias ventajas:
 - a) Presenta un argumento alternativo el cual sugiere que, a pesar de la gran complejidad del envejecimiento y de sus causas múltiples, los procesos que gobiernan la tasa de envejecimiento o esperanza de vida pueden ser mucho menos complejos y, por lo tanto, estar sujetos a intervenciones en un futuro próximo (33).
 - b) Si hay pocos mecanismos que gobiernen la tasa del envejecimiento, podría ser posible aumentar significativamente los años saludables de la esperanza de vida humana por medios no costosos.

MARCADORES BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO

La cronobiomedicina, es el estudio detallado de la interacción de las diversas variables para comprender mejor el proceso del ciclo vital del ser humano, aumentando en consecuencia la confiabilidad y la aplicabilidad de los estudios de laboratorio, además del entendimiento de los procesos fisiopatológicos (1,30).

Los marcadores biológicos de envejecimiento o biomarcadores de envejecimiento se denominan a los parámetros o grupos de parámetros que permiten determinar la edad real (biológica, no cronológica) de un individuo. El tiempo absoluto es solo un concepto relativo de envejecimiento que depende fundamentalmente de las especies, pero también de modificaciones individuales en cada especie y de cambios en el bienestar del grupo. La determinación de la edad biológica de un individuo es un proceso multifactorial y requiere no sólo una prueba sino un conjunto de ellas. Así, existen varios tipos de marcadores tales como los antropométricos (p. ej., el índice de masa corporal, que decrece con la edad); marcadores psicológicos, como la capacidad de reaccionar a estímulos sensoriales o de resolver mentalmente operaciones matemáticas; marcadores fisiológicos, como la capacidad vital o marcadores bioquímicos, como la tasa de HDL-colesterol o los valores de glutatión en sangre (32).

Sobre la base de lo anterior, surge la necesidad de estudiar el comportamiento de marcadores biológicos, dentro de los que se puede incluir la talla y el peso, la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la capacidad respiratoria, etc. para estimar el grado de envejecimiento de cada individuo en función del comportamiento de los mismos marcadores en la población a la que pertenece. Establecer límites de referencia confiables por edad, raza, sexo y cultura capaces de comparar objetivamente la edad biológica contra la edad cronológica 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 (33).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nos encontramos en un nuevo milenio, en un momento de transición demográfica y de transición epidemiológica; épocas de cambios, tanto en el nivel individual como en el de las sociedades; momentos de incertidumbre que exigen adaptación y flexibilidad. La transición demográfica es el resultado de los cambios que se dan en los índices de natalidad y mortalidad en un lugar determinado a lo largo del tiempo. Generalmente se observa que en las sociedades subdesarrolladas ambos son elevados.

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 realizar una evaluación periódica anual de la salud a partir de los cuarenta años, 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 , examen general de orina con microalbuminuria y antígeno específico de próstata (PSA) en el hombre 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.

JUSTIFICACIÓN

El enfoque del siguiente estudio en base a los marcadores biológicos de la enfermedad es resultado de la presencia en las últimas décadas de la esperanza de vida en los paciente, podemos apreciar que cada vez hay pacientes más longevos y por lo tanto nos debemos enfocar en estudiar la presencia de dichos marcadores biológicos y en base a esto detectar de manera oportuna posibles alteraciones o patologías que se puedan asociar.

Mientras que la edad cronológica se contabiliza a partir del nacimiento, la fisiológica es más difícil de determinar y sigue siendo algo subjetivo basado en la apariencia o el funcionamiento del organismo. Algunas personas con 70 años funcionan al nivel de otras con 50 y otras envejecen antes de lo esperado.

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.

Se debe fomentar la nutrición adecuada, incluyendo hidratación, fibra, 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.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los principales marcadores biológicos del envejecimiento en pacientes mayores de 70 años que ingresan al servicio de Cirugía General del ISSEMYM Satélite periodo 2010 al 2012

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Obtener la edad de los pacientes sometidos a cirugía que presentan los marcadores biológicos del envejecimiento en nuestra población estudiada.

Conocer el género en el cual se presentan con mayor frecuencia los marcadores biológicos del envejecimiento.

Establecer la talla como marcador biológico del envejecimiento en los pacientes mayores de 70 años.

Establecer el peso como marcador biológico del envejecimiento en los pacientes mayores de 70 años.

Determinar los valores glicémicos de los pacientes mayores de 70 años como marcador biológico del envejecimiento.

Identificar las cifras de colesterol en pacientes mayores de 70 años como marcador biológico del envejecimiento.

Establecer las cifras de triglicéridos en pacientes mayores de 70 años como marcador biológico del envejecimiento.

Conocer el Índice de Masa Corporal en pacientes mayores de 70 años como marcador biológico del envejecimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio es un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

La elaboración del presente estudio se efectuó en el Hospital de Concentración Satélite en Pacientes mayores de 70 años ingresados en el servicio de Cirugía General para Cirugía Programada que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó para cada paciente una hoja de recolección de datos (Anexo 1) donde se especifican los datos de identificación, antecedentes de importancia, signos vitales y estudios de laboratorio realizados a su ingreso.

A todo paciente que ingresó al servicio de Cirugía general se le realizó una historia clínica detallada interrogando sobre antecedentes personales no patológicos, patológicos, en caso de pacientes de sexo femenino se interrogó sobre antecedentes gineco-obstetricos. Los exámenes de laboratorio incluyen: química sanguínea, perfil lipídico.

La edad se obtuvo a partir de la fecha de nacimiento expresada en años. El Género se dividió en femenino y masculino. Dentro de los signos vitales se tomaron fundamentalmente peso, talla, índice de masa corporal.

El peso se midió en kilogramos (kg) y se tomó en base a una báscula con soporte de 180 kg previamente calibrada.

La talla se midió con un estadímetro en centímetros.

La glicemia la cual determina la concentración de glucosa en sangre, se expresó en mg/dl un valor superior a 110 mg/dl indica hiperglicemia e inferior a 60

hipoglicemia. El Índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso de la persona en kilogramos por la altura en metros cuadrados (peso en kg/altura² en metros).

El equipo utilizado para la realización de estas pruebas diagnosticas es el siguiente:

Tipo de Estudio	Equipo utilizado	Modelo
Química sanguínea	Dimention	Debering
Perfil lipídico	Dimention	Debering

Una vez obtenidos los resultados de los estudios realizados se procedió a registrarlos en la hoja de recolección de datos, a continuación se registró el tipo de procedimiento quirúrgico utilizado, la evolución, morbilidad y mortalidad de cada uno de los pacientes así como el seguimiento de los mismos por la consulta externa.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL		Escala de medición
Edad	Son los años cumplidos referidos por el paciente	cuantitativa	70-80 años 81 -90 años 91-99 años
Genero	Es el género del paciente en términos de masculino y femenino.	cualitativa	Masculino Femenino
Peso	La fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad.	Cuantitativa	Kilogramos
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Cuantitativa	Centímetros
Indice de masa corporal	Es una medida del contenido de grasa del cuerpo. Se averigua dividiendo el peso de la persona en kilogramos por la altura en metros cuadrados (peso en kg/altura ² en metros).	Cuantitativa	Kilogramo/cm ²

Variables	Definición Operacional		Escala de Medición
Colesterol	Lípido de esteroide sintetizado por el hígado y transportado en el torrente sanguíneo a las membranas de todas las células animales; desempeña un papel central en muchos procesos bioquímicos y, como una lipoproteína que recubre las paredes de los vasos sanguíneos,	Cuantitativo	Miligramos
Triglicéridos	Molécula de glicerol en la que los tres grupos hidroxilo se encuentran esterificados por ácidos grasos.	Cuantitativo	Miligramos
Glucemia	Valor de la concentración de la glucosa en sangre.	Cuantitativa	Miligramos

UNIVERSO DE ESTUDIO

Este trabajo de investigación se realizó con la población derechohabiente del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM) que fueron atendidos en el servicio de Cirugía General para Intervención quirúrgica Programada.

Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes del ISSEMYM
- Pacientes mayores de 70 años de edad que ingresan al servicio de cirugía general para cirugía programada (colecistectomía, plastias inguinales, plastia de pared, oncológicos, neurocirugía, urológicos).
- Paciente que cuenten con expediente completo.

Criterios de exclusión

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que perdieron su vigencia como derechohabientes de ISSEMYM durante el proceso de elaboración del estudio.

INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Recursos humanos

Médicos residentes del Servicio de Cirugía General, relacionados con el tema y que participan de la línea de investigación, pacientes que fueron objeto de estudio y especialistas en la elaboración de entrevistas en profundidad.

RECURSOS INSTITUCIONALES

Hospital concentración Satélite, ISSEMYM.

El tiempo para el trabajo de investigación se usará de acuerdo con la disponibilidad de los investigadores.

LIMITE DE TIEMPO

El siguiente estudio se realizó en el periodo comprendido del 1ero de marzo de 2010 al 31 de diciembre 2012.

PRESUPUESTO

La labor que llevamos a cabo no requiere gastos especiales a parte de los recursos materiales básicos (computadora, hojas, etc.), lo cual correrá por parte de los investigadores, sin embargo, a continuación se hace una descripción de los mismos:

CONCEPTO	VALOR
PAPELERÍA Y FOTOCOPIAS	\$ 1500
COMPRA DE BASES DE DATOS	\$ 1000
SERVICIOS TELEFÓNICOS Y DE COMPUTACIÓN	\$ 3500
TRANSPORTE DE LOS INVESTIGADORES	\$ 500
TOTAL	\$ 6000

CRONOGRAMA

Primer año												
2010												
Mes	M	Abril	M	Jun	Jul	A	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb
Elaboración de protocolo	X	X	X	X								
Elaboración de material	X	X	X	X								
Análisis de resultados	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Segundo año												
2011												
Mes	M	Abril	M	Jun	Jul	A	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb
Análisis de resultados	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega de Protocolo	X	X	X	X								

Tercer año												
2011						2012						
Mes	M	Abril	M	Jun	Jul	A	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb
Análisis de resultados	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Cuarto año												
2012						2013						
Mes	M	Abril	M	Jun	Jul	A	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb
Elaboración de informe final	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Entrega de tesis												X

IMPLICACIONES ÉTICAS

Previo consentimiento informado, lo cual se apego a la normatividad expresada en la declaración de Helsinki y demás relativos a estudios sobre seres humanos.

Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos personales del paciente y se solicitó autorización a los comités de bioética e investigación de la unidad.

RESULTADOS.

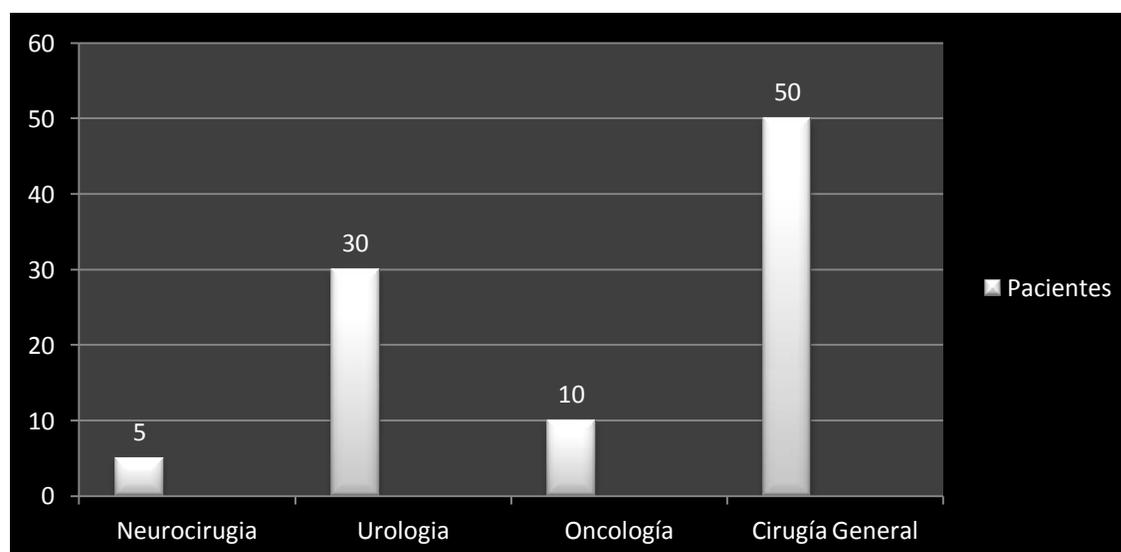
Se revisaron 95 casos que fueron intervenidos quirúrgicamente de manera electiva en el servicio de Cirugía General del Hospital de Concentración Satélite del ISSEMYM, durante el periodo comprendido del 1ero de Marzo del 2010 al 31 de diciembre de 2012.

En la Gráfica 1 se presentan los pacientes ingresados al servicio corresponde a las siguientes especialidades: 5 pacientes (5.27%) Neurocirugía, 30 pacientes (31.57%) de Urología, 10 pacientes (10.53%) de Oncología y 50 (52.63%) de Cirugía General.

Tabla 1. Pacientes mayores de 70 años por especialidad.

Especialidad	Pacientes	Porcentaje
Neurocirugía	5	5.27%
Urología	30	31.57%
Oncología	10	10.53%
Cirugía General	50	52.63%
Total	95	100%

Gráfica 1. Pacientes mayores de 70 años por especialidad.



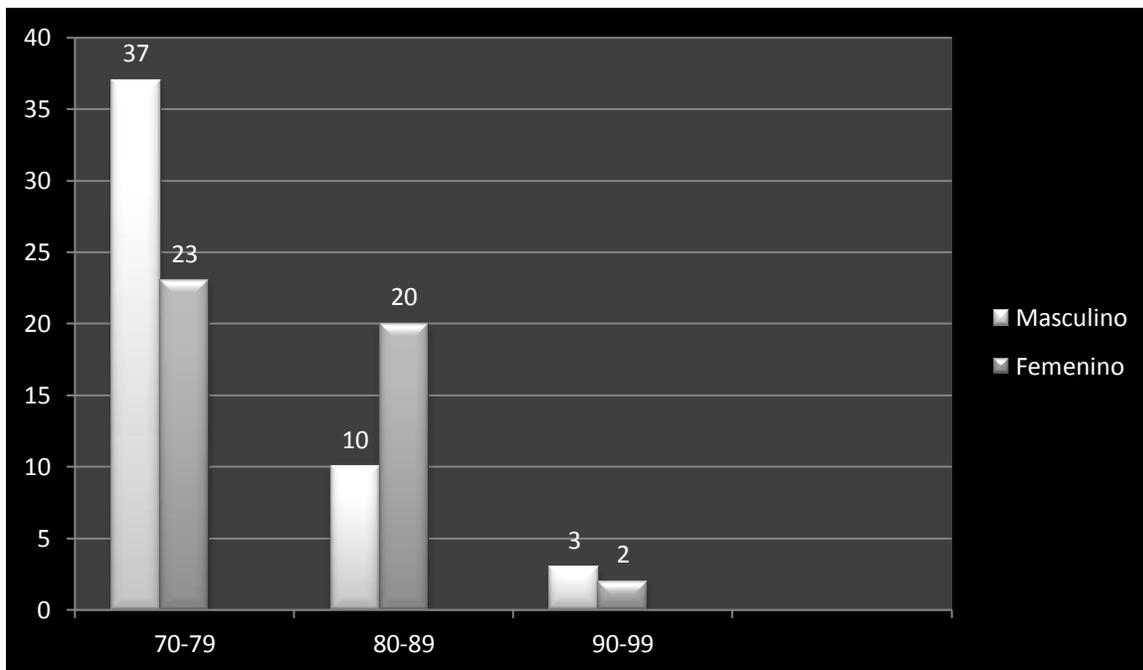
Fuente: Hoja de recolección de datos.

La distribución de los pacientes por grupo etario mostro un predominio de los adultos mayores de 70 – 79 años, representado el 63% del total de operados, seguidos del grupo de 80 – 89 años con el 32% y finalmente los pacientes de 90 a 99 años con un 5%.

Tabla 2.

Grupo Etario	Masculino	Femenino	Pacientes	Porcentaje
70-79 años	37	23	60	63%
80-89 años	10	20	30	32%
90 a 99 años	3	2	5	5%
Total	50	45	95	100%

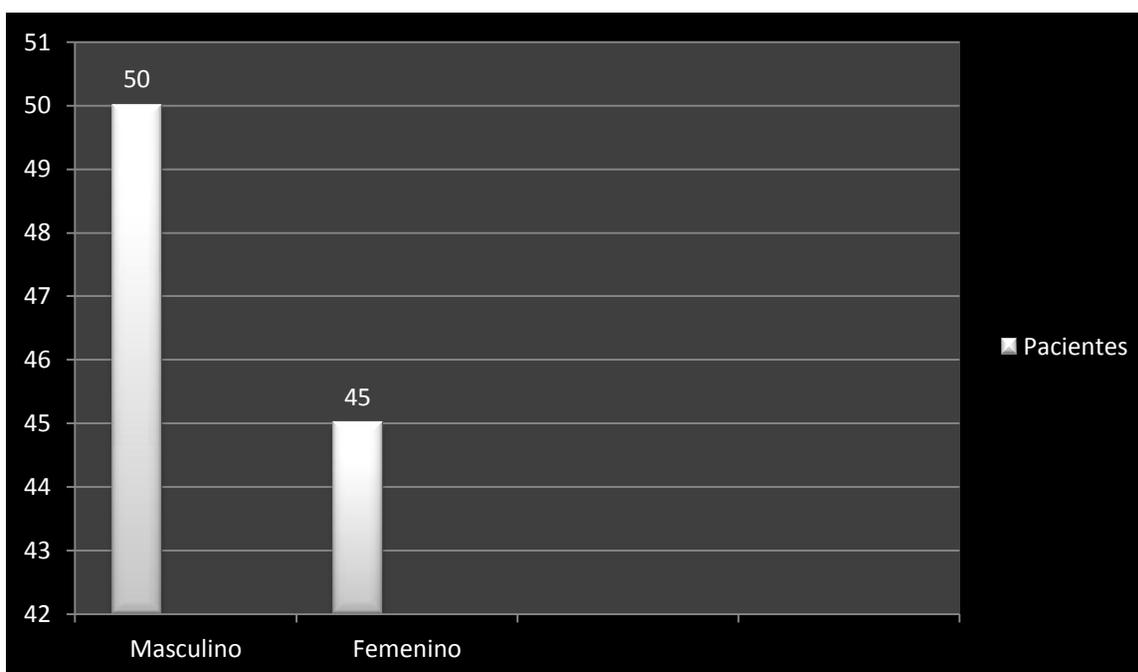
Gráfica 2. Edad como marcador biológico del envejecimiento por género.



Fuente: Hoja de recolección de datos

En la Gráfica 3 Se observa el predominio del sexo masculino con un total de 50 pacientes que corresponden al 53% y 45 pacientes del género femenino representando un 47%.

Gráfica 3. Pacientes mayores de 70 años por género.



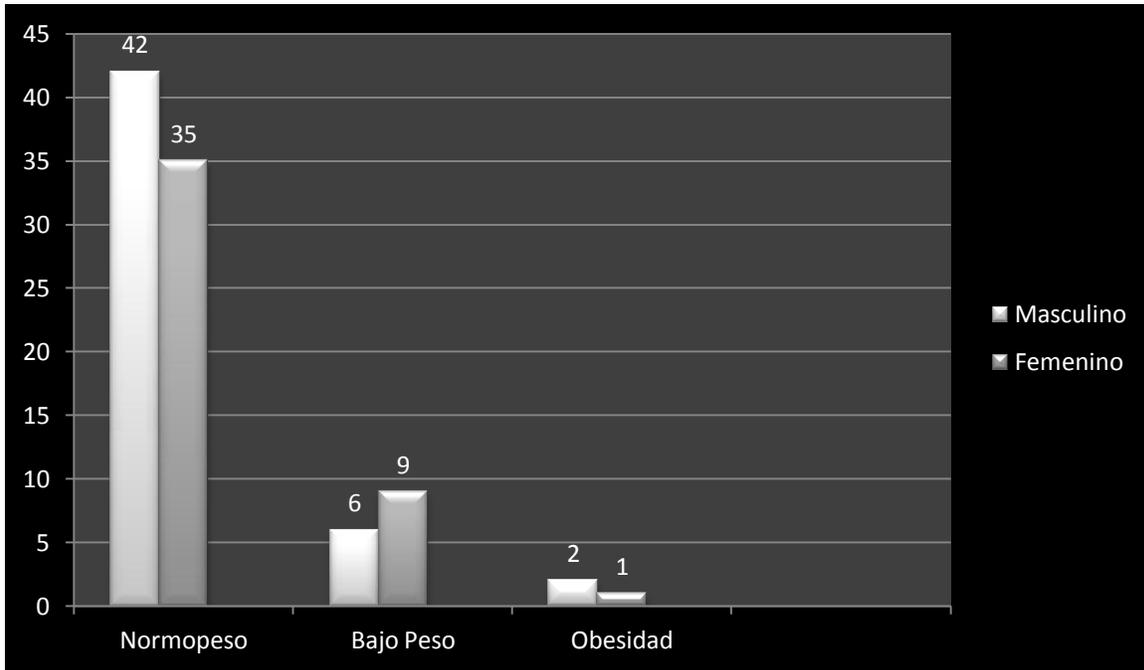
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Los ancianos con normopeso constituyeron 77 pacientes equivalentes al 81% del total, con similares cifras en los todos los grupos de edades, pero sobresaliendo en el grupo de 70 años y más donde se agrupó el mayor número de ancianos. Los gerontes de bajo peso fueron 15, que representó el 16 %, mientras que los pacientes con sobrepeso fueron solamente 3.

Tabla. Peso de los pacientes por grupo etario y género.

Peso	Masculino	Femenino	Pacientes	Porcentaje
Normopeso	42	35	77	81%
Bajo peso	6	9	15	16%
Obesidad	2	1	3	3%
Total	50	45	95	100%

Gráfica 4. Peso de los pacientes por grupo etario y género.

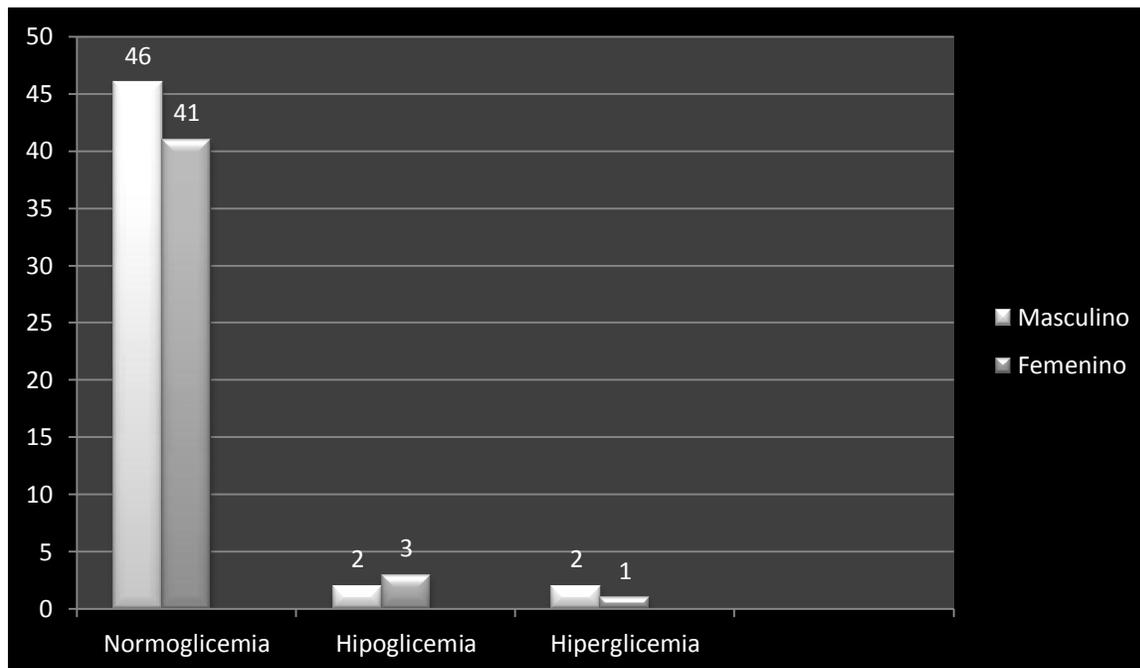


Fuente: Hoja de recolección de datos.

En relación a los valores de glicemia tenemos que el mayor porcentaje presentaba normoglicemia 87 pacientes (92%), hipoglucemia 5 pacientes (5%) e hiperglicemia un total de 3 pacientes (3%).

	Masculino	Femenino	Pacientes	Porcentaje	
Normoglicemia	46	41	87	92%	
Hipoglucemia	2	3	5	5%	
Hiperglicemia	2	1	3	3%	
Total	50	45	95	100%	

Gráfica 5. Glicemia como marcador biológico del envejecimiento.

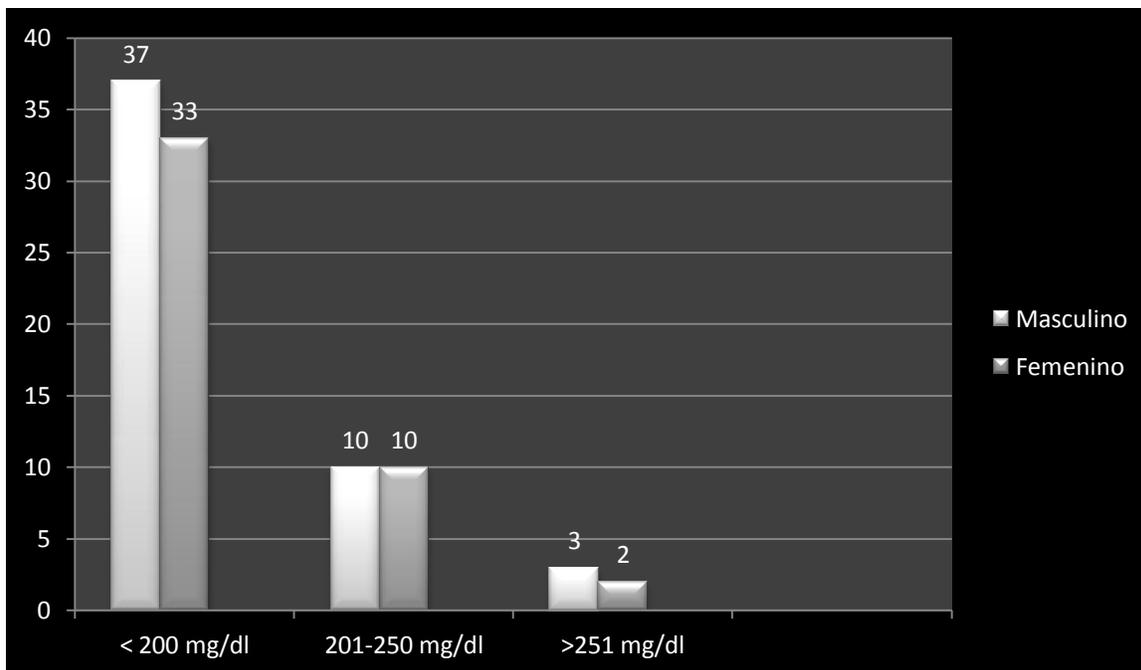


Fuente: Hoja de recolección de datos.

En cuanto a los niveles séricos de colesterol la Gráfica 6 se muestra que los niveles menores de 200 mg/dl se presentaron en 70 pacientes (74%), en rango de 201-250 fueron 20 casos (21%) y cifras mayores de 251 mg/dl un total de 5 casos (5%).

Colesterol	Masculino	Femenino	Pacientes	Porcentaje
< 200 mg/dl	37	33	70	74%
201 – 250	10	10	20	21%
>251 mg/dl	3	2	5	5%
Total	50	45	95	100%

Gráfica 6. Colesterol como marcador biológico por género.

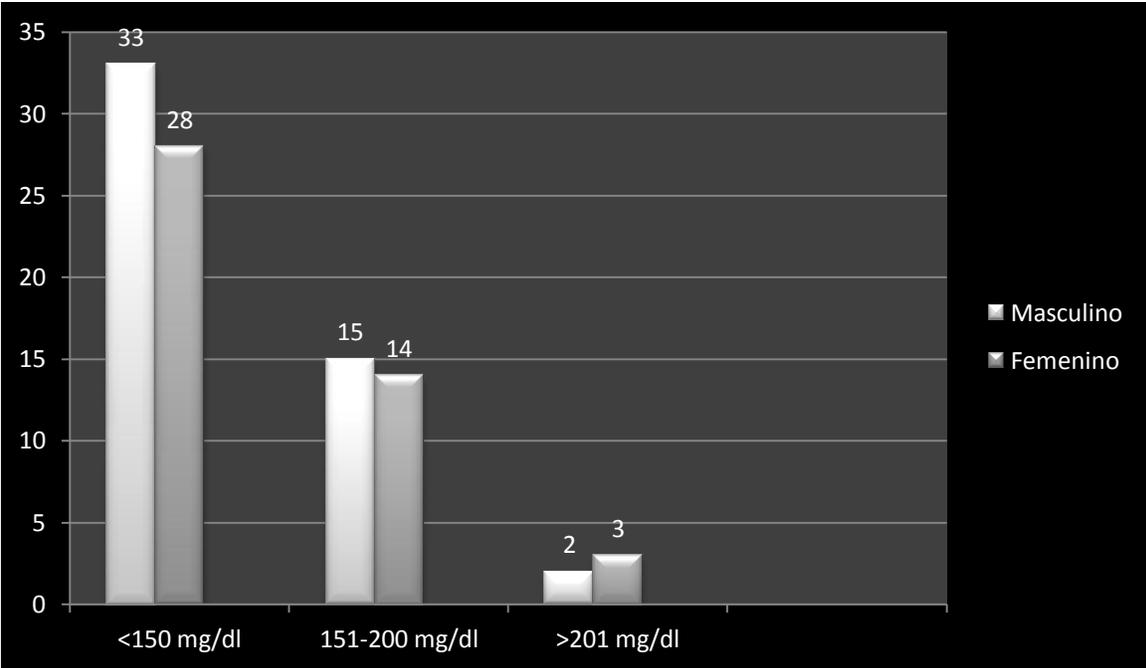


Fuente: Hoja de recolección de datos.

Los triglicéridos fueron reportados valor sérico < 150 mg/dl en 61 pacientes (64%), se presentaron 29 casos (31%) con valores de 151 -200 y 5 pacientes (5%) con cifras mayores de 201 mg / dl como se aprecia en la Gráfica 7.

Triglicéridos	Masculino	Femenino	Paciente	Porcentaje
<150 mg/dl	33	28	61	64%
151-200mg/dl	15	14	29	31%
>201 mg/dl	2	3	5	5%
Total	50	45	95	100%

Gráfica 7. Triglicéridos como marcador biológico del envejecimiento por género.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

DISCUSIÓN

¿Es la edad un factor de riesgo para la cirugía?, Con respecto a la edad es un hecho que los autores revisados coinciden en afirmar que las intervenciones son menos frecuentes en la medida que aumenta la edad y en nuestro estudio observamos que las cirugías son efectuadas con mayor frecuencia en pacientes de 70 a 79 años representando un 63% de las cirugías efectuadas. *Lubin*¹ responde que existe como respuesta un "sí definitivo" y un "no", lo que depende de cómo se miren los datos. Considera asimismo, que para la evaluación del incremento de la mortalidad con la edad hay que tener en cuenta otros factores, entre los que son de primera importancia los cambios fisiológicos que suele sufrir el anciano.

En nuestro estudio los pacientes fueron intervenidos en cuatro áreas principalmente urología, neurocirugía, oncología y cirugía general teniendo este último la mayor cantidad de pacientes con un total de 50 pacientes. Dentro de las cirugías efectuadas: plastia inguinal, plastia umbilical, colecistectomía, plastia de pared, restitución del tránsito intestinal, en cuanto a patología urológica predominó el género masculino con problemas de hiperplasia prostática benigna, seguida de quiste de epidídimo.

En cuanto al grupo etario hubo un predominio en pacientes de 70 a 79 años con un total de 60 pacientes con mayor presencia de pacientes del género masculino con 37 pacientes, seguido del grupo etario de 80 a 89 años con 30 pacientes.

De nuestros pacientes estudiados fueron un total de 95 agrupándolos en género masculino y femenino, dentro del primer grupo tuvimos un total de 50 pacientes y 45 del género femenino.

En relación con el sexo la mayoría de los investigadores reportan igual frecuencia de cirugía en hombres y mujeres, en el estudio desarrollado observamos predominio del género masculino con un total de 50 pacientes a diferencia de 45

pacientes del género femenino, el porcentaje mayor de hombres en nuestro universo puede explicarse debido a que en nuestro estudio incluimos pacientes con patologías urológicas (hiperplasia prostática benigna).

El peso de los pacientes se dividió en normopeso , bajo peso y obesidad. Encontramos que los pacientes con normopeso 42 fueron del género masculino y 35 del género femenino. Nos llamó la atención el predominio de bajo peso en 9 mujeres y obesidad en pacientes masculinos con un total de 2 pacientes, estas condiciones influyendo de manera considerable en el pronóstico y complicaciones del paciente.

Encontramos que los pacientes estudiados en un 81 % presentaron normopeso, llama la atención que un 16 % están con bajo peso en base a su índice de masa corporal y esto puede representar riesgo para complicaciones tales como infección de la herida quirúrgica, o en cirugías tomemos ejemplo restitución del tránsito intestinal esto representaría un riesgo de dehiscencia.

Los hechos antes enunciados deben influir en los índices de complicaciones en los enfermos con Desnutrición y en los obesos más severos, así como sobre la mortalidad más acentuada en los primeros.

Los pacientes presentaron en su mayoría normoglicemia con un total de 87 pacientes siendo 46 del género masculino y 41 del género femenino, predomino la hipoglucemia en el género femenino y la hiperglucemia en el género masculino con 2 pacientes de los cuales 1 desarrollo Diabetes Mellitus.

Con respecto a las cifras de colesterol en su mayoría los pacientes presentaron cifras menores de 200 mg/dl en 70 pacientes y solo 5 presentaron cifras mayores de 251mg/dl.

La Hipertrigliceridemia se presento en 5 pacientes predominando en el género femenino con 3 pacientes.

CONCLUSIÓN.

La población de adultos mayores de 70 años en este estudio fue de 95 pacientes con predominio del género masculino con 50 pacientes y el género femenino con 45pacientes.

La cirugía geriátrica en nuestro hospital resultó ser más frecuente en las edades de 70 a 79 años a partir de la cual disminuyen ostensiblemente las intervenciones en las que además, predominó el sexo masculino posiblemente por estar asociados a patologías urológicas como la hiperplasia prostática benigna con mayor manifestación en esta edad.

El grupo etario que predominó en nuestro estudio fue de 70 a 79 años con un total de 60 pacientes.

El peso como marcador biológico encontramos que las pacientes del género femenino presentan bajo peso en 9 caso y obesidad en 2 casos del género masculino.

El estado nutricional del paciente es muy importante, la caquexia y estados de desnutrición, son factores de riesgo mayor para la morbilidad y mortalidad postoperatoria en el paciente anciano quirúrgico.

El Índice de Masa Corporal (IMC) es otra determinación útil para la evaluación nutricional en el anciano. Un IMC menor de 20 kg/ m² puede indicar una desnutrición seria. Es elemental la administración de suplementos nutricionales apropiados durante los periodos pre y postoperatorios, el aporte calórico ideal para pacientes en el preoperatorio es de 35 kcal/kg, con 1 g/kg/día de proteína. Los suplementos de vitaminas y minerales, especialmente ácido ascórbico y zinc, los que juegan un papel importante en la cicatrización de heridas. Los pacientes con desnutrición tienen una mayor morbimortalidad y una larga estancia hospitalaria.

La hiperglicemia se presento en 3 pacientes desarrollando 1 paciente diabetes Mellitus dándole seguimiento en consulta externa por parte del servicio de Medicina Interna.

El Colesterol sérico: Características como marcador nutricional .Cifras reducidas de colesterol se correlacionan con alteraciones clínicas, inmunológicas y bioquímicas en los pacientes desnutridos. La tasa de complicaciones es mayor en pacientes con cifras de colesterol <150 mg /dl. La concentración disminuida de colesterol se ha incluido entre los índices pronósticos de morbilidad y mortalidad.

Si bien es cierto que el riesgo aumenta con la edad¹⁴ la evaluación preoperatoria adecuada puede descubrir factores que corregidos adecuadamente permitirán al anciano tolerar las operaciones,¹⁵ incluso las mayores.¹⁶

Nuestros resultados, como puede verse, coinciden con la mayoría de los artículos revisados en que, si bien la edad constituye un factor de riesgo quirúrgico, hay otros de mayor importancia entre los que se cuentan el estado nutricional del paciente esto en base al índice de masa corporal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terrés SAM. Medicina del Tercer Milenio. Rev Med IMSS 1998; 36: 245-252.
2. Terrés SAM. Humanismo en el Tercer Milenio. Rev Med IMSS 2001; 38: 405-415.
3. Kurtzman J, Gordon P. En: Homo Longevus. La Prolongación de la Vida Humana. 3ª Edición. LasserPress Mexicana SA 1982;2
4. Marcadores biológicos del envejecimiento Autores:G. Hofecker, A. Ruiz-Torres. Revista española de geriatría y gerontología: Organó oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, ISSN 0211-139X, Vol. 38, Nº. 6, 2003 , pags. 369-373
5. Manual Técnico Auxiliar de Geriatría página 39 – 45 editorial MAD
6. Importancia de los marcadores biológicos del envejecimiento en cronobiomedicina
7. Strehler BL. Ageing: concepts and theories. Lectures on gerontology 1982:1-7.
8. Toussaint O. La biología del envejecimiento celular. Convergencia de las teorías sobre el envejecimiento celular hacia el concepto de umbral crítico de acumulación de errores. Rev Gerontol 1993;3:143-52.
9. Kanungo MS. Biochemistry of aging. New York: Academic Press.1980
10. Cutler RG. Recent progress in testing the longevity determinant and dysdifferentiation hypotheses of aging. ArchGerontolGeriatr 1991;12:75-98.
11. Slagboom PE, Vug J. Genetic instability and aging: theories, facts, and future perspectives. Genome 1989;31:373-85
12. Mozzhukhina TG, Chabanny EL, Levitsky EL, Litoshenko AY. Age-related changes of supernucleosomal structures and DNA-synthesizing properties of rat liver chromatin. Gerontology 1991;37:181-6.
13. Comfort A. The biology of senescence. New York:Elsevier.1979;81-6
14. Miquel J, Fleming JE. A two-step hypothesis on the mechanism of in vitro cell aging cell differentiation followed by intrinsic mitochondrial mutagenesis. ExpGerontol 1984;19:31-6
15. Linnane AW, Ozawa T, Marzum S, Tanaka M. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. Lancet 1989;8639:642-5. [
16. Richter C. Do mitochondrial DNA fragments promote cancer and aging ?.FebsLett 1988;241:1-5.
17. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? Science 1992;256:628-32.
18. Harman D, Eddy DE. Free radical theory of aging: beneficial effect of adding antioxidants to the maternal mouse diet on life span of offspring: possible explanation of the sex difference in longevity. En: .Jonhson JE, Walford R, Harman D, Miquel J, eds. Free radice age and degenerative diseases. 1986:109-22.
19. Nohl H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. Free Rad Med 1993;49(3):653-67.

20. Halliwell B, Grootveld M. The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett* 1987;213:9-14.
21. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963;49:517-21.
22. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. A correction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;76:1476.
23. Mckerrow J. Nonenzymatic postranslational amino acid modifications in aging: a brief review. *Mech Ageing Dev* 1979;10:371-7.
24. Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med* 1991;42:159-66.
25. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging in long lived proteins. *Science* 1981;211:491-3.
26. Kristal BS, Yu BP. An emerging hypothesis synergistic induction of aging by free radicals and maillard reactions. *J Gerontol* 1992;47(4):B107-14.
27. Sheldrake AR. The ageing, growth, and death of cells. *Nature* 1974;250:381-5.
28. Strehler BL, Hirsch G, Gussek D, Johnson R. Codon-restriction theory of aging and development. *J Theor Biol* 1971;33:429-74.
29. Jazwinski SM. An experimental system for the molecular analysis of the aging process: The budding yeast *sacharomyces cerevisiae*. *J Gerontol* 1990;45:B68-B74.
30. Flodin NW. The senescence of postmitotic mammalian cells: a cell-clock hypothesis. *Mech Ageing Dev* 1984;27(1):15-27.
31. Makinodan T, Kay MMB. Age influence on the immune system. *Adv Immunol* 1980;29:287.
32. Cantrell DA, Smith KA. Transient expression of interleukin 2 receptors. Consequences for T-cell growth. *J Exp Med* 1983;158:1895.
33. Murasko DM, Goonewardene LM. T cell formation in aging: mechanisms of decline. *Ann Rev Geron Ger* 1990;71-96.

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

Nombre _____ Fecha _____

Edad _____ Clave _____

Género _____

INTERROGATORIO

ALERGIA:

ANTECEDENTES QUIRURGICOS:

TRANSFUSIONES

DIAGNOSTICO PREOPERATORIO:

SERVICIO DE INGRESO:

SIGNOS VITALES			
Peso			
Talla			
IMC			
Frecuencia Cardiaca			
LABORATORIOS			
Colesterol			
Glucemia Central			
Triglicéridos			

ANEXO 2. PRINCIPALES MARCADORES BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO.

Tabla1. Marcadores biológicos del envejecimiento
Niveles de Colesterol
Regulación de la glicemia
Niveles de triglicéridos
Índice de Masa Corporal
Edad
Peso
Genero

ANEXO 3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

En plena capacidad de mis facultades como paciente y bajo protesta de decir verdad, yo _____ declaro que me ha sido informado y entiendo el (los) diagnóstico (s) presuncional (es) del estado de salud que presenté y con fecha _____ autorizo se me realice la encuesta para fines necesarios.

Declaro igualmente que me fueron explicados a mi entera satisfacción y entendimiento la finalidad de este estudio tanto beneficios a corto, mediano y largo plazo, las posibles complicaciones y pronóstico esperado.

Se y entiendo que durante los actos o procedimiento, el proyecto de atención médica puede cambiar según lo crean necesario los médicos responsables del caso, lo acepto y autorizo, dándole total capacidad legal para que el médico responsable destine, de acuerdo a los procesos internos de la unidad médica, a quien crea necesario, para que intervengan en el acto o procedimiento.

Además autorizó que mi caso sea utilizado con fines estadísticos y en cualquier nivel de aprendizaje médico, bajo las normas bioéticas establecidas.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Médico responsable.