

Neuropsicología de la involución y el envejecimiento cerebral

Jose A. Gil-Verona¹, Juan F. Pastor¹, Félix De Paz¹, Mercedes Barbosa¹, Jose A. Macías², M^a Antonia Maniega³, Isabel Álvarez⁴, Lorena Rami-González⁵

¹*Departamento de Anatomía. Universidad de Valladolid*

²*Departamento de Psiquiatría. Universidad de Valladolid*

³*Hospital Universitario de Valladolid*

⁴*Área de Lenguaje, quasi-empresa Neuropsic (Investigación, diagnóstico y rehabilitación Neuropsicológica). Valladolid.*

⁵*Unidad de Neuropsicología. Hospital Clínico. Barcelona*

Resumen: Los cambios con la edad parecen ser inevitables en todo sistema biológico. El envejecimiento es un proceso de gran interés científico e importante clínicamente pero la base neurobiológica por el que se produce, no es totalmente conocida. En esta revisión, tras definir lo que es envejecimiento desde el punto de vista neuropsicológico, así como un breve repaso del interés por la humanidad ante este proceso, veremos las hipótesis que se han propuesto sobre los mecanismos moleculares del envejecimiento y los cambios que desde el punto de vista neurocomportamental se van produciendo con la edad. Los datos hasta ahora conocidos sugieren que el descenso medio o moderado que se produce en los procesos mnésicos o en la velocidad de procesamiento intelectual, podrían estar relacionados con una acumulación gradual de cambios anatomo-fisiológicos normales en el cerebro durante el proceso de envejecimiento. **Palabras clave:** Neuropsicología, envejecimiento, mecanismos moleculares, comportamiento, neuroanatomía, neurofisiología.

Neuropsychology of involution and cerebral aging

Abstract: Changes due to aging seem to be inevitable in all biological systems. Aging is a process of great scientific interest and very important from the clinical point of view, but the neurobiological base of this process are not well known. In this study, after explaining aging from the neuropsychological point of view and briefly reviewing humanity's interest in this process, we will see the different hypotheses that have emerged in regard to molecular mechanisms and neurobehavioral changes with age. Until now, the known facts suggest that the moderate decrease of the mnemonic process or the intellectual processing speed could be related to a gradual accumulation of normal anatomo-physiological changes in the brain during the aging process. **Key words:** neuropsychology, aging, molecular mechanisms, behaviour, neuroanatomy, neurophysiology.

El paso del tiempo nos proporciona alegrías y penas, quizás riqueza y fama pero también un declinar progresivo de nuestras capacidades. Los cambios con la edad parecen ser inevitables en los sistemas biológicos, proceso que englobamos bajo el término de envejecimiento.

Aunque el máximo número de años que los seres humanos pueden vivir no se ha incrementado significativamente, la esperanza media de vida sí, sobre todo desde el comienzo del siglo pasado, así en 1900 la esperanza media de vida en Los Estados Unidos de América era de aproximadamente 50 años, actualmente es de 73 para hombres y 78 para mujeres, cuatro de cada cinco personas nacidas en esta década alcanzarán los 65 años, mientras que solo dos lo hacían en 1900, este incremento es principalmente debido a los avances médicos tales como la reducción de la mortalidad infantil, vacunas, antibióticos y avances en el tratamiento de accidentes cerebro vasculares e infartos. Esto ha llevado a las Naciones Unidas a declarar que el envejecimiento de la población es un desafío sin paralelo que está provocando un cambio revolucionario de la estructura demográfica de las sociedades (42ª sesión plenaria, 16/oct/1992). Este incremento en la esperanza media de vida a desenmascarado una nueva epidemia: demencia y deterioro de las funciones mentales. En nuestro país es tan preocupante que, según las últimas estadísticas, en el 2050 España tendrá la población más vieja del mundo, con una esperanza media de vida de 82 años y la cuarta parte de la vida transcurrirá después de la jubilación. Este proceso despierta tal interés que la Asamblea General de las Naciones Unidas decidió, en su 54ª sesión, convocar una Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento que se celebrará en Madrid en Abril de 2002, en la que entre otras cosas se recomienda que se estudien todos los aspectos del proceso de envejecimiento. (Resolución 54/262).

Comenzaremos dando una definición de lo que entendemos por: envejecimiento, envejecimiento cerebral y envejecimiento cortical, desde el punto de vista neuropsicológico (Mora, y Sanguinetti, 1994).

Envejecimiento: proceso deletéreo que acontece en todo ser vivo con el tiempo y que es expresión de la interacción entre el programa genético del individuo y su medio ambiente.

Para la OMS es importante saber que:

1. El envejecimiento es un proceso NORMAL.
2. Ocurre en todos los seres vivos.
3. Comienza en el momento de nacer.
4. Se acentúa en los últimos años
5. Se produce una limitación de la adaptabilidad.

6. Es un proceso no uniforme.
7. Es diferente de una especie a otra
8. Es distinto de un hombre a otro
9. En un ser humano no todos sus órganos envejecen a un mismo tiempo

Envejecimiento cerebral: Proceso deletéreo complejo de este órgano, producto de la interacción de factores genéticos, ambientales, hormonales y metabólicos. El proceso de envejecimiento afecta de modo distinto a las diferentes partes del cerebro

Envejecimiento cortical: Proceso degenerativo natural de la corteza que implica atrofia y eventualmente muerte neuronal. El proceso de envejecimiento afecta de modo diferente a las distintas áreas funcionales de la corteza.

Muchos aspectos estructurales y funcionales cambian a lo largo del ciclo de la vida humana. ¿Qué le ocurre a la estructura del encéfalo desde la adolescencia hasta el día que tenemos un pequeño olvido y caminamos más indecisamente? ¿La estructura del encéfalo cambia constantemente a lo largo del ciclo vital de cualquier animal?.

Evolución Histórica

El interés de la humanidad por el proceso del envejecimiento es muy antiguo. Así Aristóteles ya indicaba que: “Las incapacidades que aparecen al envejecer no se deben a un trastorno de la mente sino a su vehículo como ocurre con las enfermedades”.

En el Renacimiento Leonardo da Vinci prestó especial atención a los cambios anatómicos que ocurrían como consecuencia del envejecimiento y afirmaba que “el envejecimiento se produce en las venas, que al aumentar el grosor de sus paredes restringen el paso de sangre, con la consiguiente falta de nutrición, destruye la vida de los ancianos sin que sufran fiebre, extinguiéndose las personas poco a poco en una muerte lenta”. Posteriormente, Sir Francis Bacon escribe en el libro titulado “History of life and death” que: “las enfermedades de los jóvenes son más agudas y susceptibles de curación y las de los viejos son más crónicas y difíciles de curar, a causa de que los organismos viejos no eliminan ni asimilan bien”.

Ya en el siglo XIX, en 1908 Metchnikoff, recibe el premio Nobel por sus estudios sobre el envejecimiento, afirmando que es producido por la absorción de toxinas bacterianas por el intestino. Comfort *et al* establecieron, en 1950, los fundamentos de la moderna Gerontología, con

estudios sistemáticos en los que describen el fenotipo del envejecimiento en aspectos fisiológicos, bioquímicos y de morfología celular.

Podemos terminar esta breve evolución histórica con las conclusiones del simposio celebrado en Tennessee en 1957 sobre biología del envejecimiento en el que se establece que: “la explicación del envejecimiento se debe basar en los cambios observados en las estructuras y en la distribución de las sustancias macro y micromoleculares que componen las células”.

Hipótesis propuestas para explicar los mecanismos moleculares del envejecimiento

Se han establecido básicamente dos líneas de pensamiento (Gil, 1996).

El envejecimiento como consecuencia de una acumulación de errores debidos al azar ambiental constituiría la línea de las *hipótesis estocásticas*. El envejecimiento como resultado de los cambios programados genéticamente la de las *hipótesis del desarrollo y genéticas*

Hipótesis estocásticas

Hipótesis de la mutación somática

De acuerdo con esta hipótesis, propuesta por Medvedev (1984), las mutaciones y las anomalías cromosómicas consecuentes se acumulan con la edad. Mientras estos errores se van produciendo, en los genes funcionantes, secuencias de DNA que contienen la misma información, de ahí que los denominemos de reserva o redundantes, van supliendo dichos errores hasta que esta capacidad de redundancia se agota. La acumulación de errores produce fallos en los diferentes sistemas que los llevan al envejecimiento y a la muerte.

Hipótesis de los errores

Esta hipótesis establece que un error al azar en la síntesis proteica se puede invertir y no aparecer la siguiente copia. Sin embargo si el error contenido en las proteínas esta involucrado en la síntesis de material genético o en la maquinaria de la génesis proteica, entonces esa molécula anómala puede causar más errores y llegar a producir una “crisis de errores” situación incompatible con la función y posteriormente con la edad.

Los errores en la duplicación del ADN se incrementan con la edad, debido a los daños aleatorios que ocurren con el tiempo (el uso, rasgaduras, efectos de las radiaciones, etc). Cuando se acumula un significativo número

de errores, se forma ARNm anormal y las moléculas proteicas formadas no funcionan normalmente. La senescencia ocurre así como resultado de la acumulación de estos errores.

Las alteraciones estructurales observadas en el envejecimiento cerebral resultan de cambios deletéreos en la actividad o concentración de moléculas que son importantes para la integridad y funcionamiento de las células. Una de las teorías más respetadas defiende que las células envejecen por culpa de la lenta acumulación de defectos de ADN.

Hasta hace poco las investigaciones genéticas se centraban, de forma exclusiva, en el ADN cromosómico nuclear. Indicaban estos trabajos que la maquinaria enzimática diseñada para escindir y reparar los errores presentes en el ADN nuclear perdía eficacia al final de la vida y quizá también en ciertas enfermedades cerebrales. Una de las alteraciones más conocidas es el acortamiento de los telómeros, estructuras que protegen a las terminaciones de los cromosomas evitando que ocurran fusiones entre ellas o que el material genético almacenado pueda recombinarse de manera inapropiada, (Gómez, 2000). En los últimos años ha cobrado cuerpo la sospecha que involucra al ADN de las mitocondrias en el proceso de envejecimiento cerebral. Entre las pruebas que adjudican un papel causal al ADN mitocondrial en cambios asociados al envejecimiento, se cita la proclividad del mismo al deterioro, mayor que en el caso del ADN nuclear, debiéndose ello, quizá, a la naturaleza de la máquina reparadora del ADN, que en los orgánulos es menos eficaz que en el núcleo. Además el ADN mitocondrial se halla tal vez más expuesto a la acción de los radicales libres, que son compuestos oxigenados altamente reactivos y constituyen un subproducto continuo de las reacciones que realizan las mitocondrias para producir energía. Los radicales libres surgen también en otros procesos celulares y en respuesta a las radiaciones ionizantes. Oxidan, esto es, añaden átomos de oxígeno a las moléculas modificando su comportamiento, esto llevará a una disminución del número de mitocondrias, a una depresión en la síntesis de ATP y por lo tanto a un deterioro de la función fisiológica.

Hipótesis de los entrecruzamientos

Esta hipótesis supone que los cambios producidos por la edad son el resultado de la unión covalente o por puentes de hidrogeno de dos o más macromoléculas. Tales uniones pueden ser reversibles, pero tienden a acumularse con el tiempo. El ADN puede, de esa manera, llegar a ser dañado, conduciendo a mutaciones o a la muerte celular.

Con la edad se produce una mayor frecuencia de enlaces covalentes o mediante puentes de hidrógeno entre macromoléculas, que si bien inicialmente pueden ser reversibles, a la larga determinaran fenómenos de agregación e inmovilización que convierten a estas células en inertes o no funcionales. La alteración originada en el ADN daría lugar a una mutación en la célula y posteriormente a la muerte.

Esta teoría se aplica, sobre todo, al estudio del colágeno y la elastina. El entrecruzamiento de moléculas como el colágeno puede disminuir su solubilidad, elasticidad y permeabilidad. Esta situación va a aumentar la viscosidad del compartimento extracelular, lo que impediría, el paso de nutrientes y de sus propios productos de desecho del interior al exterior de las células.

Hipótesis del desarrollo y geneticas

Una segunda línea de pensamiento, propuesta por Bernanrd Strehler *et al* (1986) es que el envejecimiento es una parte de una larga secuencia de desarrollo. Así como algunos genes controlan el desarrollo embriológico, otros programan los procesos de envejecimiento en el organismo. De esta forma los cambios por la vejez resultarían de la expresión normal de un programa genético que comienza en la concepción y finaliza con la muerte.

Una variante particularmente intrigante de estas ideas fue propuesta por Leornand Hayflick (1985) según el cual las células poseen un reloj biológico que dictaría la duración de su vida. Hayflick encontró que los fibroblastos normales humanos crecen en cultivos dividiéndose regularmente hasta cubrir la superficie entera del recipiente de cultivo. Si las células eran transferidas, en igual número, a dos frascos conteniendo medio fresco, se dividían hasta que de nuevo confluían y cubren la superficie del recipiente. El cultivo de fibroblastos normales se duplica sólo un limitado número de veces (unas 50) durante un período de 7-9 meses. Comenzando aproximadamente en su 35 paso, su habilidad para dividirse disminuye, eventualmente detienen su división y mueren. Los fibroblastos de humanos adultos se duplican significativamente menos veces que aquellos obtenidos de embriones. El número de células que se duplican está relacionado con la edad del donante utilizado.

La longevidad de las especies de las cuales se obtienen los fibroblastos es también un factor que influye en el número de pasos. Fibroblastos de embriones de ratón (cuya expectativa media de vida es de tres años) se dividen, aproximadamente 15 veces antes de morir; los fibroblastos de

humanos (con una media de vida de 70-80 años) se dividen unas 50 veces y, por ejemplo, los de las tortugas de las galápagos (con una vida media de 175 años) se dividen aproximadamente 90 veces.

Si un núcleo de un joven fibroblasto se intercambia por uno de un viejo fibroblasto, la nueva célula híbrida formada se divide de acuerdo con la edad del núcleo, no con la del citoplasma. así el reloj biológico parece estar localizado en el núcleo de los fibroblastos.

Éstos y otros estudios indican que, al menos, algunos aspectos del envejecimiento son intrínsecos o genéticos.

Hipótesis Neuroendocrina

Esta teoría asume que el papel central del envejecimiento radica en las alteraciones de las neuronas y sus hormonas. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal sería el regulador primario del envejecimiento.

Hipótesis de la mutagénesis intrínseca

Burnett (1982) supone que todas las especies están dotadas de una carga genética específica que regula la fidelidad del material genético, así como su replicación. El grado de fidelidad va a regular la cantidad de mutaciones o errores y, por lo tanto, la cantidad de tiempo de vida máximo.

Hipótesis Inmunológica

Fue propuesta por Tam y Walford (1980) y está basada en dos observaciones:

La capacidad funcional del sistema inmune declina con la edad, hay una reducción de las células T y una disminución en la resistencia a infecciones.

La fidelidad del sistema inmune está disminuida con la edad, por lo que se observa un aumento de enfermedades autoinmunes.

Hipótesis de los radicales libres

Esta teoría, propuesta por Harman en 1956, supone que el envejecimiento se debe principalmente a daños producidos de forma continua sobre las células por los radicales libres procedentes de diferentes reacciones.

La mayor parte del oxígeno que utilizan los organismos aeróbicos es transformada en agua, sin embargo diversas enzimas catalizan reacciones de oxidación en las cuales un único electrón es transferido desde el sustrato a cada molécula de oxígeno utilizada.

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos con un electrón desapareado. En consecuencia son altamente reactivos y capaces de

reaccionar con una gran variedad de macromoléculas biológicamente importantes como el ADN, lípidos o proteínas.

Los radicales libres dañan la función celular y están relacionados con enfermedades asociadas a la edad como aterosclerosis, distrofia muscular, disfunciones pulmonares, etc (González, 2000).

El envejecimiento normal produce cambios característicos en el comportamiento

Muchos cambios ocurren con la edad pero generalmente no comprometen la calidad de vida. Existen, por ejemplo, alteraciones en la coordinación motora, sueño y funciones mentales. El andar de una persona mayor es más lento con un paso más corto, la postura menos erecta. Los reflejos posturales son, a menudo, lentos, haciendo al individuo más susceptible a la pérdida de su equilibrio y a caer. Estos cambios motores incluyen mecanismos tanto del sistema nervioso central como del periférico, tales como reducción en la sensación de posición, debilidad muscular y cambios esqueléticos.

Podemos sintetizar los cambios determinados por el envejecimiento de la siguiente forma (Ribera, 1996):

a. Pérdida total de determinadas funciones, quizás el ejemplo más claro sea la pérdida de la capacidad reproductora en la mujer, superada la edad de la menopausia.

b. Cambios funcionales secundarios a otros estructurales. Son los más comunes y en mayor o menor grado afectan a todos los órganos o sistemas, ej. Pérdida progresiva de la funcionalidad renal, secundaria a la disminución del número de nefronas. O, debido a pérdida de masa muscular esquelética, la reducción de la fuerza, o la pérdida de células del marcapasos sinusal, así a los 70 años se sabe que queda apenas el 10% de las que existían en la juventud, sin embargo esta proporción es capaz de mantener un ritmo sinusal normal.

c. Pérdidas o limitaciones funcionales sin alteraciones estructurales demostrables, son menos frecuentes, ej. La reducción que se observa con la edad en la velocidad de conducción de la fibra nerviosa periférica.

d. Cambios secundarios a fallos o interrupción de los mecanismos de control, así los niveles de gonadotropinas se elevan extraordinariamente en la mujer como consecuencia del sistema feedback de regulación cuando, tras la menopausia, hay una caída en la producción de hormonas sexuales.

e. En raras ocasiones se producen respuestas por exceso, con aumento de la función ej. El aumento de secreción de la hormona antidiurética en respuesta a modificaciones de la osmolaridad.

f. En determinados casos los cambios sólo tienen lugar en circunstancias no basales. Esto es muy típico en el caso de los órganos de los sentidos, la presbicia supone una limitación para la visión de cerca, que se manifiesta en la lectura cuando la letra es muy pequeña o el texto está muy próximo.

Desde el punto de vista exclusivamente neuropsicológico, durante los últimos 30 años se han hecho estudios neuropsicológicos del envejecimiento que se pueden dividir en cuatro áreas:

1. Velocidad de rendimiento.
2. Memoria y aprendizaje.
3. Cambios de la personalidad.
4. Cambios sensoriales y perceptivos.

Previamente, debemos tener siempre en cuenta que el envejecimiento se caracteriza por un incremento en la variabilidad interindividual de las funciones cognitivas (Laursen, 1997; Ritchie et al, 1996). La educación, el nivel de actividad y los factores genéticos, son algunas de las variables que influyen sobre las distintas capacidades a lo largo de la vida (Bartres-Faz et al, 1999)

• *Velocidad de rendimiento*: quizá el cambio más característico que se produce con la edad es que el rendimiento se hace más lento, (Eusop et al, 2001) sin embargo esto no ocurre de manera uniforme para todos los trabajos. Cuando se trata de movimientos sencillos orientados, el cambio es comparativamente leve: se pierde menos del 10% entre los 30 y los 70 años. El entecimiento en tareas motrices sensoriales se produce principalmente en la toma de decisiones sobre qué acción realizar, en otras palabras en funciones cognitivas e intelectuales más que motoras.

Mucha de la lentitud se puede explicar por el hecho de que las señales que llegan al cerebro procedentes de los órganos sensoriales y de una parte del cerebro a otra, se hacen más débiles, en tanto que al mismo tiempo tiende a aumentar la actividad nerviosa aleatoria del cerebro. Esta última difumina a la primera y conduce a errores, sin embargo la confusión puede superarse, al menos en parte, utilizando más tiempo. Esto permite acumular datos, intensificando las señales y moderando parte de la actividad aleatoria. Como resultado, las personas mayores, aunque más lentas pueden ser bastante precisas, sin embargo tal compensación es incompleta en algunas tareas altamente complejas, por lo que los ancianos tienden a ser no sólo

más lentos sino también a cometer mas errores. Existen otros factores que también pueden contribuir a esta disminución en la velocidad de rendimiento, tanto desde el punto de vista estructural (macroscópico, y microscópico) como luego veremos, como desde el punto de vista bioquímico, y funcional; así, mediante el estudio con Resonancia Magnética Funcional, Cabeza, (2001) ha descrito que la actividad cerebral tiende a estar menos lateralizada en los individuos de mas edad que en los jóvenes.

· *Memoria y aprendizaje:* de entre todos los cambios cognitivos relacionados con el envejecimiento, las pérdidas de memoria son las más evidentes (Bartres-Faz *et al*, 1999). Pero no todas las perdidas son iguales; Kral (1962) fue el primero en definir dos patrones distintos en relación a la alteración de esta función: benigno y maligno, el primero, también llamado olvido senescente benigno, refleja la pérdida normal de memoria que afecta al envejecimiento no patológico y se caracteriza por dificultades en recordar información no relevante para el sujeto en un determinado contexto, información que se puede recuperar en otras situaciones. La forma maligna, también denominada olvido senescente maligno, es la que está asociada a los tipos demencia senil, afecta tanto a los hechos importantes, como a los irrelevantes (Bartres-Faz, D. 1999).

En 1986, Crook et al, describió una nueva entidad neuropsicológica referida a la alteración de la memoria en relación con la edad, se denominó "Alteración de la memoria asociada a la edad", tiene una serie de criterios de inclusión como son, la edad superior a los 50 años, las quejas subjetivas de memoria, el rendimiento en pruebas de memoria por debajo de 1 DE por debajo de la media establecida para jóvenes adultos en uno de los test estándar, funciones intelectuales generales normales, y ausencia de demencia. Y unos criterios de exclusión, como son el diagnostico de enfermedades psiquiátricas, abuso de alcohol, enfermedades infecciosas o inflamatorias del sistema nervioso central etc.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión, un 39 % de la población entre 50 y 59 años puede ser diagnosticada de esta alteración y un 85% de los mayores de 85 años (Larrabee *et al*, 1994).

· *Personalidad:* los resultados de los tests de personalidad, muestran, cuando las hay, tendencias muy someras. Los cambios observados parecen representar más bien reacciones a las cambiantes circunstancias de la vejez, circunstancias que no se miden en las pruebas habituales. Por ejemplo, por una parte, la jubilación trae consigo un aumento del ocio y las oportunidades, mientras que por otra, el cambio de las facultades puede limitar los intereses y las actividades. Las formas en que los individuos se

ajustan a estas circunstancias varían mucho. En todos los casos, la forma de ajuste no parece tener mucha relación con las posibilidades materiales o económicas, o dentro de unos límites, con la salud; depende de los rasgos de personalidad que se han poseído a lo largo de la vida.

• *Cambios sensoriales y perceptivos:* en este tema es necesario tener en cuenta dos puntualizaciones: no está claro que un deterioro determinado sea siempre el resultado natural de la edad avanzada, en lugar del resultado de una enfermedad, trauma o desuso. En segundo lugar, las diferencias individuales en general, se hacen más pronunciadas con la edad, de modo que algunos adultos pueden exceder las normas en una función particular.

Parece inevitable que en la vejez se produzca una cierta pérdida de la visión, más patente es la alteración de la facultad de enfocar objetos cercanos, existe también disminución del tamaño de la pupila en reposo, agudeza general algo disminuida, ligero estrechamiento del campo visual, cierta pérdida de la capacidad de discriminar el color y mayor susceptibilidad al resplandor.

En el oído existe un declive progresivo en la capacidad de oír las frecuencias más altas (tonos) del sonido.

En cuanto a la sensibilidad corporal, encontramos una disminución con la edad, de la sensibilidad a la vibración y al dolor y cierta pérdida de sensibilidad a la detección de ligeros movimientos de las articulaciones, aunque las implicaciones prácticas de estos resultados no se han investigado totalmente.

En cuanto al tacto y al olfato, hay una pérdida de sensibilidad, lo que supone en el caso del olfato, un peligro en la detección de señales de alarma tales como los agentes olorosos que se añaden al gas.

Todas estas alteraciones en la velocidad de percepción, la memoria y el aprendizaje y cambios senso-perceptivos, que se producen en el envejecimiento normal, serán debidos a:

- Cambios macroscópicos.
- Cambios histológicos.
- Cambios bioquímicos y fisiológicos.

Cambios macroscópicos en el encéfalo

Aunque existen ciertos estudios que sugieren una diferencia anatomopatológica entre el cerebro de un anciano sano y el de un anciano demente (Hyman, 1984), algunos autores han sostenido que los cambios neuropatológicos relacionados con la edad que se observan en individuos

sanos sólo difieren en grado y velocidad de los apreciados en pacientes con demencia degenerativa primaria. Si bien persiste esta controversia, la opinión más mantenida hoy en día es que las alteraciones neuronales se instalan en forma de incrementos graduales en todos los cerebros, sin manifestaciones cognitivas o conductuales detectables hasta que no se alcanza un cierto umbral. Sin embargo en sujetos con enfermedad de Alzheimer, debido a un proceso anómalo, las alteraciones neuronales son más graves y surgen a una velocidad mayor. Así los pacientes con esta enfermedad alcanzan este umbral más pronto y se deterioran, por tanto, más rápidamente.

1. Los cambios en la estructura del encéfalo que acompañan al envejecimiento pueden verse a diferentes niveles, desde las estructuras subcelulares hasta la morfología global del encéfalo. Las diferencias en el peso del encéfalo se han examinado, a menudo, en relación con el envejecimiento. Durante años se ha cuestionado la relevancia del envejecimiento en estos cambios de peso ya que es difícil distinguir los cambios debidos al envejecimiento, de los cambios que se originan en estados enfermizos que llevan rápidamente a la muerte. Un estudio debido a Dekaban (1978) da un retrato definitivo del peso del encéfalo humano a lo largo del ciclo vital, este estudio se basa en medidas de los encéfalos de 5.826 personas seleccionadas de entre 25000 casos de varias ciudades. Los investigadores pesaron los encéfalos de individuos cuyas muertes se debieron a causas que no ejercieron influencias importantes sobre el encéfalo. Los cambios son muy pequeños hasta la edad de 45 años, después de la cual el peso del encéfalo comienza a disminuir significativamente. El peso del encéfalo de los ancianos humanos es el 7-8% menor que el máximo peso del adulto.

De acuerdo con Svennerholm *et al*, (1997), el peso cerebral comienza a disminuir a los 20 años, siendo a los 100 años un 20% menos en mujeres y un 22% inferior en hombres.

Esta disminución del peso es más rápida a partir de los 65 años en varones y 75 en mujeres (Sanchez, et al, 1997)

Desde el punto de vista macroscópico, los datos existentes demuestran que existe un cambio en la morfología del cerebro con la edad, pero ese cambio no afecta por igual a todo el cerebro, así existen estructuras que mantienen su tamaño a lo largo de la vida como el puente o el bulbo torácico, otras sufren pequeños cambios como la circunvolución parahipocámpal, la circunvolución del cíngulo, la ínsula, y otras se ven más

afectadas como los lóbulos prefrontal y frontal, los ganglios basales o el cerebelo (León-Carrion *et al*, 2001).

2. Es interesante destacar que se ha descrito una disminución significativa del volumen del tálamo con la edad, como el tálamo está implicado, entre otras funciones, en la velocidad de percepción, podría haber una correlación entre ambos hechos (Van Der Werf, *et al*, 2001).

3. Las personas mayores tienen los ventrículos cerebrales significativamente agrandados, existiendo además una asimetría entre ambos ventrículos laterales (León-Carrión *et al*, 2001)

4. Las circunvoluciones de la corteza cerebral han disminuido en abultamiento y los surcos son más anchos.

5. La enfermedad arterial, que afecta tanto a los grandes como a los pequeños vasos, generalmente se presenta en los ancianos con reducción concomitante del flujo sanguíneo y del consumo de oxígeno.

Todos estos cambios son importantes no sólo por su repercusión funcional sino también a la hora de evaluar neuroimágenes, especialmente las de personas mayores o en primeros estadios de enfermedad de Alzheimer.

Cambios histológicos en el encéfalo

1. Número de neuronas: los cambios asociados con la edad se han estudiado, sobre todo, en neuronas, a medida que envejecemos va mermando nuestra cifra de neuronas cerebrales, pero sin acomodarse a ningún patrón fijo, por ejemplo, son muy pocas las neuronas que desaparecen en las áreas del hipotálamo que regulan la secreción de ciertas hormonas hipofisarias, por contra son bastantes las que tienden a desaparecer de la sustancia negra y del locus cerúleo.

En la corteza motora, un tipo de neurona grande, la célula de Betz, comienza a cambiar sobre los 50 años y cuando la persona alcanza los 80, muchas de estas células, virtualmente, han degenerado del todo. En contraste, otras células implicadas en el sistema motor, las de la oliva inferior, permanecen iguales en número durante, al menos, ocho décadas de vida.

Algunas partes del sistema límbico se resienten también, en diverso grado, de la muerte celular, se ha calculado que aproximadamente un 5% de las neuronas del hipocampo desaparecen cada década en la segunda mitad de la vida, luego se habrán perdido, de acuerdo con esto, el 20% de las neuronas en los ancianos. Se trata sin embargo de un desgaste desigual que deja intactas ciertas áreas del hipocampo.

Aun cuando sobrevivan las neuronas, sus cuerpos celulares y sus complejas extensiones, los axones y las dendritas (colectivamente denominadas neuritas), pueden atrofiarse. El axón de las neuronas envía señales a otras neuronas, a menudo distantes. Con la edad, se suelen atrofiar las neuritas y los cuerpos celulares en ciertas áreas cerebrales importantes para el aprendizaje, memoria, planificación y otras funciones intelectuales complejas.

Existen diferencias significativas en la pérdida de volumen neuronal entre ambos sexos en relación a la edad, así esta pérdida es mayor en los varones en los lóbulos frontal y temporal, y en las mujeres en el hipocampo y lóbulos parietales (León-Carrión *et al*, 2001; Murphy *et al* 1996).

2.Dendritas: Las dendritas de las células piramidales corticales (demostradas por la tinción de Golgi) son más cortas, gruesas e inferiores en número en los ancianos.

Pero no todos los cambios neuronales son destructivos por necesidad. Algunos pueden obedecer al esfuerzo de las neuronas supervivientes por compensar la pérdida o atrofia de otras neuronas y sus proyecciones. Colemann *et al* (1987) han observado un crecimiento neto de las dendritas en ciertas regiones del hipocampo y corteza entre los 40 y 70 años, seguido por una regresión de las dendritas en edades muy avanzadas (80 y 90 años). Postulan que el desarrollo dendrítico inicial, refleja el esfuerzo de las neuronas viables por contrarrestar la pérdida de sus vecinas a causa de la edad. Esta capacidad compensatoria falla, por lo que parece, en las neuronas muy viejas.

Tales hallazgos resultan alentadores. Sugieren, por un lado, que el cerebro es capaz de un remodelamiento dinámico de sus conexiones neuronales, incluso en edades muy avanzadas, insinúan por otro lado la posibilidad de terapias que aumenten dicha plasticidad. Queda por determinar la funcionalidad de las dendritas que aparecen en edades muy avanzadas.

3. Cantidad de sinapsis: la cantidad de sinapsis en la corteza disminuye con la edad.

4. Cambios en áreas interneuronales: en humanos, monos, perros y otros animales, los espacios extracelulares del hipocampo, corteza cerebral y otras regiones del cerebro suelen acumular cantidades moderadas de placas seniles. Estos depósitos esféricos de lento desarrollo, son en principio agregados de una molécula pequeña, la proteína amiloide beta. Ignoramos qué células originan estos depósitos de proteína y qué efectos tiene dicha acumulación sobre las neuronas vecinas en los ancianos sanos.

5. Nudos neurofibrilares: se encuentran oclusiones fibrilares intracitoplasmáticas que aparecen en el pericarion de las neuronas de distintos núcleos y en la corteza cerebral de la gente de edad avanzada, en especial en el hipocampo. Estas tramas no son neurotúbulos ni neurofilamentos normales (filamentos intermedios), más bien están formados por pares helicoidales de filamentos similares en tamaño a los neurofilamentos, pero aparentemente comparten con los neurotubulares al menos un determinante antigénico. Parece probable que el desarrollo de estos nudos represente un estado de degeneración neuronal que marque un lugar de descenso neuronal.

Además de los cambios operados en el número y la estructura de sus cuerpos celulares y neuritas, las neuronas pueden sufrir alteraciones en su arquitectura interna. En ese orden, el citoplasma de ciertas células del hipocampo vitales para la memoria y el aprendizaje, pueden llenarse de ramilletes de filamentos proteínicos helicoidales (nódulos neurofibrilares). Un exceso de tales nódulos en ésta y otras áreas del cerebro contribuye, se supone, a la demencia propia de la enfermedad de Alzheimer. El desarrollo de nódulos durante la senectud parece indicar que ciertas proteínas, en especial las del citoesqueleto (entramado interno de la célula), sufren cambios químicos que podrían perjudicar la función normal de las neuronas.

6. Placas neuríticas: las placas neuríticas (denominadas seniles) son focos esféricos que contienen residuos y están formadas por depósitos amiloideos (depósitos de proteínas insolubles) rodeados por una telaraña de prolongaciones de los astrocitos, axones dilatados y restos de neuronas.

El amiloide de las placas seniles se compone de fibrillas extracelulares de 6-10 nm plegadas. La proteína Beta del amiloide se codifica en genes del cromosoma 21.

7. Cuerpos de Hirano: se observan inclusiones eosinofílicas intracelulares (cuerpos de Hirano) en las células encefálicas de los ancianos, descritas

también en enfermedades tales como el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrofica y el Parkinson.

8. Órganos granovascuales: se han visto organelas granulovasculares en gente de edad avanzada, en especial en las neuronas del hipocampo.

9. Lipofucsina: esta sustancia amarilla e insoluble es más abundante en los cuerpos de las neuronas de ancianos que en adultos jóvenes, sin embargo ello es aparentemente inofensivo para las células.

Abundando en ello, el citoplasma neuronal de muchas partes del cerebro se llena de gránulos con lipofucsina, un pigmento fluorescente que procede de membranas interiores ricas en lípidos no digeridas en su totalidad. Tampoco aquí hay acuerdo a la hora de decidir si los gránulos de lipofucsina dañan a las células o son meros indicadores de la longevidad.

10. Igual que las neuronas, también se resienten las células de la glía, que desempeñan un papel de apoyo en las funciones cerebrales. Hansen *et al* (1987), han comprobado que los astrocitos fibrosos aumentan constantemente de tamaño y número después de los sesenta años, lo que tiene consecuencias desconocidas, quizá represente de nuevo un intento del cerebro por compensar el paulatino declive numérico y estructural de las neuronas.

Cambios bioquímicos y fisiológicos con el envejecimiento

1. proteínas encefálicas y lípidos: cerca de los 80 años de edad ocurre una reducción en la cantidad del total de proteínas encefálicas en un 30%. Sin embargo sólo ocurre un ligero aumento del contenido de agua. Los constituyentes lipídicos (grasa neural, cerebrósidos y fosfátidos) muestran una disminución mínima en la vejez.

2. Neurotransmisores: al envejecer se producen cambios en los sistemas de neurotransmisores (enzimas, receptores, transmisores y sus metabolitos). La síntesis y degradación de los neurotransmisores es efectuada por enzimas. Los cambios en la cantidad de producción de éstas o la reducción en la eficacia de sus acciones en la edad avanzada podrían explicar algunas de las características de la senectud: cambios en el patrón de sueño, del humor, del apetito, de las funciones neuroendocrinas, de la actividad motora y de la memoria. Además hay una drástica reducción de la cantidad total de aquellas enzimas que intervienen en la síntesis de dopamina y noradrenalina.

Existen reducciones en las enzimas que sintetizan dopamina y norepinefrina y cambios menos severos en la función colinérgica. Esto es en parte debido a la pérdida de neuronas subcorticales que sintetizan estos neurotransmisores. Por ejemplo, existe una disminución con la edad en el número de neuronas en la sustancia nigra (un gran centro dopaminérgico en el mesencéfalo) y en el locus cerúleo (un núcleo noradrenérgico en el puente). Existen también reducciones en los receptores de dopamina, norepinefrina y acetilcolina.

Alteraciones relacionadas con la edad en la síntesis y degradación de neurotransmisores y sus receptores podrían explicar algunas características de la vejez: alteraciones en el patrón de sueño, estado de ánimo, apetito, funciones neuroendocrinas, actividad motora y memoria (Kandel, *et al*, 2001).

3. Daño encefálico: la recuperación de un daño encefálico ocurre más rápido y en forma más compleja en los jóvenes que en individuos más viejos.

Conclusiones

Como conclusión general podemos decir que el envejecimiento se caracteriza, a pesar de su gran variabilidad individual, por un declive natural en ciertas funciones cognitivas como la memoria, habilidades visoespaciales o velocidad de percepción, mientras otras funciones como el lenguaje pueden permanecer intactas.

Estudios recientes (Odenheimer *et al*, 1994; Scerr, 1988) describieron que el 90% de las personas mayores de 65 años goza de buena salud mental. Benton *et al* (1981) han comprobado que cuando las personas de 70-80 años mantienen buena salud, su rendimiento en las pruebas de memoria percepción y lenguaje disminuye sólo levemente. Lo que sí se ha descubierto es una disminución de la velocidad de ciertos aspectos del procesamiento cognitivo. En el Instituto Nacional del envejecimiento de Baltimore, se hizo un seguimiento de más de 2000 personas, con exploraciones médicas, neurológicas y neuropsicológicas a lo largo de casi 40 años, los resultados indican que las alteraciones de los procesos cognitivos asociados a la edad, como la resolución de problemas, son a menudo de poca intensidad y se presentan a una edad relativamente avanzada, en algunas personas disminuye la capacidad para retener grandes cantidades de información nueva, la capacidad visoespacial, como la de disponer cubos para formar un diseño o dibujar una figura tridimensional,

también puede estar disminuida en los ancianos (Kandel, et al, 2001). En efecto los septuagenarios pueden mostrarse incapaces de recordar con rapidez determinados detalles de algo ocurrido con anterioridad (una fecha o un lugar) pero suelen acordarse de ello minutos u horas más tarde. Con tiempo suficiente y un ambiente que disminuya la ansiedad, la mayoría de la gente anciana sana, responde con idoneidad similar a la de los adultos jóvenes o de mediana edad. No hay que olvidar que autores como Verdi o Picasso estuvieron en pleno periodo creativo al final de su vida e incluso Geroge Bernard Shaw escribió varias obras después de cumplir los 90, Ticiano seguía pintando obras de arte casi con noventa años y se dice que Sófocles escribió su Edipo con 92 años.

Por tanto el envejecimiento biológico no afecta a la Intensidad y mucho menos a la Naturaleza del pensamiento. Por el contrario, algunas filosofías otorgan un gran valor a la sabiduría adquirida a lo largo de los años por los venerables "maestros del pensamiento". La lista es inagotable desde Sócrates a Confucio.

En su conjunto, pues, los descubrimientos físicos, epidemiológicos y psicológicos sugieren que un descenso medio o moderado de la memoria o de la velocidad del procesamiento intelectual podría estar relacionado con una acumulación gradual de cambios anatómicos y fisiológicos normales en el cerebro durante el proceso de envejecimiento. Por su parte las demencias pueden nacer de cambios más específicos y mayores en subgrupos de neuronas y en los circuitos neuronales. Teniendo en cuenta todo lo anteriormente dicho podemos señalar que una gran diferencia entre el individuo antes de llegar a su senectud y el anciano podría ser la forma que tienen ambos de huir de su presente: el primero hacia el futuro y el segundo hacia un pasado que no deja lugar a la incertidumbre (Ochoa y Esparda, 1994).

Referencias

Bartres-Faz, D., Clemente, I., & Junqué, C.(1999). Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Revista de neurología*, 29 (1), 64-70.

Benton, A.L., Eslinger, P.J., & Damasio, A.R. (1981). Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 3, 33-42.

Burnett, L. (1982). A model for the mechanism and control of eukaryote gene splicing. *Journal of Theoretical Biology*, 97 (3), 351-66.

Cabeza, R. (2001) Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scandinavian Journal of Psychology*, 42 (3), 277-86.

Coleman, P.D., & Flood, D.G. (1987). Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 8 (6), 521-45.

Comfort, A., et al. (1950). *Theories of aging*. Emil Abderhaden ed.

Crook, T.H., et al. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-76.

Dekaban, A. S. (1978). Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Annals of Neurology*, 4 (4), 345-56.

Eusop, E., Sebban, C., & Piette, F. (2001). Aging and cognitive slowing: example of attentional process, evaluation procedures and related questions. *Encephale*, 27 (1), 39-44

Gil, P. (1996). Demografía del envejecimiento, En: Diaz Rubio ,M. y espinos,D. *Tratado de Medicina Interna*. (pp. 2918-2922). Médica Panamericana.

Gómez Rinessi, J. (2000). Envejecimiento. *Revista de postgrado de la cátedra VI de medicina*, 100, 21-23.

González Jimenez, E. (2000). Bases moleculares del envejecimiento. *Elementos*, 37, 7.

Harmanm, D. (1956). Aging: a theory bases on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 298-300.

Hansen, L.A., Armstrong, D.M., & Terry R.D. (1987). An immunohistochemical quantification of fibrous astrocytes in the aging human cerebral cortex. *Neurobiology of aging*, 8 (1), 1-6.

Hayflick, L. (1985). Theories of biological aging. *Experimental Gerontology*, 20, 145-149

Hyman, B.T., Van-Horsen, G.W., Damasio, A.R., & Barnes, C.L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225 (4667),1168-1170.

Kandel, E., Schwartz, J., & Jessel,T. (2001). Envejecimiento del cerebro y demencia de tipo Alzheimer. En *Principios de neurociencia*, 4 (pp. 1149-1161) Ed. McGrawHill, Interamericana.

Kral, V.A. (1962) Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.

Larrabee, G.J. & Crook, T.H. (1994). Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *International Psychogeriatrics*, 6, 95-104

Laursen, P. (1997). The impact of aging on cognitive functions. *Acta Neurologica Scandinavica*, 172 (suppl), 3-26.

León-Carrión, J. et al. (2001). Neuroanatomy of the functional aging brain. En : Behavioral Neurology in the elderly. León-Carrion, J. y Gianini, M.J., CRC Press LLC, 67-81

Medvedev, Z. A. (1984). Age changes of chromatin. A review. *Mechanisms and Agein Developmental*, 28 (2-3), 139-54.

Mora, F., & Sanguinetti, A. (1994). Diccionario de neurociencias, Ed. Alianza Editorial.

Murphy, D. et al. (1996). Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebro-spinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging (MRI). *Archives of Neurology*, 49, 839-845

Ochoa, A., & Esparda, J. (1994). Envejecimiento, Jano

Odenheimer, G., Funkenstein H.H., Beckett, L., Chown, M., Pilgrim, D., Evans, D., & Albert, M. (1994). Comparison of neurologic changes in 'successfully aging' persons vs the total aging population. *Archives of Neurology*, 51 (6), 573-80.

Ribera, J.M. (1996). Envejecimiento fisiológico, En: Díaz Rubio, M. y Espinos, D.: *Tratado de Medicina Interna*. Ed. Médica Panamericana 2922-2924.

Ritchie, K. et al. (1996). A Typologic of sub-clinical senescent cognitive disorder. *British Journal Psychiatry*, 168, 470-6.

Sanchez, R., Morales, M. y Cardozo, J. (1997). Peso del encefalo normal del venezolano adulto según edad y sexo. *Investigacion Clinica*, 38 (2), 83-89.

Scherr, P.A., Albert, M. S., Funkenstein, H.H., Cook, N.R., Hennekens, C.H., Branch, L.G., White, L.R., Taylor, J.O., & Evans, D.A. (1988). Correlates of cognitive function in an elderly community population. *American Journal of Epidemiology*, 128 (5), 1084-101

Strehler, B.L. (1986). Genetic instability as the primary cause of human aging. *Experimental Gerontology*, 21 (4-5), 283-319

Svennerhol, L., Bostrom, K., & Jungberg, B. (1997). Changes in weight and compositions of major membrane components of human brain during the span of adult human life of Swedes. *Acta Neuropathologica*, 94 (4), 345-352. Berlin.

Tam, C.F., & Walford, R.L. (1980). Alterations in cyclic nucleotides and cyclase-specific activities in T lymphocytes of aging normal humans and patients with Down's syndrome. *Journal of Immunology*, 125 (4), 1665-70.

Van Der Werf, et al. (2001). Thalamic volume predicts performance on test of cognitive speed and decreases in healthy aging. A magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *Cognitive Brain Research*, 11, 337-385.

Recibido 20 Diciembre, 2001

Aceptado 10 Enero, 2002