

CELSUS

FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO

A large puzzle of an elderly man's face is the central focus. The puzzle pieces are made of wood and are arranged to form the man's features, including his eyes, nose, mouth, and a full white beard. The background behind the puzzle is a soft-focus image of a sunset or sunrise over a body of water, with the golden light reflecting on the surface.

SEGUNDA EDICION

Jorge Hernán López Ramírez
José Ricardo Jauregui

José Octavio Duarte Flores



MEDICO RESIDENTE GERIATRIA
MATRICULA 98350549



Dr. José Octavio Duarte Flores
MEDICO GERIATRA
CED. PROF. 7260474
CED. ESP. 10874498

FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO

FISIOLOGIA DEL ENVEJECIMIENTO

SEGUNDA EDICIÓN

Jorge Hernán López Ramírez MD. FACP.

Internista Geriatra
Profesor Titular. Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia

José Ricardo Jauregui

Geriatra y Gerontólogo
Universidad de Buenos Aires, Argentina

EELSUS

Copyright © 2012

FISIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Segunda Edición

© Derechos reservados

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor

Copyright © 2012

Jorge Hernán López Ramírez MD FACP

Copyright © 2012

EDITORIAL MÉDICA CELSUS

Avenida Calle 127 No. 21-87 Of. 202 Tel 2144020

Sucursal: Carrera 7ª No. 42-41 Tel. 2455917 – Fax: 2130025

libreriamedicacelsus@celsus.com.co

libreriamedicacelsus@yahoo.com

www.celsus.com.co

ISBN: 978-958-9327-4-87

Impreso en Colombia

Impreso por Quad/Graphics

Printed in Colombia

Colaboradores

Capítulo 1

Generalidades

Jorge H López R. MD. FACP.
Internista Geriatra
Profesor Titular. Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

José R. Jauregui
Médico Geriatra y Gerontólogo
Universidad de Buenos Aires
Jefe de la Sección Geriatría
Servicio de Medicina Familiar
y Comunitaria
Hospital Italiano de Buenos Aires
Vice-Director
Carrera Universitaria de Especialista
en Geriatría
Universidad de Buenos Aires, Argentina

Capítulo 2

Teorías evolutivas

Agustín Lugo Radillo MSc, PhD.
Instituto de Geriatría, *Institutos
Nacionales de Salud, SSA, México, D.F.*
México

Capítulo 3

Biología del envejecimiento

Shaday Michán Aguirre PhD.
*Instituto de Geriatría, Institutos
Nacionales de Salud, México, D.F.*
*Instituto de Geriatría, Institutos
Nacionales de Salud, Secretaría de
Salud, México, D. F.*
*Departamento de Biología Celular y
Fisiología, Instituto de Investigaciones
Biomédicas, Universidad Nacional
Autónoma de México, D. F.*

Capítulo 4

Envejecimiento y enfermedad

José Fernando Gómez M.
Grupo de Investigaciones en
Gerontología y Geriatría.
Facultad de Ciencias para la Salud.
Universidad de Caldas,
Manizales. Colombia.

Capítulo 5

Piel

Carlos A. Reyes Ortiz, PhD.
Associate Professor, Department of
Social and Behavioral Sciences,
School of Public Health, and Faculty,
Division of Geriatrics, *University of
North Texas Health Science Center,*
Fort Worth, Texas, USA.

Capítulo 6

Sistema Respiratorio

José Mauricio Ocampo Chaparro
Médico Especialista en Medicina
Familiar. Magister en Epidemiología.
Especialista en Medicina
Interna Geriatría, *Universidad de
Caldas, Colombia.*
Profesor Asistente, Departamento de
Medicina Familiar *Universidad del
Valle, Cali, Colombia.*

Ricardo Pablo Mosquera Chonillo
Médico Especialista en Neumología,
Universidad de Buenos Aires
Médico Especialista en Medicina
Interna, *Universidad de Buenos Aires*
Profesor Asistente, Departamento de
Medicina Interna *Universidad del
Valle, Cali, Colombia.*

Capítulo 7*Sistema Cardiovascular*

Jorge H López R. MD. FACP.
Internista Geriatra
Profesor Titular. Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Capítulo 8*Sistema Endocrinológico*

Patricio Buendía Gómez de la Torre
Médico Geriatra. Profesor del Post-Grado de Geriatría, *Clinica de la Universidad Central del Ecuador*. Profesor de la *Pontificia Universidad Católica del Ecuador* en la Cátedra de Geriatría en Pre-Grado. Miembro de la Academia Latinoamericana del Adulto Mayor. Past-President de la Sociedad Ecuatoriana de Geriatría y Gerontología

Gabriel Hugo Merino

Residente Asistencial HPQ1.
Universidad Central del Ecuador

Susana Tito Lucero

Residente Post-Grado de Geriatría.
Universidad Central del Ecuador

Capítulo 9*Tiroides y Paratiroides*

Jorge H López R. MD. FACP.
Internista Geriatra
Profesor Titular. Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Capítulo 10*El Hueso*

Gustavo Duque, PhD. FRACP.
Profesor Asociado de Geriatría y Director del Instituto de Investigación en Envejecimiento óseo, *Universidad de Sydney, Australia*

Capítulo 11*Sistema Muscular*

Marcelo Carlos Schapira
Jefe de la Unidad de Evaluación Funcional de Anciano. Sección de Medicina Geriátrica. *Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano*. Director Carrera de Especialista en Geriatría, *Universidad de Buenos Aires*. Unidad Docente *Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina*.

Capítulo 12*Marcha y Equilibrio*

José Fernando Gómez M.
Grupo de Investigaciones en Gerontología y Geriatría. Facultad de Ciencias para la Salud. *Universidad de Caldas, Manizales, Colombia*.

Capítulo 13*Envejecimiento del Sistema Estomatognático*

Dairo Javier Marín Zuluaga
Odontólogo Ph D.
Profesor Asociado
Universidad Nacional de Colombia

Capítulo 14*Tracto Gastrointestinal*

Ivonne Karina Becerra Laparra
Jefa del Departamento de Geriatría
Fundación Clínica Médica Sur, México D.F.

Luis Miguel Gutiérrez Robledo

Director General
Instituto de Geriatría de los Institutos Nacionales de Salud de México

Capítulo 15**Hígado y vía biliar****Adrián Gadano**

Jefe de la Sección de Hepatología
Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina

Paola Casciato

Hepatóloga, *Hospital Italiano de*
Buenos Aires, Argentina

Capítulo 16**Renal****Luis Fernando Varela Pinedo**

Médico Internista - Geriatra. Doctor
en Medicina. Director, Instituto de
Gerontología. *Universidad Peruana*
Cayetano Heredia. Miembro Titular,
Sociedad Peruana de Medicina Interna.
Vice-Presidente, *Sociedad Peruana*
de Geriatras. Académico Asociado -
Academia Nacional de Medicina
Fellow - American College of
Physicians (FACP) Member of
American Geriatrics Society

Pedro José Ortiz Saavedra

Médico Internista. Miembro Titular,
Instituto de Gerontología.
Universidad Peruana Cayetano
Heredia. Miembro Titular, *Sociedad*
Peruana de Medicina Interna

Capítulo 17**Sistema Hematopoyético****Diego Andrés Osorno Chica**

Internista Geriatra. Maestrando en
Gerontología *Universidad Europea*
Miguel de Cervantes, Jefe de la Unidad
de Geriatría. *Fundación Cardioinfantil*
de Bogotá.

Capítulo 18**Inmunosenescencia****Nora Magdalena Torres Carrillo**

Dra. en C. Instituto de Geriatría,
Institutos Nacionales de Salud, México,
D. F. México

Capítulo 19**Sistema nervioso: cambios
estructurales****Luis Manuel Cornejo Alemán**

Médico especialista en Geriatría y
Gerontología. Profesor de Geriatría
en el Departamento de Medicina
Interna. Facultad de Medicina de la
Universidad de Panamá. *Fellow de la*
American Geriatrics Society y Miembro
de la *Academia Latinoamericana de*
Medicina del Adulto Mayor (ALMA)

Capítulo 20**Visión****José Ricardo Jauregui**

Médico Geriatra y Gerontólogo
Universidad de Buenos Aires.
Jefe de la Sección Geriatría
Servicio de Medicina Familiar y
Comunitaria
Hospital Italiano de Buenos Aires
Vice-Director
Carrera Universitaria de Especialista
en Geriatría, *Universidad de Buenos*
Aires. Argentina

Eduardo J. Premoli

Médico Oftalmólogo, *Universidad de*
Buenos Aires, Argentina

Capítulo 21**Audición****José Ricardo Jauregui**

Médico Geriatra y Gerontólogo
Universidad de Buenos Aires, Argentina
Servicio de Medicina Familiar y
Comunitaria
Hospital Italiano de Buenos Aires
Vice-Director
Carrera Universitaria de Especialista
en Geriatría
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Capítulo 22*Función cognitiva***Carlos Alberto Cano Gutiérrez**

Médico Geriatra
 Director Instituto de Envejecimiento
Pontificia Universidad Javeriana
 Jefe Unidad de Geriatría
 Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario San Ignacio
 Bogotá, Colombia

Juan Sebastián Gelvez Rueda

Médico y Cirujano
 Residente de Medicina Interna
Pontificia Universidad Javeriana
 Bogotá, Colombia

Capítulo 23*El Ciclo sueño - Vigilia en el anciano***Franklin Escobar-Córdoba MD, MPF, Dr. (PhD)**

Profesor Asociado de Psiquiatría,
 Facultad de Medicina, *Universidad Nacional de Colombia*. Magister en Psiquiatría Forense y Doctor en Medicina de la *Universidad Nacional de La Plata*, Argentina. Somnólogo *CHU Rangueil - Toulouse*, France. Director Centro de Sueño *Fundación Sueño Vigilia Colombiana*, Bogotá DC, Colombia.

Capítulo 24*Aspectos Psicológicos***Virginia Palacios Expósito**

Psicóloga. Maestría en Neuropsicología.
 Docente Facultad de Psicología,
Universidad Católica de Colombia
 Neuropsicóloga *Fundación Santa Sofía para Atención al Anciano*.
 Bogotá, Colombia

Capítulo 25*Sistema nervioso autónomo y periférico***José Francisco Parodi García**

Director del Centro de Investigación del Envejecimiento de la Facultad de Medicina Humana de la *Universidad San Martín de Porres*. Médico Geriatra. Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Latinoamericana de Medicina del Adulto Mayor (ALMA).
 Lima. Perú

Capítulo 26*Sistema reproductor femenino***José Ricardo Jauregui**

Médico Geriatra y Gerontólogo
 Universidad de Buenos Aires
 Jefe de la Sección Geriatría
 Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria,
Hospital Italiano de Buenos Aires.
 Vice-Director
 Carrera Universitaria de Especialista en Geriatría
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Romina K. Rubin

Directora del *Hogar Geriátrico Ledor Vador*. Vice-Directora de la Carrera de Especialista Universitario en Geriatría,
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Capítulo 27*Sistema reproductor masculino***José Ricardo Jauregui**

Médico Geriatra y Gerontólogo
 Universidad de Buenos Aires
 Jefe de la Sección Geriatría
 Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria,
Hospital Italiano de Buenos Aires.
 Vice-Director
 Carrera Universitaria de Especialista en Geriatría
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Prólogo

Las décadas que marcan el final del pasado siglo y el comienzo del presente han alumbrado un generoso alud de conocimientos que están cambiando nuestra concepción del proceso de envejecimiento y sus consecuencias. Por primera vez desde que la especie humana trata de entender en qué consiste la etapa final de su vida y qué procesos conducen a ella y lo modulan, tenemos datos que permiten dar una explicación global de dichos procesos, sus causas, sus consecuencias y los efectos de varios condicionantes sobre todas ellas. Evidentemente, como no podía ser de otra manera en un proceso tan complejo y multifacetado como el del envejecimiento, este conocimiento es muy parcial e incompleto, pero ya deja entrever algunas de las respuestas y, sobre todo, ha puesto de manifiesto muchas de las preguntas a contestar.

Y no es ésta una cuestión baladí. Cuando uno afronta un problema (una cuestión), lo más crítico si se quiere acometer la empresa con alguna probabilidad de éxito es plantearse las preguntas adecuadas. Hace algunos años, en realidad algunas décadas, cayó en mis manos un libro que supuso un cambio en mi modo de entender la investigación sobre el envejecimiento, algunas de sus manifestaciones y algunas de sus consecuencias. Este cambio fue consecuencia de una frase contenida en un capítulo de este libro que decía así: "Desde el renacimiento del interés en la biogerontología que se produjo en la pasada década, los gerontólogos experimentales han establecido los objetivos de su investigación en un esfuerzo para responder a la que se pensaba que era la pregunta central en este campo: ¿Por qué envejecemos? Más allá de la proliferación de más teorías, ha existido un escaso avance en los intentos por contestarla. ¿Por qué envejecemos? puede ser una pregunta errónea. Quizá la pregunta correcta pueda ser ¿Por qué vivimos el tiempo que vivimos?"

El libro era "Modern biological theories of aging", el capítulo llevaba el título de "Origins of longevity" y su autor era, nada más y nada menos, Leonard Hayflick. Este ejemplo de cómo el cambio de la pregunta de investigación puede cambiar el foco de la misma de manera radical y la obsesión casi enfermiza por plantear la pregunta adecuada en cada problema a resolver ha estado presente en toda mi tarea de investigación y en mi vida profesional en general.

Y creo que, junto al irrefrenable cambio demográfico y epidemiológico al que aún estamos asistiendo, ha sido esta variación en cómo abordar la cuestión del envejecimiento lo que ha contribuido a su expansión de estas dos últimas décadas. Si comparamos lo que hoy sabemos de la fisiología y de la fisiopatología de procesos relacionados con el envejecimiento, que abarcan desde las causas intrínsecas del mismo y sus manifestaciones en los diferentes órganos, tejidos y

sistemas hasta las consecuencias en su capacidad de adaptación a las agresiones y modificaciones del medio, y por tanto en los mecanismos que conducen a la enfermedad, con lo que sabíamos hace veinte años, la diferencia es abismal. No hay más que mirar el número de revistas especializadas o de artículos originales en ellas publicadas para darse cuenta de esta diferencia.

Pero la diferencia no es solo cuantitativa. Sino que lo es fundamentalmente cualitativa. Y esto es lo sustancial, al hacer de la investigación en Medicina Geriátrica y en Gerontología, ahora sí, un campo propio y definido y no un área de subespecialización dentro de otros campos del saber. El interés por conocer los "qué", los "cómo" y los "por qué" de la pérdida de la reserva funcional, de los caminos que conducen al deterioro funcional, de las respuestas adaptativas del organismo envejecido a las noxas causales han cambiado la comprensión de los modos de enfermar en las personas de edad avanzada, sus consecuencias y sus manifestaciones, erigiéndose en campos absolutamente novedosos a investigar, como propios y característicos, por la Medicina Geriátrica y en la Gerontología. Más aún, el surgimiento de conceptos a investigar como la fragilidad o la sarcopenia, la creación de Centros o Institutos de Investigación dedicados al envejecimiento o la relevancia que el área de envejecimiento va teniendo en los programas de investigación de las diferentes agencias nacionales e internacionales han marcado hitos que no hacen sino resaltar el papel progresivamente protagonista que la investigación sobre envejecimiento va teniendo en el cerrado y elitista mundo de la Ciencia (con mayúsculas).

No podemos pues sino saludar con alegría el esfuerzo que los Profesores Jorge López y Ricardo Jauregui han hecho para recoger, en un apretado volumen, los muchos aspectos de la Fisiología del Envejecimiento. Esfuerzo que ha convocado a destacados expertos en el área de la Geriátrica y de la Gerontología. Entre todos, han sido capaces de hacer un texto actualizado e integrador. Incorporando los hallazgos de interés para sus potenciales lectores: estudiantes de Medicina y de otras Ciencias de la Salud, residentes de diferentes especialidades médicas, geriatras y otros profesionales relacionados con los problemas de salud de los ancianos, así como fisiólogos, bioquímicos y cualesquiera interesados en alcanzar una visión global de lo que es, desde el punto de vista de la fisiología, el envejecimiento humano y sus consecuencias.

Sea pues enhorabuena para los autores y editores pero, principalmente, para sus destinatarios. De ellos dependerá en último término el éxito de la obra.

Leocadio Rodríguez Mañas, MD, PhD
Jefe de Servicio de Geriátrica
Hospital Universitario de Getafe
Madrid (España)

Contenido

Capítulo 1	
Generalidades	1
Capítulo 2	
Teorías evolutivas	11
Capítulo 3	
Biología del envejecimiento	19
Capítulo 4	
Envejecimiento y enfermedad	37
Capítulo 5	
Piel	45
Capítulo 6	
Sistema respiratorio	55
Capítulo 7	
Sistema cardiovascular	79
Capítulo 8	
Sistema endocrinológico	95
Capítulo 9	
Tiroides y paratiroides	117
Capítulo 10	
El hueso	129
Capítulo 11	
Sistema muscular	139
Capítulo 12	
Marcha y equilibrio	149

Capítulo 13	
Sistema estomatognático	165
Capítulo 14	
Tracto gastrointestinal	175
Capítulo 15	
Hígado	187
Capítulo 16	
Renal	195
Capítulo 17	
Sistema hematopoyético	205
Capítulo 18	
Inmunosenescencia	217
Capítulo 19	
Sistema nervioso: cambios estructurales	235
Capítulo 20	
Visión	247
Capítulo 21	
Audición	259
Capítulo 22	
Función cognoscitiva	267
Capítulo 23	
El ciclo sueño vigilia en el anciano	289
Capítulo 24	
Aspectos psicológicos	299
Capítulo 25	
Sistema nervioso autónomo y periférico	311
Capítulo 26	
Sistema reproductor femenino	323
Capítulo 27	
Sistema reproductor masculino	331
Índice	336

Generalidades

1

*Jorge H. López R.
José R. Jauregui*

INTRODUCCION

Algunos expertos definen envejecimiento como la declinación progresiva en las funciones fisiológicas que llevan a menor tasa de capacidad reproductiva y supervivencia con el paso de los años. Este es un fenómeno universal que afecta a los seres vivos desde las bacterias hasta los humanos ¹.

Sin lugar a dudas el envejecimiento humano está íntimamente ligado a la civilización, al desarrollo tecnológico y a los avances de salud especialmente en los aspectos preventivos; es interesante observar como de cerca de 300 sujetos de Neanderthal conocidos hasta ahora solo se ha encontrado una mujer posmenopáutica y se calcula que la expectativa de vida de este hombre primitivo rondaba los 18 años. A principios del siglo XX, la expectativa de vida en los Estados Unidos era 47 años y hoy está en cerca de 76 años lo cual significa que en el transcurso de 100 años el ser humano ganó tantos años de expectativa de vida como lo conseguido en los 20.000 años precedentes ².

En el mundo animal no todos los ani-

males envejecen, siendo ejemplos típicos los animales domesticados por el hombre, sin embargo por norma los animales salvajes solo llegan a conocer la vejez cuando se encuentran en cautiverio ³.

Recientes estudios de ciertos peces del género *Sebastes* (rockfish) en los cuales se ha documentado longevidad que alcanza los 205 años, de ciertas tortugas como la tortuga gigante que puede vivir hasta 180 años y ciertas esponjas han llevado a proponer el término senescencia lenta o imperceptible ⁴.

Desde el punto de vista de la evolución algunos científicos consideran que el envejecimiento es el precio que el ser humano debe pagar por la diferenciación.

Saber que leyes o factores rigen el envejecimiento ha sido motivo de mucha investigación en los últimos años. Hoy en día se acepta que los dos principales factores que afectan la longevidad y el envejecimiento en el ser humano son los factores genéticos y el estilo de vida ⁵.

La búsqueda de la clave genética arrancó estudiando especies animales

inferiores como la levadura, el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, el mosquito de la fruta *Drosophila melanogaster*, algunas cepas de ratones y más recientemente primates.

De esta forma se ha logrado comprobar cómo la manipulación genética puede lograr que la esperanza de vida de una especie se prolongue y además comprueba que hay un influjo genético que determina la máxima cantidad de vida que un ser viviente puede llegar a alcanzar.

Sin embargo no es solo el código genético el responsable de la esperanza de vida en el ser humano y en otras especies animales. Estudios en levaduras, nematodos, roedores, monos Rhesus y en humanos han demostrado de manera consistente que la restricción dietética y calórica puede prolongar de manera considerable la esperanza de vida y en general tener efecto benéfico para la salud. Por ejemplo estudios en la lombriz *C. elegans* lograron expandir su esperanza de vida hasta en 40% si estas eran sometidos a ciertos periodos regulados de ayuno. La extensión de la esperanza de vida en ciertos roedores ha alcanzado hasta el 20 y 30% según los experimentos. En primates no humanos un estudio longitudinal que lleva más de 20 años de desarrollo ha evidenciado que la restricción calórica demuestra efectos favorables para la salud como menos neoplasias, enfermedad cardiovascular y menos alteración en la fuerza muscular cuando los animales se sometían a dietas con reducción del 30% de la ingesta calórica comparados con los individuos del grupo control. Sin embargo para estos

animales a diferencia de especies inferiores aún no se ha demostrado efecto benéfico en la esperanza de vida⁶.

Otro mecanismo estudiado con respecto a la longevidad es el efecto hormético, en el cual se postula que la exposición a mínimos estresores tiende a producir efectos benéficos, tanto en la salud física como en los aspectos psicológicos. Este fenómeno también ha sido estudiado en *C. elegans*, la mosca *Drosophyla*, en roedores y en el humano (figura 1.1). Se postula que el ejercicio físico regular sería una especie de paradigma de efecto hormético en el hombre, aunque se estudian otros como tóxicos a dosis bajas, y radiación entre otros⁷.

ESTUDIO DEL ENVEJECIMIENTO

El descubrimiento de los cambios funcionales que se observan con el envejecimiento presenta para los investigadores innumerables desafíos; esto puede explicar en parte las marcadas incongruencias que suelen surgir entre diferentes estudios, como veremos ocasionalmente en el transcurrir de esta obra.

Muchos estudios sobre el envejecimiento humano se han derivado de estudios en ratones y otros seres vivos y se extrapolan los datos; una ventaja de esta metodología es que los animales tiene una vida media corta, en algunos casos semanas como ciertas moscas, o pocos años como los ratones; además las consideraciones éticas aunque existen son menos complicadas que cuando se trabaja con humanos. Sin embargo estos estudios presentan obvias limitaciones.

Otra manera de estudiar el envejecimiento humano es por medio de es-

Modelos animales de estudio de envejecimiento



Figura 1.1. *Caenorhabditis elegans* es un nemátodo de amplio uso en el estudio de la genética del envejecimiento.



La *Drosophila melanogaster* o mosca de la fruta mide alrededor de 3 mm. Vive cerca de 2 semanas. Su fácil manipulación facilita su uso en investigación.

tudios transversales. En estos se toman mediciones de diferentes parámetros funcionales en individuos de varias edades, de tal forma que los cambios no se toman de manera directa sino por medio de inferencia, así se toman diferencias promedio entre los grupos de edad. Por ejemplo si se mide la función renal en individuos con edades que van desde los 20 hasta los 60 años, se compara el valor promedio de la cohorte mayor con la más joven y se infiere la pérdida o el cambio en la función renal en 40 años⁸.

Uno de los métodos más exactos para el estudio del envejecimiento en los seres humanos es a través de los estudios longitudinales. En la actualidad hay innumerables estudios de envejecimiento que siguen esta metodología, sin embargo la mayoría se centran en problemas clínicos o en la búsqueda de factores de riesgo más que en la fisiología del envejecimiento. Por ejemplo el Nun Study ha

investigado una cohorte de religiosas con el fin de observar su función cognitiva con el paso del tiempo; el Cardiovascular Health Study analizó durante 10 años factores de riesgo cardiovascular en individuos mayores de 65 años, y así mismo otros estudios han investigado otros tópicos no solo de salud al envejecer sino también psicológicos y sociales^{9, 10}.

En estas investigaciones un grupo de individuos son seguidos por un número largo de años con mediciones periódicas de la función que se quiere investigar, de esta manera cada sujeto es su propio control. Este tipo de diseño es el ideal para observar de una manera más objetiva el fenómeno del envejecimiento pero desafortunadamente son costosos, consumen tiempo y son difíciles de analizar. Por ejemplo el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) iniciado en 1958 y aún en curso, es uno de los trabajos más importantes sobre cambios funcio-

Estudios longitudinales y transversales del envejecimiento humano

ESTUDIOS LONGITUDINALES

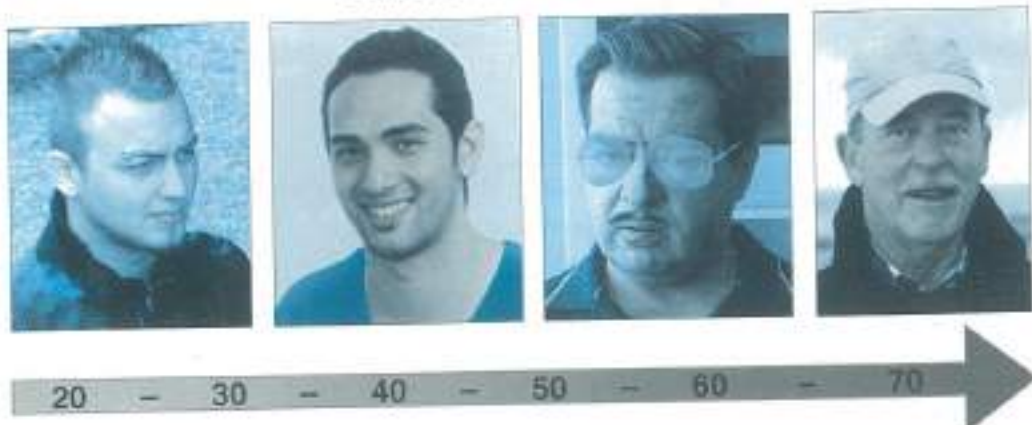


Figura 1.2. En los estudios longitudinales un grupo de individuos es seguido por un número largo de años con mediciones periódicas de la función que se quiere investigar, de esta manera cada sujeto es su propio control.

nales con el envejecimiento humano y gracias a este se han derribado algunos mitos y aclarado múltiples errores sobre cambios ocurridos con la edad⁸ (figuras 1.2 y 1.3).

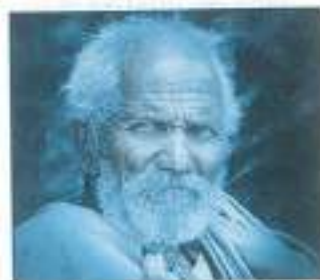
POR QUÉ Y COMO ENVEJECEN LOS SERES VIVOS

Hay dos grandes preguntas sobre el envejecimiento de los seres vivos: ¿por qué? y ¿cómo? La primera implica postulados sobre diferentes teorías de envejecimiento que serán cubiertas en el capítulo correspondiente. La segunda será tratada a fondo según diferentes estructuras del organismo del ser humano en los restantes capítulos; a continuación se delinean algunos aspectos a manera de preámbulo.

Los científicos siempre se han preguntado porqué desde el punto de vista de la evolución un evento aparentemente mal-adaptativo como el envejecimiento se puede manifestar genéticamente

y evoluciona a pesar de la selección natural. Desde mediados del siglo anterior se postuló que el envejecimiento a nivel genético podría evolucionar debido a que la fuerza de la selección natural declina con la edad y de esta manera podría ser ineficiente para mantener la función a edades avanzadas. Posteriores investigaciones de finales de siglo demostraron que el envejecimiento no es programado sino el resultado inevitable de derivados mal-adaptativos de la menor fuerza de selección propia del envejecimiento. También se demostró que la máxima esperanza de vida es una tendencia poligénica genéticamente variable que responde fácilmente a la selección. Cambios hechos por medio de mutación genética en ciertos modelos animales de envejecimiento han logrado prolongar la máxima esperanza de vida de manera considerable y así mismo se ha visto, de manera interesante, que varios mecanismos de longevidad parecen conservarse entre

ESTUDIOS TRANSVERSALES



30

70

Figura 1.3. En los estudios transversales de envejecimiento se toman mediciones de diferentes parámetros funcionales en individuos de varias edades.

especies desde invertebrados hasta mamíferos. Está claro que el envejecimiento tiene un efecto deletéreo sobre la reproducción y la supervivencia, pero ¿por qué los organismos vivos deben envejecer y morir? Los expertos han notado que en un entorno peligroso como el mundo animal salvaje o el mundo submarino, los individuos viejos tienen mayor riesgo de sucumbir que los jóvenes de tal forma que la probabilidad de estar vivo y fértil en edades avanzadas son tan pocas que la selección natural a estas edades es débil. Dado que la fuerza de la selección disminuye a edades avanzadas, esta es incapaz de contrarrestar los efectos deletéreos que se expresan durante el envejecimiento. Es decir una mutación que se expresa temprano en la vida y tiene efectos negativos en la reproducción y supervivencia será rápidamente eliminada por selección natural en etapas tempranas de la vida; pero si esta mutación se expresa tarde cuando la reproducción ya ha cesado los portadores de esta mutación la pasarán a la siguiente generación antes de que sus efectos negativos se hagan aparentes. En este caso la selección natural es débil y quizás ineficiente para eliminar dichas mutaciones. Con el tiempo, desde el punto de vista evolutivo, estas mutaciones se acumularán de manera lenta en la genética poblacional lo cual dará como resultado la aparición del envejecimiento¹.

FUNCIONALIDAD

Una premisa que debe mantener en mente el clínico cuando esta frente a una persona de edad avanzada es la gran heterogeneidad entre uno y otro individuo de la misma edad, la verdad es que los

seres humanos somos más disímiles en la vejez que en la juventud. Si analizáramos detalladamente las características físicas y funcionales de un grupo de jóvenes encontraremos en ellos que la función de los diferentes sistemas tanto en condiciones basales como al ser sometidos a estrés es relativamente similar en la mayoría de los individuos. Sin embargo si existiese la oportunidad de estudiar la misma cohorte 4 a 5 décadas después se encontrarían grandes diferencias ya que los cambios en ciertos órganos serían en unos individuos muy evidentes y en otros no tanto.

El envejecimiento implica un deterioro en las funciones de prácticamente todos los órganos de la economía. Sin embargo este deterioro ocurre de manera distinta y a una velocidad diferente, es decir en mayor o menor grado entre las distintas estructuras de cada organismo, y aún dentro de un mismo órgano las propias células envejecen a una velocidad variable. Se propone que los sistemas reparativos pierden eficiencia en la etapa pos-maduración¹¹.

Una dificultad que pone el estudio del envejecimiento es determinar de los cambios presentes con la edad avanzada cuales fueron producto de factores extrínsecos o debidos al estilo de vida y cuales son por el proceso intrínseco del envejecimiento.

Dada la gran dificultad que hay en separar los fenómenos que pueden suceder en el individuo como consecuencia de su entorno hoy en día tiende a abandonarse esta impráctica separación pues hablar de envejecimiento normal es bastante difícil ya que encontrar ancianos completamente sanos en todos los sen-

tidos es tarea ardua y así mismo desarrollar lo que sería un patrón de envejecimiento en esta muestra implicaría que tal vez estemos estudiando un grupo que no representa la realidad.

Tampoco debe quedar la idea en el lector que todos los ancianos son enfermos y que a medida que envejecemos nuestros órganos fallarán necesariamente. Para entender esto mejor, introduzcamos los términos Reserva Metabólica y Homeostenosis.

El ser humano es bastante rico y la naturaleza lo ha dotado con órganos capaces de funcionar de manera eficiente utilizando solamente 25 a 35% de su capacidad funcional, es decir le queda un 65 a 75% de Reserva Metabólica para ser utilizado solamente en situaciones especiales o de estrés.

En el individuo viejo esta reserva metabólica disminuye y por lo tanto aun-

que él puede funcionar perfectamente en situaciones habituales que no demandan demasiado esfuerzo, al verse sometido a un estrés de intensidad similar al soportado adecuadamente por el individuo joven pueden hacerse manifiestas enfermedades o síntomas subyacentes. Esta disminución de la Reserva Metabólica que hace que el viejo sea más susceptible al estrés se denomina Homeostenosis y explica la gran mayoría de síntomas y algunas alteraciones presentes con el envejecimiento ¹² (figura 1.4).

¿Pero existe una línea divisoria clara que nos permita diferenciar entre Envejecimiento y Enfermedad?

Esta pregunta es un verdadero acertijo en el estudio del envejecimiento humano, motivo que será tratado a fondo en el capítulo 4. Si tomamos por ejemplo la pérdida fisiológica "normal" de la masa ósea que inicia hacia la ter-

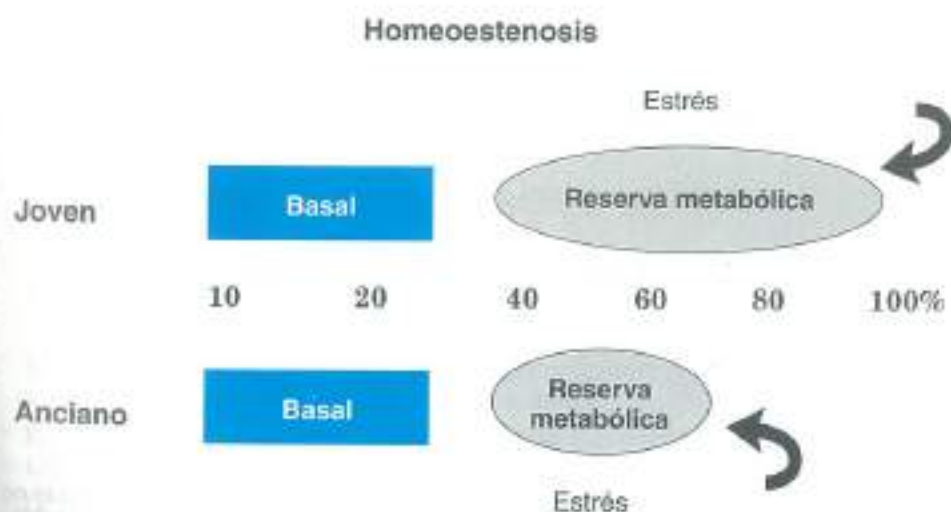


Figura 1.4. La homeostenosis implica que con el envejecimiento se disminuye la reserva metabólica y por lo tanto las personas de edad avanzada funcionan de manera aceptable en condiciones basales pero hay menor capacidad de respuesta al estrés.

cerca década de la vida y observamos que en cierto punto aumenta el riesgo de presentar fracturas como consecuencia de esta pérdida de masa ósea, a lo cual se le denomina osteoporosis, notamos que trazar la línea divisoria entre lo fisiológico y lo patológico puede volverse arbitrario.

Se dice que el envejecimiento puede ser biológico y patológico siendo el primero universal, intrínseco y progresivo y el segundo aquel que hace referencia a una entidad nosológica específica generalmente causada por agentes extrínsecos.

Entidades como la Osteoartritis o la

Enfermedad de Alzheimer pueden servir de ejemplo ya que estas se presentan con mayor frecuencia a medida que las poblaciones envejecen. Así mismo algunos cambios histológicos como las placas neuríticas cerebrales sirven para ilustrar esta dicotomía normalidad-patología: este cambio histopatológico es uno de los hallazgos más importantes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, sin embargo también pueden verse con alguna frecuencia en ancianos con estado mental normal¹⁸.

Estudios longitudinales sobre la función renal encontraron tres tipos de envejecimiento en esta estructura; después de 23 años de seguimiento, un grupo de

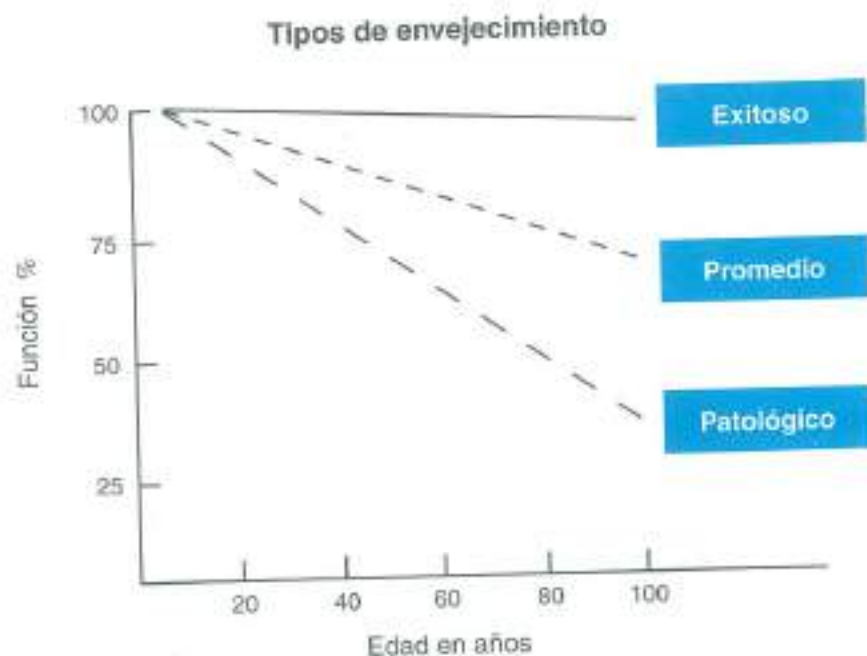


Figura 1.5. Se han descrito tres tipos de envejecimiento: El envejecimiento exitoso donde no se demuestra deterioro de la función de un órgano o su declinación es mínima; el envejecimiento promedio donde hay una pequeña pérdida que no llevará a problemas clínicos manifiestos; y el envejecimiento patológico en el cual la pérdida de la función del órgano es marcada y se expresa como patología.

individuos estudiados no demostró prácticamente ningún deterioro de la tasa de filtración glomerular, un segundo grupo tuvo una pérdida calculada de 0,8 ml/min por año y el tercer grupo presentó una marcada pérdida de la función renal con presencia de enfermedad renal¹⁴. De acuerdo a este y otros estudios quizás sea más exacto hablar de tres tipos de envejecimiento, el envejecimiento exitoso donde no se demuestra deterioro de la función de un órgano, el envejecimiento promedio donde hay una pequeña pérdida que no llevará a problemas clínicos manifiestos y el envejecimiento patológico en el cual la pérdida de la función del órgano se expresa como patología (figura 1.5).

Resumiendo entonces queda claro que el envejecimiento es un proceso de toda la vida, que en lo referente al ser humano afecta a todos los individuos,

es progresivo, intrínseco e irreversible. Aunque afecta a todas las personas todos envejecemos a un ritmo diferente y como si fuera poco dentro de un mismo individuo sus diferentes órganos muestran velocidades de envejecimiento disímiles; de allí la propuesta de algunos expertos de que no se debe hablar del proceso del envejecimiento como si este fuera único sino más bien de procesos de envejecimiento.

El envejecimiento intrínseco es la declinación o deterioro de la estructura física y función biológica que ocurre con el paso de los años pero que es independiente de algún proceso morboso o de eventos externos lesivos. Ejemplos serían el encanecimiento del cabello, la pérdida de la elasticidad de la piel, la presbicia, la pérdida de masa ósea y muscular en cierto grado entre muchos otros¹⁶.

Bibliografía

1. Flatt T, Schmidt P. Integrating evolutionary and molecular genetics of aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 951-962.
2. López JH. Fisiología del envejecimiento Impreandes Presencia Editorial. Bogotá 1998.
3. Hayflick L. How and why we age. Ballantine Books New York 1994.
4. Finch CE. Update on Slow Aging and Negligible Senescence – A Mini-Review. *Gerontology* 2009; 55:307-313.
5. Hodes R, McCormick A, Pruzan M. Longevity assurance genes: How do they influence aging and life span. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 988: 44-48.
6. Katewa SD, Kapahi P. Dietary restriction and aging. 2009. *Aging Cell* 2010 9; 105-112.
7. Le Bourg E. Hormesis, aging and longevity *Biochim Biophys Acta.* 2009 ;1790:1030-9.
8. Shock NW. Normal Human Aging. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. NIH Publications 84-2450. 1998.

9. Stanziano DC, Whitehurst M, Graham P, Roos BA. A Review of Selected Longitudinal Studies on Aging: Past Findings and Future Directions. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: S292-S297.
10. Tappen RM, Ouslander JG. State-of-the-Art in Longitudinal Studies on Aging: An Overview of the Supplement. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:S283-S286.
11. Masoro EJ. Physiology of aging. In Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K. eds. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Saunders Elsevier. 7th edition 2010.
12. Troncale JA. The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. *Postgrad Med*. 1996; 99:111-4.
13. Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 450-4.
14. Lindeman R. Renal and Urinary Tract Function. Masoro E.(ed) *Handbook of Physiology*. Oxford University Press. 1995.
15. Fontana L. Modulating human aging and age-associated diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1133-1138.

Teorías evolutivas

2

Agustín Lugo Radillo

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un fenómeno común para la casi totalidad de los organismos. Aparentemente la hydra es el único organismo hasta la fecha en el que no se ha detectado dicho proceso debido a que la totalidad de sus células se renuevan rápidamente y conservan un estado embrionario, con capacidad de diferenciarse en muchos tejidos con suma facilidad conforme migran a través del cuerpo del animal en su proceso normal de recambio. Hasta hace poco se creía que la totalidad de las bacterias eran de igual manera, inmortales. Sin embargo, se ha comprobado que algunas de ellas, como *E. coli*, también envejecen. Una de sus mitades siempre conserva un polo reminiscente de la división anterior y es la que finalmente envejece, la otra mitad cuyo polo es renovado, se mantiene en un estado de división constante. Existen muchos otros organismos en donde es difícil establecer el inicio de la senescencia, sin embargo es posible que sean organismos con una potencial longevidad extrema para nuestros estándares humanos y los ejemplares estudiados aún se encuentran en un periodo juvenil.

En el sentido más general, el grueso de las especies envejecen. Este es un pro-

ceso común, visto como un paso normal en la historia de vida que en ausencia de amenazas externas a la integridad física, precede habitualmente a la muerte. Las interrogantes constantes a través de la historia del hombre, en especial la historia moderna, han sido el conocer el propósito de este proceso y su naturaleza mecánica, primero a nivel sistémico y finalmente a nivel molecular.

LA EVOLUCIÓN DEL ENVEJECIMIENTO

La razón del envejecimiento se ha tratado de explicar desde el punto de vista evolutivo con las herramientas filosóficas y científicas que han surgido a través del tiempo. En la actualidad, la ciencia ha esculpido esas ideas, las ha discutido y finalmente se han constituido en teorías evolutivas del envejecimiento. Cada teoría ha surgido en determinado momento y algunas han sido derribadas conforme nueva evidencia o conocimiento es generado mientras que la popularidad de otras en el terreno científico ha aumentado y por lo tanto su aceptación en la comunidad científica, en especial la gerontológica¹⁻⁷.

Las teorías evolutivas del envejecimiento pertenecen a dos grupos:

- Envejecimiento no programado.
- Envejecimiento programado.

Envejecimiento no programado

Estas teorías siguen la mecánica darwiniana. Postulan que el envejecimiento es un proceso que se debe a que los genes que hacen eficiente la reparación celular no han sido fuertemente seleccionados debido a que el estado fisiológico del organismo es completamente estable y eficiente antes y durante su etapa reproductiva. Una vez que la reproducción ha cesado, los caracteres que confieren un incremento en tal reparación o longevidad no son elegidos con mayor presión de selección por las subsecuentes generaciones. Por consiguiente, posterior a la reproducción, el daño celular se acumula hasta niveles en donde patologías y disfunciones, producto de la acumulación del daño, comienzan a presentarse. Estas teorías son las más aceptadas por los biogerontólogos.^{1, 8-10}

Envejecimiento programado

En el pasado fueron las teorías más aceptadas. Aún vigentes para algunos enfoques no cubiertos por las teorías de envejecimiento pasivo o no programado. Proponen que organismos como el salmón del Pacífico y otras especies semelparas son ejemplo evidente de un mecanismo programado de senescencia. Tal ejemplo ha sido refutado por el hecho de que salmones a los cuales se les han extraído las gónadas no se reproducen y no sucumben posterior al período re-

productivo en el que los otros salmones que si lo hacen, mueren; por lo que se ha determinado que dicha muerte se debe a un cambio hormonal post-reproductivo más que a una programación genética. Sin embargo, el cambio hormonal y la posterior muerte en todos los salmones del Pacífico puede aún deberse a un evento programado por accidente de la naturaleza, es decir, una falta de presión en la selección natural que confiere suficiente reparación al desgaste físico producido posterior a la cópula y desove que se ha traducido en una programación indirecta para morir.

Por otra parte, un hecho que apoya fuertemente a estas teorías es que la mortalidad de los progenitores incrementa la variabilidad genética en cada generación al eliminar las combinaciones genéticas de los padres y preservar las combinaciones de los individuos jóvenes, aumentando la selección natural en cada generación e incrementando las posibilidades de nuevas adaptaciones a un ambiente siempre cambiante y que evoluciona a la par en el caso de los componentes vivos que coexisten en el mismo ecosistema.

El hecho de que la senescencia es un evento homogéneo en apariencia entre los miembros de la misma especie hace suponer que este es un evento programado y por lo tanto un dato que sustenta estas teorías, sin embargo, observaciones cuidadosas han mostrado que a pesar de que en los humanos, por ejemplo, la senescencia sucede más o menos a la misma edad, en algunos otros organismos tal comienzo es heterogéneo y no apegado a un momento biológico temporal. Es decir, no todos envejecen al mismo tiempo.

A pesar de que eventos celulares que implican envejecimiento y muerte de una célula están programados (senescencia y apoptosis), estos se limitan a explicar el evento de una célula y de ninguna manera al organismo completo. Dichos eventos subcelulares ocurren a diario en la totalidad de los individuos y a todas edades, incluyendo la etapa embrionaria. No se traducen en un envejecimiento generalizado sino en una remoción de las unidades inviables. A pesar de ello, algunas de estas teorías los mencionan como componentes probatorios de sus argumentos, sin embargo tales pronunciamientos ya no son válidos en la actualidad.

Otro componente subcelular mencionado es el acortamiento de telómeros, el cual sirve para indicar a una célula el límite de sus divisiones y su destino hacia la muerte para evitar la transferencia de aberraciones en su material genético hacia las nuevas células producto de constantes divisiones y que pudieran resultar en neoplasias. El acortamiento de telómeros, al igual que todos los procesos que se encuentran en la célula son eventos programados, pero no definen al envejecimiento del organismo como un todo, sino como uno de tantos procesos que interactúan para mantenerlo sano. Son componentes de seguridad y reparación, no relojes que conducen a una nueva etapa del ciclo biológico.

Ciertos relojes propuestos no son estructurales como la longitud de los telómeros, sino energéticos, como un rango de gasto metabólico que se traduce en un gasto energético establecido por gramo de peso. Algunos autores argumentan que tal gasto metabólico

por gramo de peso es más o menos uniforme en todos los organismos independientemente de su especie y que la longitud de su tiempo de vida está determinado por tal marcador, otros autores inclusive toman en consideración el número de latidos cardiacos como una especie de reloj de vida. Sin embargo, tales teorías, a pesar de ser interesantes no cuentan aún con suficiente evidencia científica como respaldo⁸⁻¹¹.

TEORÍAS EVOLUTIVAS MÁS ACEPTADAS

Las teorías evolutivas de envejecimiento no programado son las más aceptadas por la comunidad gerontológica en la actualidad. Estas proponen el envejecimiento como el resultado de causas multifactoriales. Las más populares por su solidez científica son: teoría del incremento en la mortalidad extrínseca, teoría del soma desechable y teoría de pleiotropía antagonista.

TEORÍA DEL INCREMENTO EN LA MORTALIDAD EXTRÍNSECA

La mortalidad extrínseca es aquella que se debe a factores externos al individuo y presentes en el medio en el cual el organismo vive, estos factores son el frío, escasez de alimento, predadores, accidentes e infecciones. Dichos factores son independientes al organismo e influyen directamente en su integridad física. Cuando existen variaciones en estos factores también varía la mortalidad extrínseca. Si esta aumenta, la posibilidad de heredar genes que incrementen la mortalidad disminuye debido al he-

cho de que la presión sobre la selección natural para estos genes disminuye ya que los animales mueren muy jóvenes y después de los primeros ciclos reproductivos. Sólo un pequeño porcentaje de individuos sobrevive y alcanza la longevidad máxima, por lo que se incrementan las posibilidades de heredar mutaciones nocivas para la especie al disminuir la variabilidad genética del grupo. Si la mortalidad extrínseca disminuye la presión evolutiva para heredar estos genes longevos se incrementan y por ende las posibilidades de incrementar la longevidad de la especie. La reducción en la mortalidad extrínseca puede deberse también a adaptaciones producidas por mutaciones benéficas que incrementan las posibilidades de supervivencia ante el medio externo hostil y por las modificaciones artificiales al medio externo producidas por los humanos, lo cual incrementa el porcentaje de individuos que alcanza la edad reproductiva. Dicho aumento en la cantidad de individuos que procrean también significa un aumento en la variabilidad genética y por lo tanto un incremento en las posibilidades de adquirir genes longevos (figura 2.1).

La teoría propone también que un incremento en la mortalidad extrínseca genera un incremento en la mortalidad interna y un desarrollo acelerado. Las nuevas generaciones de moscas de la fruta (*D. melanogaster*) muestran un menor tamaño, una eclosión del huevo más temprano y un desarrollo más rápido cuando la mortalidad extrínseca es manipulada artificialmente. Otro organismo que se menciona como un ejemplo de esta teoría es el murciélago. Los murciélagos tienen una mayor longevidad cuando son comparados en peso, con el resto de los mamíferos. Se propone que la disminución de la mortalidad extrínseca en estos animales es debida a tres características: primero el vuelo, el cual les permite escapar de predadores y no estar expuesto constantemente a los predadores terrestres que acechan al resto de mamíferos, en segundo lugar la hibernación de algunas especies, la cual les confiere protección en condiciones climáticas extremas y ausencia de períodos de escasez alimentaria y finalmente el colgarse en cuevas los protege de predadores que pudieran comerlos si durmieran al nivel del suelo o en los árboles.



Figura 2.1. Mortalidad extrínseca.

Las aves, las cuales tienen una longevidad mayor comparadas con mamíferos del mismo peso, son otro ejemplo en esta teoría al reducir su mortalidad extrínseca por el vuelo y la migración lo cual les permite huir eficientemente de predadores y disminuir la hambruna al poder buscar el alimento en radios mayores.^{8, 19-16}

TEORÍA DEL SOMA DESECHABLE

Una vez concluido su periodo reproductivo, la viabilidad del organismo es muy costosa energéticamente desde el punto de vista individual e incrementa la competencia por recursos desde el ámbito de grupo. Cuando la reproducción ha cesado, el individuo ha cumplido su objetivo de continuar la supervivencia de la especie. La mortalidad intrínseca se encuentra aumentada ya que todos los recursos se destinan al buen éxito del periodo reproductivo y no se han seleccionado genes que incrementen la longevidad del organismo una vez terminado esta etapa biológica. La cantidad de individuos que alcanzan a vivir su longevidad máxima no logran heredar características genéticas que incrementen la esperanza de vida de la especie.

Con respecto a porque ciertos animales como los murciélagos viven más que el resto de los mamíferos para su masa corporal, esta teoría explica que al disminuir la mortalidad extrínseca los organismos tienen que destinar menores recursos a los mecanismos de supervivencia y pueden posponer o alargar sus periodos reproductivos y de desarrollo. Además, al extender-

se dichos periodos reproductivos y de desarrollo, estos requieren un menor consumo energético inmediato y la energía excedente puede desviarse a los mecanismos de autoreparación. Sin embargo, la mortalidad extrínseca no es eliminada completamente y también estos tienen un límite de vida que se presenta cuando su período reproductivo cesa. De igual manera, el período de hibernación de los murciélagos es también utilizado por esta teoría para ejemplificar que, debido a que durante este período el consumo energético es mínimo, el animal puede conservar recursos y destinarlos al periodo reproductivo subsecuente, disminuyendo el desgaste neto de energía al contribuir con este almacenamiento previo. Esta relación del desgaste y longevidad puede verse en los mamíferos y las aves, en donde, aquellas especies con periodos reproductivos tempranos tienen una longevidad menor. De igual manera, la disminución del gasto energético en las aves, producido por su capacidad de vuelo y por lo tanto de una disminución en su mortalidad extrínseca, se traduce en una mayor longevidad, resistencia y senescencia en comparación con mamíferos del mismo peso. Así mismo, cuando la fertilidad es abolida en los organismos estos tienden a incrementar su longevidad y lo contrario sucede cuando la fertilidad se incrementa (figura 2.2).

En los primates, la mayor masa cerebral de la especie se relaciona con una mayor longevidad. Esto se explicaría debido a que una mayor inteligencia generada por un cerebro más complejo incrementa las posibilidades de supervivencia del organismo y provee a los

ue un
inseca
alidad
o. Las
de la
an un
huevo
más rá-
seca es
) orga-
ejem-
go. Los
longe-
a peso,
propo-
calidad
debida
vuelo,
edado-
mente
cechan
ndo lu-
especies,
en con-
ausen-
entaria
vas los
eran co-
suelo o

logevos

UU



Figura 2.2. Soma desechable.

individuos de opciones energéticamente menos costosas para realizar las tareas diarias como la búsqueda y obtención de alimento y la protección y escape contra predadores, lo cual genera un menor desgaste físico y disminuye el gasto destinado a su reparación, disminuye la mortalidad extrínseca y permite la reproducción a edades más avanzadas con una mayor oportunidad para que mutaciones que proveen mayor longevidad puedan heredarse ^{1, 3, 8, 12, 14-17}.

TEORÍA DE PLEIOTROPÍA ANTAGÓNICA

Propone que algunos compuestos y moléculas que funcionan normalmente en un organismo y que contribuyen a mantener y regular un organismo en su desarrollo y período reproductivo, es decir, generando un efecto benéfico, son deletéreas en etapas posteriores de la vida. Este fenómeno es llamado pleiotropismo antagónico. Un gen o molécula es pleiotrópica, cuando su acción produce dos o más efectos distintos y no relacionados entre sí. El pleiotropismo es antagónico cuando uno de estos efectos es dañino para el organismo. La

teoría explica que los genes correspondientes no se han eliminado o modificado para evitar tales efectos debido a que generalmente dichos efectos se generan posteriormente al período reproductivo y por lo tanto la presión de selección natural es prácticamente nula para ello. Un ejemplo de molécula pleiotrópica es la testosterona en el humano. Previo a la vida reproductiva, esta hormona es esencial para generar la madurez sexual en los machos, posterior a ella, esta incrementa el riesgo de carcinoma de próstata ^{1, 18-21} (figura 2.3).

Interacción entre las diversas teorías del envejecimiento

Las teorías de envejecimiento programado y no programado no son siempre mutuamente excluyentes. En la gerontología algunos fenómenos biológicos no sustentados fuertemente por una teoría evolutiva, tienden a explicarse con otra de las mencionadas previamente. Mucho más general es la interacción entre las distintas teorías de envejecimiento no programado. Los procesos que regulan la longevidad de un organismo aún no se han esclare-



Figura 2.3. Pleiotropía antagónica.

cido en su totalidad y el campo de investigación científica posible es enorme y en distintos niveles y estrategias de estudio. Los datos estadísticos que surgen a diario, refutan o fortalecen determinados postulados científicos que pretenden explicar el fenómeno y los cuales se perfeccionan de manera dinámica. La historia nos muestra que la búsqueda al interrogante de por qué y cómo envejecemos es muy antigua, quizás tan antigua como la existencia de la especie humana. El fin y la conclusión a tal búsqueda parece aún bastante ale-

jada, sin embargo, las prácticamente nuevas tecnologías de análisis molecular y genético parecen acortar o por lo menos agilizar la búsqueda. Mientras tanto, es importante precisar que a pesar de la complejidad y del análisis robusto que cada teoría tiene, ninguna ha podido explicar a cabalidad el fenómeno ni generalizarlo a todas las especies. Lo único que es completamente cierto es que una de ellas, sino todas, serán eventualmente inmortales, metafóricamente hablando; y nosotros, literalmente, envejeceremos.

Bibliografía

1. Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):233-8.
2. Martínez DE. Mortality patterns suggest lack of senescence in hydra. *Exp Gerontol*. 1998 May;33(3):217-25.
3. Wang P, Robert L, Pelletier J, et al. Robust growth of *Escherichia coli*. *Curr Biol*. 2010 Jun 22;20(12):1099-103.
4. Stewart EJ, Madden R, Paul G, Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS Biol*. 2005 Feb;3(2):e45.
5. Lindner AB, Madden R, Demarez A, Stewart EJ, Taddei F. Asymmetric segregation of protein aggregates is associated with cellular aging and rejuvenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 26;105(8):3076-81.

6. Hughes KA, Reynolds RM. Evolutionary and mechanistic theories of aging. *Annu Rev Entomol.* 2005;50:421-45.
7. Weinert BT, Timiras PS. Invited review: Theories of aging. *J Appl Physiol.* 2003 Oct;95(4):1706-16.
8. Kirkwood TB. Understanding ageing from an evolutionary perspective. *J Intern Med.* 2008 Feb;263(2):117-27.
9. Bengtson VL, Silverstein, M., Putney, N.M., and Gans, D. *Handbook of Theories of Aging*; Springer Publishing Company, LLC; 2009.
10. Guarente LP, Partridge, L. and Wallace, D.C. *Molecular Biology of Aging*. 1st ed: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008.
11. Prinzinger R. Programmed ageing: the theory of maximal metabolic scope. How does the biological clock tick? *EMBO Rep.* 2005 Jul;6 Spec No:S14-9.
12. Munshi-South J, Wilkinson GS. Bats and birds: Exceptional longevity despite high metabolic rates. *Ageing Res Rev.* 2010 Jan;9(1):12-9.
13. Stearns SC, Ackermann M, Doebeli M, Kaiser M. Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Mar 28;97(7):3309-13.
14. Peron G, Gimenez O, Charmantier A, Gaillard JM, Crochet PA. Age at the onset of senescence in birds and mammals is predicted by early-life performance. *Proc Biol Sci.* 2010 Sep 22;277(1695):2849-56.
15. Jones OR, Gaillard JM, Tuljapurkar S, et al. Senescence rates are determined by ranking on the fast-slow life-history continuum. *Ecol Lett.* 2008 Jul;11(7):664-73.
16. Judge DS, Carey JR. Postreproductive life predicted by primate patterns. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Apr;55(4):B201-9.
17. Allman J, McLaughlin T, Hakeem A. Brain weight and life-span in primate species. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 1;90(1):118-22.
18. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Evolutionary theories of aging and longevity. *Scientific WorldJournal.* 2002 Feb 7;2:339-56.
19. Bartke A. Growth hormone, insulin and aging: the benefits of endocrine defects. *Exp Gerontol.* 2011 Feb-Mar;46(2-3):108-11.
20. Rollo CD. Growth negatively impacts the life span of mammals. *Evol Dev.* 2002 Jan-Feb;4(1):55-61.
21. Narasimhan SD, Yen K, Tissenbaum HA. Converging pathways in lifespan regulation. *Curr Biol.* 2009 Aug 11;19(15):R657-66.

Biología del envejecimiento

3

Shaday Michán

INTRODUCCIÓN

La biología del envejecimiento o biogerontología es una rama de la gerontología que se enfoca al estudio de los mecanismos biológicos que regulan el envejecimiento. Antes de que los biólogos moleculares interesados en entender los mecanismos reguladores de los procesos celulares despertaran su curiosidad por estudiar el envejecimiento, a finales del siglo XIX se describió éste fenómeno con base en diversos conceptos evolutivos. El destacado biólogo alemán August Weismann formuló en 1889 la primera teoría evolucionista sobre el envejecimiento de los seres vivos conocida como "La teoría de la muerte programada", la cual establecía la existencia de un mecanismo específico que dictaba la muerte de los organismos viejos¹. Posteriormente, Weismann abandonó esta idea y varias pruebas científicas demostraron su falta de fundamento. No obstante, sus especulaciones teóricas lo llevaron a proponer que el mecanismo biológico determinante de la muerte de los organismos viejos era la existencia de un número limitado de divisiones celulares, fenómeno que

más tarde fue demostrado experimentalmente en células en cultivo por H. Earle Swim (1959) y Leonard Hayflick (1965), y que actualmente se conoce como el límite de Hayflick^{2,3}.

Diversas teorías de envejecimiento basadas en conceptos evolutivos han sido descritas⁴; por ejemplo, "La teoría de la acumulación de mutaciones" de Peter Medawar (1952) propone que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de mutaciones adversas que por manifestarse en edades tardías, posteriores a la etapa reproductiva, son relativamente neutrales al proceso de la selección natural.⁴ "La teoría de la pleiotropía antagónica" de George Williams (1957) postula que el envejecimiento es el resultado del efecto de varios genes pleiotrópicos que afectan funciones múltiples y los cuales resultan benéficos durante el desarrollo de los organismos pero tienen un efecto antagónico, deletéreo, en la etapa adulta⁵. "La teoría del soma desechable" de Tom Kirkwood and Robin Holliday (1977) argumenta que el soma

o conjunto de células, órganos y tejidos de un organismo se mantienen funcionalmente eficientes hasta garantizar la reproducción de los seres vivos y una vez que ésta se logra, el soma comienza su detrimento hasta desecharse⁶ (véase el capítulo sobre teorías del envejecimiento donde se discuten estas y otras teorías).

Posteriormente, la revolución científica producto del descubrimiento del ADN promovió el desarrollo de la genética molecular y genómica funcional, lo cual impulsó las investigaciones en el campo de la biogerontología enfocadas a entender los mecanismos moleculares reguladores de los cambios que experimentan los seres vivos con el aumento de la edad⁷. En conjunto todos estos hallazgos han dado lugar al desarrollo de nuevas teorías que revisaremos más adelante y demostrado que el envejecimiento, similar a muchos otros procesos inherentes de los seres vivos, es regulado por los mecanismos moleculares clásicos que mantienen la expresión génica y modulan la actividad de las proteínas y las vías de señalización celular. El envejecimiento en los seres vivos ocurre virtualmente en todos los niveles de complejidad: desde las moléculas hasta los tejidos y los sistemas formados por órganos. Sin embargo, es importante hacer notar que mientras el envejecimiento cronológico o acumulación de la edad es una variable inevitable que en gran medida determina el envejecimiento biológico, estos no mantienen una estricta correlación⁸.

El envejecimiento biológico es un fenómeno multifactorial dependiente del tiempo que conlleva al detrimento en la

capacidad de las células, tejidos, órganos e individuos de mantener la homeostasis y la plasticidad fenotípica, así como de responder adecuadamente a las diversas necesidades fisiológicas impuestas por diferentes condiciones de estrés. Estos cambios fenotípicos subyacen desde el menor nivel de complejidad, el molecular, en donde las alteraciones de los distintos componentes celulares causan modificaciones epigenéticas, bioquímicas, metabólicas y estructurales que repercuten en los niveles de complejidad superiores. El envejecimiento biológico, al cual nos referiremos a lo largo de este capítulo, se manifiesta en una gran variedad de fenotipos complejos y de forma heterogénea y heterocrónica en los diferentes tipos celulares, tejidos y organismos.

Diversas investigaciones realizadas desde micro-organismos hasta primates han demostrado que el envejecimiento es regulado por intervenciones genéticas como las mutaciones y la sobre-expresión de genes; por señales fisiológicas, quimiosensoras, termosensoras o provenientes del aparato reproductor; por factores intrínsecos como el estrés oxidativo y la erosión de los telómeros; por factores ambientales como la dieta y la temperatura; y por factores farmacológicos como el resveratrol y la rapamicina. El mantenimiento de la integridad en el ADN, la homeostasis en el flujo metabólico, la actividad de reguladores maestros como las sirtuinas, la vía de señalización de la insulina y de la proteína diana de la rapamicina, TOR, han resaltado como algunos de los principales mecanismos que modifican la esperanza de vida y la

aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento⁹⁻¹⁴. A continuación describimos algunos de ellos.

ALTERACIONES MOLECULARES Y SISTEMAS DE ELIMINACIÓN DE DAÑOS EN EL ENVEJECIMIENTO

Los daños moleculares asociados al envejecimiento en el ADN incluyen oxidación de nucleósidos, ruptura doble o sencilla de la hélice, metilación de guaninas, depurinación, depirimidación, desaminación de citosinas y entrecruzamiento de las hebras. Según "La teoría del envejecimiento por daño al ADN", dicho proceso es una consecuencia del deterioro de este ácido nucleico con el paso del tiempo debido a que las alteraciones en dicha molécula no logran ser eliminadas eficientemente por la maquinaria de reparación^{15,16}.

Orgel LE en 1963 propuso "La teoría del error catastrófico", la cual establecía que el envejecimiento era el producto de la acumulación de proteínas alteradas debido al deterioro en el proceso de traducción¹⁷. Sin embargo, posteriormente se demostró que tanto la síntesis de proteínas, igual que su degradación disminuían con el aumento de la edad, de tal forma que el envejecimiento se relaciona con la ineficiencia en la eliminación de proteínas dañadas y la pérdida en la homeostasis de las modificaciones postraduccionales, más que con defectos en la síntesis de las mismas¹⁸. En relación a esto último, más de 25 modificaciones postraduccionales reversibles como la fosforilación, acetilación, sumoilación, ubiquitinación, y ADP-ribosilación; o irreversibles como la carbonilación y glicación, regulan la actividad, localización, estabilidad y degradación de las

proteínas. Éstas, cuando están mutadas, dañadas o mal plegadas son hidrolizadas por el proteosoma que se encuentra tanto en el núcleo como en el citoplasma. Alteraciones en las modificaciones postraduccionales, el ensamblaje y la actividad del proteosoma, se han relacionado con un detrimento en las funciones celulares asociadas con el envejecimiento y con diversas patologías frecuentemente manifiestas en edades avanzadas¹⁹. La eliminación del daño celular por autofagia, proceso de degradación de organelos, proteínas y otros componentes celulares por medio de los lisosomas, también desempeña un papel crítico en las enfermedades asociadas al envejecimiento y es un común denominador en varias manipulaciones que promueven un aumento en la longevidad^{20,21}. En los lípidos, los principales daños son la peroxidación por radicales libres y la glicación, que de forma similar a las proteínas, consiste en la adición de glucosa, la cual a su vez puede promover la oxidación lipídica. Alteraciones en la composición, estructura y función de los componentes celulares membranosos son frecuentemente relacionados con la senescencia celular y el envejecimiento²².

EPIGENÉTICA Y ENVEJECIMIENTO

Los cambios en la expresión génica se han asociado con el envejecimiento y en este contexto la regulación epigenética desempeña una función clave. A diferencia de las alteraciones genéticas irreversibles en donde se producen cambios en la secuencia del ADN como es el caso de los polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con la longevidad en humanos, o mutaciones en los genes que codifican para la

helicasa de ADN (WRN) o la laminina A y que producen síndromes dramáticos de envejecimiento prematuro como el de Werner o el de Hutchinson-Gilford²⁵; los cambios epigenéticos modifican la arquitectura de la cromatina y la expresión génica pero no afectan la secuencia del genoma. La regulación epigenética se lleva a cabo a través de procesos reversibles como metilaciones en el ADN o modificaciones postraduccionales de las histonas como la acetilación, ubiquitinación, sumoilación, metilación y fosforilación, las cuales regulan el empaquetamiento o relajación del ADN a partir de las unidades básicas de la cromatina, los nucleosomas, para permitir o bloquear el acceso de la maquinaria transcripcional a los genes diana²⁴.

Los cambios en la expresión génica producidos por modificaciones epigenéticas han logrado explicar cómo células u organismos con genomas idénticos manifiestan diversos fenotipos y responden diferencialmente a las señales extrínsecas provenientes del medio ambiente o intrínsecas generadas dentro del mismo ser vivo²⁶. A éste fenómeno se le conoce como plasticidad fenotípica y cambios en el epigenoma durante el envejecimiento se asocian con la disminución en la capacidad normal de respuesta plástica de los organismos. La epigenética también explica la heterocronía con la que envejecen los órganos, aparatos y sistemas de un individuo, manifestando tanto síntomas como ritmos de envejecimiento diferentes con el paso del tiempo. Por ejemplo, estudios han demostrado que pares de gemelos homocigos jóvenes presentan niveles

similares de metilación de citocinas y acetilación de las histonas 3 y 4, mientras que notorias diferencias en estas marcas epigenéticas se hacen evidentes con el aumento de la edad y cuando individuos con genomas idénticos han vivido poco tiempo juntos y en ambientes divergentes²⁶. En concordancia con lo anterior, durante el envejecimiento se han reportado cambios notables en los patrones de expresión génica como resultado de los rearrreglos de la cromatina inducidos por modificaciones epigenéticas^{27,28}.

LA RESTRICCIÓN CALÓRICA Y EL ENVEJECIMIENTO

A principios del siglo XX, Moreschi y Rous publicaron las primeras observaciones sobre el efecto de la reducción del consumo de calorías o restricción calórica (RC) en el desarrollo de tumores espontáneos y transplantados. Años después Clive M. McCay en 1935 reportó en un experimento en ratas que la disminución en el consumo de calorías en una dieta balanceada aumentaba por arriba del 30% su esperanza de vida.²⁹ Posteriormente, experimentos adicionales demostraron que la RC incrementaba la longevidad desde protozoarios unicelulares hasta diversos vertebrados y disminuía el desarrollo de patologías relacionadas con la edad en modelos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración y deterioro cognitivo³⁰.

El primer estudio de restricción calórica en primates se realizó con monos ardilla y monos rhesus en el Instituto Nacional en Envejecimiento de los Estados Unidos en 1987. El experimento³⁰

realizó en animales jóvenes de 1-2 años de edad y adolescentes. Un segundo estudio lo iniciaron dos años después en la Universidad de Wisconsin-Madison con monos rhesus adultos jóvenes de 8-14 años de edad. En ambos casos los animales se alimentaron *ad libitum* o con 30% menos calorías. Los resultados preliminares de estos dos estudios muestran efectos positivos en varios biomarcadores de envejecimiento en monos relacionados con la RC como por ejemplo, la disminución en la presión sanguínea y los niveles de glucosa e insulina en la sangre y el aumento en la sensibilidad a la glucosa. Además, los monos rhesus sometidos a una dieta baja en calorías presentaron menor incidencia de diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y atrofia cerebral¹¹. Aun cuando estudios en humanos muestran que esta dieta también disminuye el envejecimiento cardiovascular¹², se requiere una batería de estudios adicionales para determinar cuáles son los efectos globales de la RC en el ser humano. Además, aun cuando éste resultara un método eficiente para promover una longevidad saludable, la limitada capacidad de adhesión al bajo consumo de calorías impediría su seguimiento exitoso, por lo que gran número de laboratorios de investigación se están enfocando a estudiar los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos benéficos de esta dieta, así como a identificar compuestos miméticos del estado metabólico y los cambios funcionales producidos por la RC.

A la fecha se han descrito algunos genes, vías de señalización moleculares y compuestos reguladores del envejecimiento que parecen mediar o mimetizar los efectos fisiológicos de la RC. Por

ejemplo, la mutación en el gen *eat-2* de *C. elegans* afecta la función faríngea provocando la inanición parcial en el gusano y extendiendo su esperanza de vida hasta un 50%, lo cual mimetiza una condición similar a la RC¹³. De manera similar, mutaciones en el gen *Indy* (por las iniciales en inglés de "I'm not dead yet" traducido como "Yo no estoy muerto todavía") incrementa la longevidad de moscas adultas machos y hembras un 80-100%, sin afectar su fertilidad ni su actividad física¹⁴ (tabla 3.1). Este incremento en la longevidad se asocia con una disminución en los niveles del transportador de dicarboxilato de sodio codificado por *Indy*, lo cual limita el intercambio de metabolitos intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos y genera un estado metabólico similar a la RC. Además, la ablación del mismo tipo de transportadores en el gusano, también aumenta su esperanza de vida¹⁵.

Las sirtuinas y sus pequeñas moléculas activadoras

Las sirtuinas son una familia de genes conservados evolutivamente que codifican para proteínas con un dominio catalítico de desacetilasa y también median los efectos de la restricción calórica. Estos genes se relacionaron con la longevidad a partir del descubrimiento de *SIR2*, el primer miembro de esta familia descubierto en *Saccharomyces cerevisiae*, donde se demostró que su deficiencia disminuía 50% la esperanza de vida de esta levadura y su sobreexpresión la aumentaba más del 30%¹⁶. Debido a esto, las sirtuinas forman parte de los denominados genes de longevidad o genrontogenes, caracteri-

Tabla 3.1
GERONTOGENES DE DIVERSOS ORGANISMOS MODELOS

Función	Organismo	Gen	Alteración genética que incrementa la longevidad
Vía de señalización de insulina	<i>C. elegans</i> (gusano nematodo)	age-1 daf-2	Mutación
	<i>D. melanogaster</i> (mosca de la fruta)	InR Chico	
	<i>M. musculus</i> (ratón)	Prop-1 Pit-1 Ghr/bp igf1r FIRKO	
Resistencia a estrés	<i>C. elegans</i> (gusano nematodo)	hsp-70 hsp-16 hif-1 hsf-1 OLD-1 daf16	sobre-expresión
	<i>D. melanogaster</i> (mosca de la fruta)	hsp70 sod1	
	<i>M. musculus</i> (ratón)	p66sh	mutación
Miméticos de restricción calórica	<i>C. elegans</i> (gusano nematodo)	eat-2	mutación
	<i>D. melanogaster</i> (mosca de la fruta)	Indy	mutación
Transporte de electrones en la (gusano nematodo)	<i>C. elegans</i> mitocondria	isp-1 clk-1	mutación
Estabilidad genómica	<i>S. cerevisiae</i> (levadura para pan)	Sir2	sobre-expresión

zados por producir un cambio mayor al 20% en la esperanza de vida de organismos modelo ³⁷ (tabla 3.1). Varios homólogos y ortólogos de *SIR2* están presentes en casi todos los seres vivos y se han dividido filogenéticamente en cinco clases ³⁸. En los eucariontes se encuentran distribuidas las *clases* I-IV, mientras que los procariontes tienen representantes de las *clases* II y III, y

finalmente, la *clase* V está constituida por sirtuinas de algunas bacterias y arqueas ³⁸. En mamíferos se han encontrado siete sirtuinas (*SIRT1-7*) con diferentes localizaciones subcelulares y funciones ⁴⁰ (tabla 3.2). Por ejemplo, el ratón nulo de *SIRT6* muestra síntomas de envejecimiento prematuro ⁴¹. Además, polimorfismos en los genes *SIRT1* y *SIRT3* se han asociado a humanos

Tabla 3.2
LAS SIRTUINAS HUMANAS Y SUS FUNCIONES

Sirtuina	Localización celular	Actividad enzimática	Proteínas diana	Función
SIRT1	Núcleo	Desacetilasa	Tau, receptor retinoico RAR, p53, p73, XPA, FOXO1, FOXO3, FOXO 4, factor inducible por hipoxia (HIF-1 alpha) STAT3, factor de transcripción con homeodominio (NF-1a), activador lipogénico SREBP-1c, PGC-1 alpha, beta-catenina, TSC2 miembro de la vía de mTOR, histonas acetil transferasa TIP60 y P300, endonucleasa apurínica/ apirimidínica (APE1) receptor nuclear del ácido biliar FXR, proteína Tat del virus HIV-1, NFkB, Histona 3.	Reparación de ADN; regula la neurodegeneración, aprendizaje y memoria, hipertrofia cardíaca, metabolismo de glucosa y lípidos, secreción de insulina, respuesta inflamatoria y tumorigénesis; media efectos de la restricción calórica, respuesta celular a hipoxia.
SIRT2	Citoplasma	Desacetilasa	Tubulina, p65, FOXO1, FOXO3a, Histona 4, HOXA10, 14-3-3 beta-gamma	Regula el ciclo celular, la diferenciación de adipocitos y oligodendroglía, la tolerancia al estrés, la neurodegeneración y responde a la restricción calórica.
SIRT3	Mitocondria	Desacetilasa	Ciclofilina D, malato deshidrogenasa, proteína mitocondrial ribosomal (MRPL 10), superóxido dismutasa manganeso (SOD2), S-hidroxil-3-metilglutaril CoA sintasa (HMGCS2) isocitrato deshidrogenasa; (Idh2) acil coenzyme A deshidrogenasa de cadena larga (LCAD), Ku70	Producción de cetonas; regula estrés oxidativo, tumorigénesis, hipertrofia cardíaca, ciclo de ácidos grasos y urea; media efectos de la restricción calórica.
SIRT4	Mitocondria	ADP-ribosil transferasa	Glutamato deshidrogenasa (GDH), enzima degradadora de insulina (IDE), proteína acarreadora de ADP/ATP (ANT2 y ANT3).	Regula la oxidación de ácidos grasos y secreción de insulina.
SIRT5	Mitocondria	Desacetilasa	Carbamoyl fosfato sintetasa 1 (CPS1)	Participa en el ciclo de la urea.
SIRT6	Núcleo	Desacetilasa y ADP-ribosil transferasa	Proteína de eliminación de las rupturas de doble cadena (CtIP) o Histone 3.	Reparación de ADN; regula homeostasis de glucosa, la cromatina, los telómeros y la estabilidad genómica.
SIRT7	Nucleólo	Desacetilasa	p53 y regula la actividad de la RNA polimerasa (Pol 1)	Previene cardiomiopatía inflamatoria y regula la apoptosis.

longevos saludables⁴²⁻⁴⁴, y variaciones de un nucleótido en el promotor de SIRT5 se han relacionado con la desregulación de genes humanos que intervienen en la enfermedad de Parkinson⁴⁵.

Debido al potencial benéfico de la actividad de las sirtuinas para la prevención o tratamiento de patologías características del envejecimiento, se están buscando moléculas inductoras de la actividad de estas desacetilasas, denominadas STACs (por las siglas en inglés de SirTuins ACTivators). Una de estas moléculas es el polifenol derivado de plantas, resveratrol, que ha demostrado incrementar un 70% la esperanza de vida de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*⁴⁶. Estudios adicionales en ratones alimentados con una dieta alta en grasa probaron que este compuesto produce cambios asociados con un incremento en la longevidad como son el aumento en la sensibilidad a la insulina, en el número de mitocondrias, en los reguladores maestros del metabolismo energético como la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y en la actividad del coactivador 1 alfa del receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales (PGC-1 alpha); la reducción de los niveles del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1); y mejoramiento en la función locomotora. Además, 144 de 153 vías celulares alteradas por una dieta alta en grasa fueron revertidas por el tratamiento con resveratrol, el cual a su vez mimetizó el efecto de la restricción calórica a nivel transcripcional⁴⁷⁻⁴⁹.

La rapamicina y su diana TOR

La rapamicina es un fármaco derivado

de bacterias, fue identificada a finales de 1970 como un potente agente antifúngico e inmunosupresor, posteriormente se le consideró con un potencial clínico para el tratamiento en el trasplante de órganos, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares. La proteína diana de la rapamicina, TOR (de las iniciales en inglés de Target Of Rapamicin), fue descrita por primera vez en un análisis de detección de mutaciones de levadura que revertían el efecto inhibitorio de la rapamicina en el crecimiento. Las proteínas TOR, altamente conservadas desde la levadura hasta los mamíferos, son polipéptidos grandes (280-300 kDa) similares a las PI3 cinasas que acoplan la síntesis de proteínas celulares con la disponibilidad de nutrientes⁵⁰.

En un tamizado genético extenso donde se analizaron 4,900 levaduras mutantes con el objetivo de identificar genes individuales reguladores de la longevidad, se encontró que proteínas de la vía de señalización de TOR modificaban la esperanza de vida. La inhibición de TOR aumentó la longevidad replicativa y cronológica de las células de levadura en división y no división, respectivamente^{61,62} y la deficiencia de éste en el gusano duplicó su esperanza de vida natural⁶³. En mamíferos, TOR es esencial para el desarrollo y en la edad adulta regula el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con éste proceso como el cáncer y la neurodegeneración. Los ratones suplementados con rapamicina vía oral tienen una esperanza de vida más larga que los controles y aquellos que carecen de la proteína ribosomal S6 cinasa 1 (S6K1), un componente importante de la vía de señalización de TOR en ma-

miferos (mTOR), muestran patrones de expresión génica similares a los de la restricción calórica y son más longevos y resistentes a diversas patologías relacionadas con el envejecimiento⁵⁴. Además, la sirtuina de ratón, SIRT1, interactúa con TSC2, un complejo inhibidor que regula negativamente a mTOR⁵⁵. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado medicamentos inmunosupresores o para el tratamiento del cáncer basados en la rapamicina, sin embargo, aún se requieren investigaciones más detalladas para determinar si la inhibición de la vía de TOR podría ser una intervención viable para regular el envejecimiento humano.

LA MITOCONDRIA Y LOS TELÓMEROS UNIFICAN TEORIAS DE ENVEJECIMIENTO

Los telómeros, complejos nucleoproteicos conformados por 2,000 repeticiones de la secuencia 5' TTAGGG 3' en el ser humano, son esenciales para la protección de los extremos del cromosoma y el mantenimiento de la estabilidad de los mismos, y juegan un papel importante en la regulación de la senescencia celular y el envejecimiento⁵⁶.

Por otra parte, la mitocondria es un organelo que desempeña un papel clave en el proceso de envejecimiento, en ella se genera el mayor porcentaje de especies reactivas de oxígeno que incrementan la probabilidad de mutagénesis del ADN mitocondrial y la activación de los poros de la transición de la permeabilidad mitocondrial (mtPTP), efectos que aumentan

con el paso de la edad y conducen a la muerte celular prematura, a la disminución en la celularidad e integridad tisular, y a la insuficiencia en la funcionalidad de los órganos, todos estos síntomas anatómicos y fisiológicos del envejecimiento⁵⁷.

Uno de los retos actuales en la biogerontología es la unificación de las teorías biológicas sobre el envejecimiento con el objetivo de entender de una forma integral y global como interaccionan e interfieren entre sí los diferentes mecanismos celulares que regulan este proceso. Un ejemplo de esto son el acortamiento de los telómeros y la disminución en la eficiencia mitocondrial; si bien ambos sustentan dos de las principales teorías sobre el envejecimiento, "La teoría telomérica del envejecimiento" y "La teoría mitocondrial del envejecimiento", respectivamente, estos mecanismos se habían estado estudiando de forma independiente hasta que descubrimientos recientes describieron un novedoso mecanismo molecular que unifica a ambas teorías.

Por medio de la aplicación de la tecnología transcriptómica, Sahin et al., (2011) descubrieron que tanto las células madre hematopoyéticas (HSC) como el hígado y el corazón de ratones con telómeros cortos debido a que portan una mutación en la telomerasa (TERT^{-/-}), presentaban una notable inhibición en la expresión de los genes que participan en la red reguladora de la función y biogénesis mitocondrial, incluidos los genes maestros PGC-1 alfa y PGC-1 beta (coactivador 1 alfa y beta del receptor gamma activado por proliferadores peroxisomales). Ade-

más, los mismos ratones tenían una disminución en la masa y el contenido de ADN mitocondriales así como en la producción de energía. El acortamiento de telómeros también indujo fisiopatologías clásicas asociadas con el deterioro de la función de PGC-1 como son el detrimento en la biogénesis mitocondrial, cardiomiopatía, gluconeogénesis deficiente y reducción en la capacidad de reconstitución de las HSC, lo cual demuestra que el acortamiento de los telómeros conduce al daño mitocondrial, lo cual a su vez afecta la capacidad regenerativa de células madre. El mecanismo integrador de estos procesos es atribuido al incremento en los niveles y la actividad del factor transcripcional p53, mismo que es inducido a consecuencia de la disfunción telomérica y el cual directamente reprime a los reguladores maestros mitocondriales PGC-1 alfa y PGC-1 beta. En resumen, la vía telómeros-p53-PGC-1 desencadena mitocondriopatías y deficiencias metabólicas, que junto con los mecanismos de control apoptótico y proliferativo también regulados por los telómeros, contribuyen al daño funcional y a la evolución de trastornos relacionados con la edad ⁵⁰.

HALLAZGOS SOBRE LA BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN ORGANISMOS MODELO

Diversos modelos biológicos desde bacterias hasta vertebrados han contribuido en elucidar los enigmas sobre los mecanismos moleculares que regulan el envejecimiento y constituyen el conoci-

miento que actualmente tenemos sobre este proceso. Dentro de éstos resaltan la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el gusano microscópico de tierra *Caenorhabditis elegans* y los ratones *Mus musculus* ⁵⁰.

Durante mucho tiempo se consideró que las bacterias que se reproducen por fisión binaria simétrica como *E. coli* no presentaban envejecimiento replicativo; sin embargo, mediante el seguimiento de los polos de las células en división se demostró que la tasa de crecimiento de las bacterias descendientes o hermanas son diferentes. Las células que heredan el polo viejo presentan disminución en su estado físico (tasa de crecimiento) en comparación con las derivadas del polo nuevo, lo cual demuestra signos de envejecimiento replicativo. Si bien, aún falta por descubrir cuáles son los factores que participan en el envejecimiento replicativo bacteriano y si estos pudieran compartir mecanismos moleculares similares con otros organismos modelos unicelulares o hasta células en organismos más complejos, estos hallazgos representan importantes avances que sirven de fundamento para investigaciones prometedoras posteriores ⁶⁰.

Las investigaciones en el eucarioto unicelular y con división asimétrica, *Saccharomyces cerevisiae*, han demostrado que con el paso del tiempo la célula madre de levadura experimenta un deterioro progresivo, acumula material tóxico como círculos extracromosómicos de ADN ribosomal y agregados de proteínas dañadas, hasta envejecer y finalmente perder su capacidad de gemación. Estudios liderados por el grupo de Thomas Nyström de la Uni-

versidad de Gotteborg, quien describió el envejecimiento replicativo de las bacterias mencionado anteriormente, también demostró que el complejo proteico conocido como el polarisoma, el cual se localiza en el extremo del brote de gemación de la célula madre es el mecanismo de segregación responsable de eliminar el material dañado de la gema y por lo tanto de garantizar la formación de una célula hija rejuvenecida. Además, curiosamente, el producto del gerontogen Sir2, originalmente descubierto en éste organismo, participa en la maquinaria que regula la retención de agregados de proteínas dañadas en la célula madre.⁶¹ Este tipo de estudios pueden ayudar a entender las bases moleculares del envejecimiento celular que experimentan los organismos más complejos.

Los metazoarios han contribuido de manera importante a los estudios de envejecimiento. Por ejemplo, en el gusano *Caenorhabditis elegans* se describieron los primeros gerontogenes como *age-1* y *daf-2*, en donde mutaciones asociadas a estos aumentaron la longevidad del gusano un 60% y 100%, y cuyos productos, la fosoinositido 3 (IP3) cinasa y la única proteína homóloga al receptor de tipo insulina de mamíferos en *C. elegans*, respectivamente, participan en la vía de señalización de insulina/factor de crecimiento de tipo insulina (IIS)⁶²⁻⁶⁴. Además, análisis genéticos de interacción demostraron que la extensión de la longevidad de mutantes *daf-2* depende de la presencia del gen *daf-16*, el cual codifica para un factor de transcripción tipo FOXO regulador de la expresión de genes de resistencia a estrés⁶⁵. Cabe

resaltar que varias intervenciones que incrementan la longevidad, también inducen la resistencia al estrés y que la vía IIS está conservada en la evolución. Las mutaciones en genes de la mosca y el ratón disminuyen esta cascada de señalización e incrementan la longevidad. Además, esta vía también regula el progreso de enfermedades relacionados con el envejecimiento como cáncer, metabolismo, plasticidad sináptica, osteoporosis y degeneración muscular en mamíferos, incluso se ha propuesto que también media los efectos de la restricción calórica en el retardo del envejecimiento.

Los avances en el área de la biología del envejecimiento han promovido el descubrimiento de varios gerontogenes en organismos modelos desde levadura hasta roedores como el gen *methuselah* (*Matusalen*) que extiende la esperanza de vida de la mosca de la fruta en un 35% e incrementa la resistencia del organismo a distintas condiciones de estrés como el ayuno, la temperatura elevada y químicos tóxicos⁶⁶. En la tabla 3.2 se muestra la función de algunos gerontogenes, los organismos en los que se describieron, y la alteración genética asociada con el aumento en la longevidad.

Aunque se conoce poco sobre el envejecimiento del pez cebra, actualmente existen varios mutantes de progeria humana generados por medio de la introducción de análogos químicos de ácidos nucleicos conocidos como morfollinos, los cuales generan el silenciamiento del gen diana. Mutaciones en el gen laminina A, ortólogo del gen causantes del síndrome

de Hutchinson-Gilford en humanos, produce laminopatías, senescencia embrionaria, anomalías craneofaciales, alteraciones en la piel, músculo, cartílago y tejido adiposo.⁶⁷ Los peces cebra también son modelos que se están utilizando para evaluar e identificar compuestos activadores de gerontogenes como las sirtuinas⁶⁸.

Los avances en el campo de la genómica funcional, específicamente en el desarrollo de la genética directa, han permitido la generación de varios modelos genéticos de ratones como mutantes o transgénicos que carecen o sobre-expresan un determinado gen, respectivamente, los cuales han servido para desenmascarar la función que las secuencias de ADN desempeñan en el envejecimiento o las enfermedades asociadas con este proceso como el cáncer y la neurodegeneración. Actualmente es posible sobreexpresar o eliminar un gen de manera espacial, es decir en un tejido específico del ratón; o de forma temporal, en una edad determinada del roedor. Esto se ha logrado por medio de la combinación de diversas tecnologías como la inducción de la Cre o Flp recombinasa para escindir DNA flanqueado por secuencias loxP o FRT, respectivamente. Estos modelos en ratón están permitiendo entender la función de una gran variedad de genes en diversos modelos murinos tanto químicos como genéticos de patologías características de las edades avanzadas. Por ejemplo, en un modelo genético de cáncer de colon en ratón se expresó SIRT1 en el epitelio intestinal y se demostró que este gen, ortólogo del gerontogen Sir2, disminuía la incidencia de adenomas⁶⁹. En otro mo-

delo de la enfermedad de Alzheimer se eliminó o sobreexpresó el mismo gen, específicamente en el cerebro y se encontró que en el primer caso la enfermedad se acentuaba mientras que en el segundo ésta se revertía⁷⁰. También datos nuestros demuestran que la falta de SIRT1 afecta la memoria, capacidad cognitiva y plasticidad sináptica normales de los ratones⁷¹. Las aproximaciones diversas que se pueden aplicar en los diferentes modelos biológicos han aportado descubrimientos importantes sobre los mecanismos biológicos del envejecimiento y demostrado que éstos se encuentran conservados en el curso de la evolución.

Perspectivas

Aun cuando no conocemos en detalle las bases moleculares que rigen todos estos eventos celulares y cómo interactúan entre sí para acelerar o retrasar el envejecimiento, continuos hallazgos en el campo de la biogerontología nos están permitiendo entender poco a poco las piezas y las relaciones que existen entre éstas, las cuales constituyen al intrincado y enigmático rompecabezas molecular que subyace al envejecimiento. Avances importantes en el área de la biogerontología dependen en gran medida del diseño y aplicación de aproximaciones experimentales que conduzcan a la unificación de teorías y mecanismos biológicos de envejecimiento, que hasta ahora en su mayoría han sido explorados de manera independiente. Esto permitirá integrar el conocimiento para responder algunas de las grandes preguntas en el campo de la biogerontología dentro de las cuales resaltan las siguientes:

1. ¿Cómo las modificaciones moleculares y procesos celulares interactúan entre sí y regulan la heterocronía del envejecimiento a varios niveles?
2. ¿Cómo estos mecanismos influyen en el deterioro que experimentan los seres vivos con el paso del tiempo, desde la pérdida en la capacidad funcional y plasticidad fenotípica hasta la homeostasis metabólica?
3. ¿Cómo los mecanismos moleculares determinan la vulnerabilidad que conduce a la fragilidad o robustez con la que los organismos experimentan los cambios asociados con la edad?

Agradecimientos al laboratorio de *cienciometría Información e Informática Psicológica (CIIB)*, Facultad de Ciencias UNAM por la asesoría recibida en el uso de las tecnologías utilizadas para realizar este capítulo.

Bibliografía

1. Rose M, Charlesworth B. A test of evolutionary theories of senescence. *Nature*. 1980; 287(5778): 141-142.
2. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental cell research*. 1965; 37: 614-636.
3. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Evolutionary theories of aging and longevity. *The Scientific World Journal*. 2002; 2: 339-356.
4. Ljubuncic P, Reznick AZ. The evolutionary theories of aging revisited--a mini-review. *Gerontology*. 2009; 55(2): 205-16.
5. Williams GC. Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*. 1957; 11(4): 398-411.
6. Kirkwood TB, Holliday R. The evolution of ageing and longevity. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character*. Royal Society (Great Britain). 1979; 205(1161): 531-546.
7. Michán L, Michán S. El desarrollo de la biogerontología y geriatría de inicios del siglo XX a la actualidad. In: Vol 1. 1st ed. México: Instituto de Geriatria; 2010: 137-146.
8. Collier T. Divergence of biological and chronological aging: Evidence from rodent studies. *Neurobiology of Aging*. 1991; 12(6): 685-693.
9. Michán S. Biogerontología y mecanismos biológicos del envejecimiento. In: Vol 1. 1st ed. México: Instituto de Geriatria, Secretaria de Salud; 2010: 57-66.
10. Longo V. Mutations in signal transduction proteins increase stress resistance and longevity in yeast, nematodes, fruit flies, and mammalian neuronal cells. *Neurobiology of Aging*. 1999; 20(5): 479-486.

11. Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003; 421(6919): 182-187.
12. Barja G. Free radicals and aging. *Trends in Neurosciences*. 2004; 27(10): 595-600.
13. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A Dawn for Evolutionary Medicine. *Annual Review of Genetics*. 2005; 39(1): 359-407.
14. Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2008; 7(21):3344-3354.
15. Sinclair DA, Oberdoerffer P. The ageing epigenome: damaged beyond repair? *Ageing research reviews*. 2009; 8(3): 189-198.
16. Lombard D, Chua K, Mostoslavsky R, et al. DNA Repair, Genome Stability, and Aging. *Cell*. 2005; 120(4): 497-512.
17. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1963; 49: 517-521.
18. Edelman P, Gallant J. On the translational error theory of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1977; 74(8): 3396-3398.
19. Grillari J, Grillari-Voglauer R, Jansen-Dürr P. Post-translational modification of cellular proteins by ubiquitin and ubiquitin-like molecules: role in cellular senescence and aging. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010; 694: 172-196.
20. Cuervo AM, Dine JF. How do intracellular proteolytic systems change with age? *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 1998;3.
21. Madeo F, Tavernarakis N, Kroemer G. Can autophagy promote longevity? *Nature Cell Biology*. 2010; 12(9): 842-846.
22. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochimica et biophysica acta*. 2008; 1777(10): 1249-1262.
23. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003; 423(6937): 293-298.
24. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*. 2007; 447(7143): 433-440.
25. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Pediatric research*. 2007; 61(5 Pt 2).
26. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102(30): 10604-10609.
27. Oberdoerffer P, Michan S, Mcvay M, et al. SIRT1 Redistribution on Chromatin Promotes Genomic Stability but Alters Gene Expression during Aging. *Cell*. 2008; 135(5): 907-918.
28. Lai T, Pan Y, Kao S-YY, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*. 2004; 429(6994): 883-891.

- pan and
5-600.
iseases,
enetics.
7(21):3
Ageing
y, and
vance
tea of
dings
74(8):
of ce-
ence
han-
8;3.
atu-
ity;
10):
la-
93-
re.
ce
e-
se
n
t;
29. McCay C, Crowell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Journal of Nutrition*. 1935; 10(1): 63-79.
 30. Weindruch R. Calorie Restriction and aging. *Scientific American*. 1996;274(1):46-52.
 31. Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R. Caloric Restriction and Aging: Studies in Mice and Monkeys. *Toxicol Pathol*. 2009; 37(1): 47-51.
 32. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science (New York, N.Y.)*. 2010; 328(5976): 321-326.
 33. Lakowski B, Hekimi S. The genetics of caloric restriction in *Caenorhabditis elegans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95(22): 13091-13096.
 34. Wang P-YY, Neretti N, Whitaker R, et al. Long-lived Indy and calorie restriction interact to extend life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106(23): 9262-9267.
 35. Fei Y-JJ, Inoue K, Ganapathy V. Structural and functional characteristics of two sodium-coupled dicarboxylate transporters (ceNaDC1 and ceNaDC2) from *Caenorhabditis elegans* and their relevance to life span. *The Journal of biological chemistry*. 2003; 278(8): 6136-6144.
 36. Kaerberlein M, McVey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *WOS: 000083381700011*. 1999; 13(19).
 37. Johnson T, Cypser J, Castro E de, et al. Gerontogenes mediate health and longevity in nematodes through increasing resistance to environmental toxins and stressors. *Experimental gerontology*. 2000; 35(6-7): 687-694.
 38. Frye R. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000; 273(2): 793-798.
 39. Greiss S, Gartner A. Sirtuin/Sir2 phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation. *Molecules and Cells*. 2009; 28(5): 407-415.
 40. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *The Biochemical journal*. 2007.
 41. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006; 124(2): 315-329.
 42. Halaschek-Wiener J, Amirabbasi-Beik M, Monfared N, et al. Genetic variation in healthy oldest-old. *PloS one*. 2009; 4(8): e6641.
 43. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1-alpha. *Cell*. 2006; 127(6): 1109-1122.
 44. Zhang W-GG, Bai X-JJ, Chen X-MM. SIRT1 variants are associated with aging in a healthy Han Chinese population. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010; 411(21-22): 1679-1683.
 45. Glorioso C, Oh S, Douillard GGG, Sibille E. Brain molecular aging, promotion of neurological disease and modulation by Sirtuin5 longevity gene polymorphism. *Neurobiology of disease*. 2011; 41(2): 279-290.

46. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425(6954):191-196.
47. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117).
48. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*. 2006;127(6).
49. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending lifespan. *Cell metabolism*. 2008; 8(2): 157-168.
50. Abraham RT. Identification of TOR signaling complexes: more TORC for the cell growth engine. *Cell*. 2002; 111(1): 9-12.
51. Kaeberlein M, Powers RW, Steffen KK, et al. Regulation of Yeast Replicative Life Span by TOR and Sch9 in Response to Nutrients. *Science*. 2005; 310(5751): 1193-1196.
52. Powers WW, Kaeberlein M, Caldwell SD, Kennedy BK, Fields S. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes & development*. 2006; 20(2): 174-184.
53. Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, et al. Genetics: Influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature*. 2003; 426(6967): 620-620.
54. Selman C, Tullet JMA, Wieser D, et al. Ribosomal Protein S6 Kinase 1 Signaling Regulates Mammalian Life Span. *Science*. 2009; 326(5949): 140-144.
55. Ghosh HS, McBurney M, Robbins PD. SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin. *PLoS one*. 2010; 5(2): e9199.
56. Figura G von, Hartmann D, Song Z, Lenhard K. Role of telomere dysfunction in aging and its detection by biomarkers. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2009; 87(12): 1165-1171.
57. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2005; 58(4): 495-505.
58. Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011; 470(7334): 359-365.
59. Kim SK. Common aging pathways in worms, flies, mice and humans. *J Exp Biol*. 2007; 210(9): 1607-1612.
60. Nyström T. A bacterial kind of aging. *PLoS genetics*. 2007; 3(12).
61. Liu B, Larsson L, Caballero A, et al. The Polarisome Is Required for Segregation and Retrograde Transport of Protein Aggregates. *Cell*. 2010; 140(2): 257-267.
62. Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mechanisms of ageing and development*. 1983; 22(3-4): 279-86.
63. Friedman D, Johnson T. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics*. 1988; 118(1): 75-86.
64. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993; 366(6454): 461-464.

65. Kwon E-SS, Narasimhan SDD, Yen K, Tissenbaum HA. A new DAF-16 isoform regulates longevity. *Nature*. 2010; 466(7305): 498-502.
66. WARNER H. Longevity genes: from primitive organisms to humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2005; 126(2): 235-242.
67. Koshimizu E, Imamura S, Qi J, et al. Embryonic Senescence and Laminopathies in a Progeroid Zebrafish Model. *PLoS ONE*. 2011; 6(3): e17688+.
68. Pereira TCBC, Rico EPP, Rosemberg DBB, et al. Zebrafish as a model organism to evaluate drugs potentially able to modulate sirtuin expression. *Zebrafish*. 2011; 8(1): 9-16.
69. Firestein R, Blander G, Michan S, et al. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS ONE* 2008; 3(4): e2020.
70. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 Suppresses β -Amyloid Production by Activating the α -Secretase Gene ADAM10. *Cell* 2010; 142(2): 320-332.
71. Michan S, Li Y, Chou MM-H, et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *The Journal of Neuroscience* 2010; 30(29): 9695-9707.

Envejecimiento y enfermedad

4

José Fernando Gómez M.

INTRODUCCIÓN

La relación envejecimiento y enfermedad es como esos matrimonios que se hicieron por conveniencia, con altibajos y discusiones interminables que llevan casi a rupturas eternas o reconciliaciones con lunas de miel indecibles. Hace algunos decenios el envejecimiento se tomaba como sinónimo de enfermedad, "la decrepitud" era la marca por excelencia al envejecer con su carga de enfermedades, "envejecer es una enfermedad incurable" decía Cicerón. Posteriormente se habla de envejecimiento vs. Enfermedad como una dicotomía, insistiendo que "envejecer no es deteriorarse". Más recientemente se dieron puntos de encuentro y se habla de envejecimiento patológico vs envejecimiento no patológico, el concepto manejado incluía que el envejecimiento normal no patológico, era la ausencia de enfermedad y discapacidad, con algunas alteraciones en la función física relacionadas con la edad (aumento de la tensión arterial y en la glicemia) y también en la función cognoscitiva (deterioro modesto de la memoria), fundamentalmente eran determina-

dos genéticamente y no tenían riesgos asociados. Sin embargo, otro nivel de interpretación surge a finales del siglo pasado respecto al envejecimiento exitoso, envejecimiento usual y envejecimiento patológico; se hace así una distinción entre los ancianos que envejecen con enfermedad (envejecimiento patológico) y otros dos grupos de ancianos sin enfermedad: envejecimiento usual (no patológico pero con alto riesgo de enfermar) y envejecimiento exitoso (con bajo riesgo de enfermar y un alto nivel de funcionamiento)¹. Sin embargo, el aumento considerable de riesgos de enfermedad crónica al envejecer, hace que sea más frecuente el denominado "síndrome de envejecimiento usual". Finalmente, al comenzar el siglo XXI, con la fuerza de la medicina anti-envejecimiento como panacea de una fuente de eterna juventud, se ha vuelto al concepto inicial de asumir envejecimiento y enfermedad como la misma situación, pero con la diferencia que ya no se considera incurable, puesto que para ello está la medicina anti-envejecimiento².

Este capítulo pretende poner en perspectiva esa relación, entre envejecimiento y enfermedad y tratar de llegar a conclusiones que permitan establecer líneas de trabajo tanto en investigación, en la atención y prestación de servicios para ancianos, como en la docencia en pregrado y posgrado.

La concepción tradicional del proceso de envejecimiento está cambiando, al tiempo que se diluyen los límites entre el envejecimiento normal y la enfermedad, como resultado de numerosas investigaciones. Actualmente se conoce muchísimo más sobre el envejecimiento, pero éste aumento del conocimiento ha tenido el efecto paradójico de complicar la tarea de diferenciar entre el envejecimiento normal y la enfermedad, de hecho, el profesor G. Evans de la Universidad de Oxford, plantea: "es separar lo indefinido (la enfermedad) de lo indefinible (el envejecimiento normal)"¹.

El envejecimiento normal es un proceso que convierte adultos sanos en ancianos frágiles, con disminución de la reserva en la mayoría de sistemas fisiológicos que lleva a un aumento exponencial de la vulnerabilidad a la mayoría de las enfermedades y a la muerte². A diferencia del envejecimiento normal, la enfermedad se ha definido como un estado en el cual las funciones están alteradas, en comparación con un estado normal de referencia y por lo regular con etiologías definidas, llámese infección, defecto genético o estrés medioambiental, y con un grupo identificable de signos y síntomas. Sin embargo, en los ancianos, la dificultad está en determinar cuál debería ser considerado realmen-

te el estado de referencia normal. Para complicar un poco más la situación, ha surgido el concepto de las condiciones geriátricas, para definir una colección de síntomas y signos frecuentemente hallados en ancianos, pero no necesariamente relacionados con una enfermedad específica, como son el deterioro sensorial y el mareo como síntoma (dizziness), entre otros³.

Se han propuesto dos modelos de interacción entre envejecimiento y enfermedad. El primero habla de diferencias entre uno y otro, envejecer es diferente de enfermar, y el segundo insiste en que envejecimiento y enfermedad son un mismo continuum, solamente mediado por el tiempo⁴.

LA DICOTOMÍA ENVEJECIMIENTO-ENFERMEDAD

En el primer modelo, la dicotomía envejecimiento-enfermedad, la situación de deterioro de la homeostasis al envejecer, y el hecho de que a medida que pasa el tiempo son mayores los efectos del proceso normal de envejecimiento sobre células, tejidos y órganos, y también son mayores los efectos acumulativos de los impactos, a veces mínimos pero continuos de ciertas enfermedades sobre esas mismas células, tejidos y órganos, hacen que se confunda el proceso normal de envejecimiento con el de enfermedad, lo cual dificulta, en ocasiones, establecer una diferencia entre envejecimiento normal y patológico⁵. En la figura 4.1 se muestra este proceso. Aunque la controversia sobre tal diferencia continúa, se acepta que el aumento de la edad está acompañado de cambios fisiológicos in-

Envejecimiento biológico:
proceso que aumenta el riesgo de mortalidad en función del tiempo

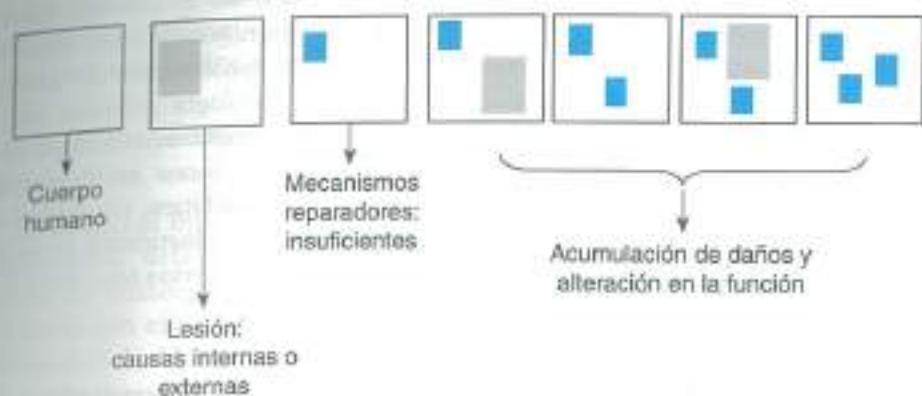


Figura 4.1. Dicotomía envejecimiento-enfermedad

evitables que pueden confundirse con enfermedad.

Varios ejemplos demuestran como cambios normales (deterioro de mecanismos de regulación), remedian cambios patológicos:

- Existe una alteración en el metabolismo de la glucosa a medida que se envejece, por resistencia periférica a la insulina, que se manifiesta con el aumento de 12 mg. (0.11 mmol/l) por década en la glicemia, después de los 40 años. La anormalidad que se observa en los test de tolerancia a la glucosa, puede ser interpretada erróneamente como una Diabetes Mellitus.
- Durante el ejercicio el gasto cardíaco se mantiene por dilatación cardíaca y aumento del volumen de eyección sistólica, sin significar que exista una patología cardíaca de base.
- Después de los 40 años hay una disminución del flujo plasmático renal

y de la filtración glomerular (0,8-1 ml por año), que no necesariamente implican una patología renal y no son evidentes en los exámenes de laboratorio.

- La disminución progresiva en la función pulmonar, hace que a los 90 años se tenga la mitad de la función que se tenía a los 30 años. Esto no es patológico, pero si predispone a enfermedades, especialmente neumonías.
- El deterioro de algunas funciones mentales superiores, como atención, memoria y praxia constructiva, pueden simular deterioro cognoscitivo asociado a síndrome demencial.

El envejecimiento hace a una persona más susceptible a desarrollar enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o cáncer, que son condiciones relacionadas con la edad y más frecuentes al envejecer, pero no quiere decir que sean equivalentes. Así, el

proceso fundamental de envejecimiento sensibiliza al individuo a consecuencias clínicamente demostrables ⁴.

En contra de este modelo se encuentran los resultados de estudios en centenarios, que muestran que solamente el 19% de ellos están libres de enfermedad, lo que hace la excepción más que la norma, la ausencia de enfermedad en edades avanzadas y pone en entredicho el concepto de "envejecimiento normal". Además, con el acelerado desarrollo de la tecnología médica, especialmente en pruebas diagnósticas, se disminuirá aún más este porcentaje de ancianos libres de enfermedad.

Lo cierto es que los resultados inmediatos del proceso de envejecimiento son los daños críticos a estructuras, moléculas y funciones. Los principales blancos de oxidación y glicación son el DNA, las proteínas, los lípidos y los lípidos de membrana. Las mutaciones se acumulan tanto en el DNA nuclear como mitocondrial, lo que lleva a una síntesis inapropiada de proteínas y otras macromoléculas que origina una inadecuada producción de energía. Ejemplos de tales proteínas críticas son las enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa, enzimas reparadoras de DNA, enzimas de detoxificación de citocromo P450 y una variedad de proteinasas), los receptores (receptores beta adrenérgicos, CD28 en linfocitos T), factores de crecimiento, y proteínas estructurales (colágeno, elastina, proteínas del cristalino). Estos cambios normales predisponen a procesos patogénicos que se expresan como enfermedades dependientes del envejecimiento o condiciones geriátricas. Estos procesos patogénicos incluyen aterosclerosis, carcinogénesis, resistencia

a la insulina y diabetogénesis, microangiopatía, déficit en el sistema inmune (tanto en inmunosenescencia como autoinmunidad), coalescencia de alvéolos pulmonares, fisiología alterada de los condrocitos y exceso de resorción ósea, así como declinaciones en flexibilidad del músculo esquelético, capacidad del músculo cardíaco, elasticidad de la piel y de las grandes arterias (que lleva a hipertensión sistólica) ⁵.

CONTINUUM ENVEJECIMIENTO-ENFERMEDAD

El segundo modelo propuesto permite establecer el envejecimiento como sinónimo de enfermedad, y se habla del continuum envejecimiento-enfermedad. Es aquí donde surgen los factores de riesgo, que basados en el modelo médico-biológico de las infecciones, dieron explicación a muchas de las causas de enfermedad crónica no trasmisible. Sin embargo, en ocasiones sin factores de riesgo se presentan enfermedades o lo contrario. Así, cualquier enfermedad durante el curso de vida de una persona es capaz de agregar lesiones a los ya deteriorados mecanismos de homeostasis de los ancianos. Además ciertas enfermedades tienen una alta prevalencia entre la población que envejece debido a que los agentes causales extrínsecos producen enfermedad después de un largo periodo de latencia, o debido a que para su presentación se requieren múltiples insultos repetidos. También, las enfermedades con alta prevalencia al envejecer son la consecuencia del deterioro asociado con el envejecimiento de mecanismos

biológicos, claves para la defensa contra agentes externos⁹. En ese sentido se han planteado las enfermedades asociadas con la edad y el envejecimiento, las cuales se dividen en dos grupos¹⁰:

a) Enfermedades dependientes con la edad

En las cuales el mismo proceso de envejecimiento, deterioro de los mecanismos de homeostasis, posibilita su manifestación clínica, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la osteoporosis, la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebro vascular y la fractura de cadera. La patogénesis parece involucrar el envejecimiento normal del sujeto. La mortalidad y la morbilidad aumentan exponencialmente estas alteraciones.

b) Enfermedades relacionadas con la edad

Tienen una mayor prevalencia en grupos mayores, pero no son en realidad producto del proceso de envejecimiento, sino del impacto continuo a lo largo de los años, de diversos factores de riesgo con efectos acumulativos y de diversas enfermedades crónicas sobre diferentes órganos blanco, como la hipertensión arterial sistólica, la esclerosis múltiple, el edentulismo y la artritis por depósito de cristales.

Se ha propuesto un segundo sistema de clasificación de enfermedades asociadas con el envejecimiento, más amplio que el anterior, en el cual hay tres categorías¹⁰:

- Enfermedades que forman parte del propio proceso de envejecimiento, por

lo regular son progresivas e irreversibles, como la enfermedad aterosclerótica, enfermedad articular degenerativa y la osteoporosis.

- Enfermedades que aumentan su incidencia al aumentar la edad, como las neoplasias y la hipertensión.
- Enfermedades que tienen consecuencias más graves en la medida en que aumenta la edad, pero que su incidencia no aumenta con ella, como sucede con las enfermedades infecciosas.

Existe un tercer sistema que plantea seis tipos de interacciones entre los cambios producidos con la edad y la enfermedad¹¹ (ver tabla 4.1).

El primer grupo, enfermedad más probable o más grave a medida que aumenta la edad, parece ser el paradigma usado más frecuentemente, de hecho, cuando la comorbilidad se tiene en cuenta, la edad es un factor de riesgo independiente. En cambio la segunda categoría: cambios fisiológicos con un impacto clínico directo, rompe completamente con la dicotomía enfermedad-envejecimiento.

Otra situación que dificulta esta diferenciación es la presencia de enfermedades sin síntomas, que llegan a ser evidentes sólo en situaciones de estrés, por ejemplo la aterosclerosis en las arterias coronarias sin síntomas de angina, que sólo se manifiesta cuando se desarrolla una sobrecarga de volumen. Otros ejemplos son el aumento de tamaño de la próstata sin síntomas de prostatismo, que se hace evidente cuando se administra un antidepresivo, o la osteoporosis que se descubre en la placa radiográfica cuando ya ha sucedido una fractura¹¹.

Tabla 4.1
CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ENFERMEDAD EN ANCIANOS

Tipo de cambio	Ejemplo
Enfermedad más probable o más grave a medida que aumenta la edad	Neumonía
Cambios fisiológicos con un impacto clínico directo	Menopausia
Cambios fisiológicos que simulan una enfermedad	Hiperglicemia de la edad
Presentaciones distintas de la enfermedad	Diabetes Mellitus descontrolada, neumonía
Sin cambios con la edad	Función sistólica del ventrículo izquierdo
Enfermedades menos probables o menos graves con la edad	Esclerosis lateral amiotrófica

En resumen, el envejecimiento y la enfermedad pueden tomarse como situaciones diferentes, donde el envejecimiento predispone a un individuo a una o más de las enfermedades dependientes del envejecimiento y otras condiciones geriátricas. O como un continuum donde los cambios de envejecimiento son procesos prepatogénicos de enfermedades ya presentes a edades más tempranas. Es claro pues, que las enfermedades son multifactoriales y resultan de una interacción de procesos de envejecimiento con factores específicos de enfermedad, que incluyen genes que aumentan el riesgo para el desarrollo de la enfermedad, medio ambiente el cual afecta el individuo como resultado de inhalación, ingestión o exposición a toxinas y radiaciones, estilo de vida, dentro del cual se destacan dieta, ejercicio, hábitos y controles médicos, y factores psi-

cosociales y acceso a la educación, que influyen especialmente en la evolución de la enfermedad.

La controversia continúa y la superposición entre enfermedad y envejecimiento hace más difícil el enfoque diagnóstico y terapéutico en los ancianos, por lo cual se debe ser más exigente con los parámetros tanto clínicos como de laboratorio o radiológicos, requeridos para hacer un diagnóstico preciso. Sin embargo, como insiste Hayflick, la erradicación de enfermedad cardiovascular y cáncer agregaría solamente 15 años a la expectativa de vida actual¹². Las enfermedades asociadas al envejecimiento pueden posponerse pero no eliminarse. Así se separe, usted siempre será el ex-esposo (a) de alguien, lo que da esa indisolubilidad a la relación envejecimiento-enfermedad.

Bibliografía

1. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and successful. *Science*, 1987; 237: 143-149.
2. Gammaack JK, Morley JE. Anti-Aging medicine – the good, the bad, and the ugly. *Clin Geriatr Med* 2004; 20:157-177.
3. Blumenthal HT. The aging-disease dichotomy: true or false?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M138-M145.
4. Solomon DH. The role of aging processes in aging-dependent diseases. En: *Handbook of theories of aging*. Eds: Bengston VL, Schaie KW, Springer Publishing Company, 1999 p. 133-150.
5. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the health and retirement study *Ann Intern Med* 2007; 147: 156-164.
6. Newman AB, Ferrucci L. Call for papers: aging versus disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A: 1163-1164.
7. Izaks GJ, Westendorp RGJ. Ill or just old? Towards a conceptual framework of the relation between ageing and disease. *BMC Geriatrics* 2003; 3:7-12.
8. Masoro EJ. Are age-associated diseases an integral part of aging?. En: *Handbook of the Biology of Aging*. Eds: Masoro EJ&Austad SN. Academic Press, 6th edition, 2006 p. 43-62.
9. Brody JA, Schneider EL. Diseases and disorders of aging: a hypothesis. *J Chronic Dis* 1986; 39:871-876.
10. Kohn RR. Cause of death in very old people. *J Am Med Ass* 1982; 247: 2793-2797.
11. Petersen M. Physical aspects of aging: is there such a thing a "normal"? *Geriatrics* 1994; 49:45-51.
12. Hayflick L. The future of ageing. *Nature* 2000; 408:267-9.

n, que
lución

la su-
enve-
foque
ancia-
igente
s como
queri-
reciso.
ick, la
iovas-
nte 15
tual¹².
enve-
ero no
siem-
ien, lo
lución

Carlos A. Reyes Ortiz

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento o senescencia de la piel es el conjunto de modificaciones morfológicas (microscópicas y macroscópicas) y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre la piel. Hay dos procesos simultáneos, el intrínseco, dado por factores genéticos o constitucionales no modificables y el extrínseco, debido a factores ambientales potencialmente modificables ^{1,2}.

Envejecimiento intrínseco

Hay evidencia de cómo los genes podrían estar involucrados en el envejecimiento intrínseco de piel. Los telómeros, estructuras especializadas situadas al final de los cromosomas, al acortarse con la edad pueden contribuir al envejecimiento intrínseco celular en piel. Los telómeros, así como otros componentes celulares, son sensibles al ataque de los radicales libres y a daños potenciales en organelas celulares contribuyendo más al envejecimiento intrínseco ^{3,4}. En el síndrome de Werner, un defecto genético autosómico recesivo, se produce un acortamiento y una disfunción de los telómeros, lo cual a su vez se ha

visto asociado a cambios acelerados de envejecimiento como el encanecimiento del cabello y la alopecia, entre otros ^{3,4}.

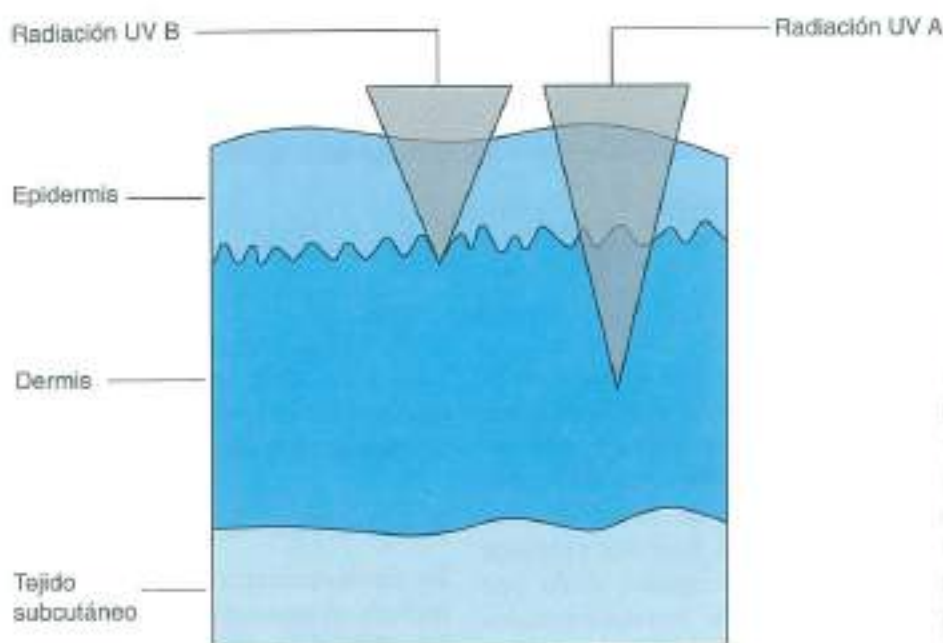
Envejecimiento extrínseco

El envejecimiento extrínseco de piel incluye el causado por la luz ultravioleta (UV) del sol (o de cámaras de bronceado) y el humo del cigarrillo ^{1,5}. El fotoenvejecimiento (causado por la luz UV), también llamado dermatoheliosis, es la principal causa de envejecimiento extrínseco de piel. La radiación UV solar excesiva, al lesionar las células de la piel (ejemplo, daños al DNA), produce los cambios del fotoenvejecimiento en la epidermis (resequedad, descamación, atrofia), y en la dermis (arrugas, elastosis, adelgazamiento; telangiectasias, púrpura solar) ¹⁻⁵. El uso excesivo de las cámaras de bronceado se ha planteado recientemente como un factor potencial de riesgo para el desarrollo del melanoma cutáneo ^{6,7} (ver figura 5.1).

Envejecimiento intrínseco versus extrínseco

Excepto en las áreas corporales más

Figura 5.1. Esquema envejecimiento: la radiación UV ejerce cambios mitóticos considerables. La luz solar contiene rayos UV A, con efectos tanto en dermis como epidermis.



expuestas al sol (cara, cuello, y dorso de brazos y manos), donde el envejecimiento de la piel es más marcado debido a la exposición solar acumulada durante muchos años, desde el punto de vista clínico es muy difícil separar o diferenciar lo intrínseco de lo extrínseco. Más bien, en algunas personas estos procesos se pueden potenciar. Por ejemplo, en las personas de piel u ojos claros, cabello rojo, con dificultad para broncearse o facilidad para quemarse ante la exposición solar, quienes son así más susceptibles (factor genético) a los efectos del sol (factor ambiental), los cambios estéticos (ejemplo, arrugas) o la aparición de lesiones actínicas por exposición solar prolongada (ejemplo, efélides = pecas, queratosis actínica) ob-

servados en las áreas corporales expuestas al sol, son más marcados que en las personas de piel oscura¹⁻⁵. Algunos autores mencionan algunas diferencias macro o microscópicas entre envejecimiento intrínseco y extrínseco. Por ejemplo, a nivel macroscópico, en el envejecimiento extrínseco, los procesos metabólicos están aumentados y la pigmentación se torna irregular (foto-envejecimiento), mientras que en el envejecimiento intrínseco, los procesos metabólicos están disminuidos y la pigmentación está disminuida o la piel es pálida². A nivel microscópico, en el envejecimiento extrínseco, la respuesta inflamatoria está aumentada (con infiltrados de histiocitos o linfocitos) y los microvasos están dilatados, a diferencia del envejecimiento intrínseco donde la

respuesta inflamatoria está disminuida y el número de micro-vasos también disminuye².

Cambios en la epidermis

Se ha observado un leve adelgazamiento de la epidermis con disminución de la altura vertical y aumento del área de los queratinocitos, junto con el ciclo de recambio celular alargado (se demora 10 días o más en el anciano comparado con la persona joven) debido a disminución en la razón de los queratinocitos proliferativos respecto a los diferenciados³ (figura 5.2). Hay aplanamiento de la unión dérmica-epidérmica junto con disminución de la adhesión de los

corneocitos; por ejemplo, el número de papilas por unidad de área de superficie disminuye de 18 en la edad 21-30 hasta 9 o 10 en la edad 61-70 en los Japoneses. Hay disminución del número de melanocitos (se pierden entre 8% y 20% por década) y de las células de Langerhans (en secciones de piel de 3 mm, disminuye de 10 en personas de 10-26 años a 6 en personas de 62-68 años) lo cual tiene que ver con parte de la respuesta inmune mediada por células⁴.

Cambios en la dermis

Hay atrofia por disminución del número de fibroblastos, mastocitos y red

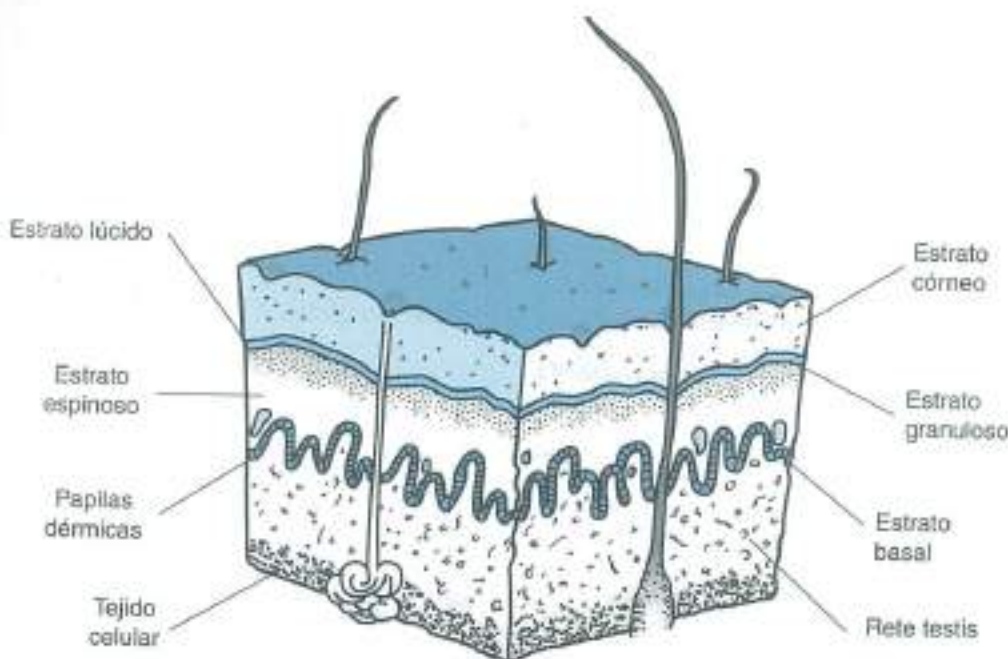


Figura 5.2. Capas de la piel. Se muestra epidermis y dermis. En la epidermis de afuera hacia adentro: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso, estrato basal. Dermis: papilas dérmicas, rete testis, tejido celular subcutáneo.

capilar papilar. Esto se traduce en disminución de fibras elásticas y en la producción de colágeno (ejemplo, disminuye cerca de 1% por año). Hay alteraciones en las terminaciones nerviosas y en los vasos sanguíneos. En zonas expuestas al sol, hay fibrillas de colágeno desorganizado o dañado y acumulación de material anormal conteniendo elastina^{8,9}.

Cambios en los anexos cutáneos

Hay disminución del número de las glándulas ecrinas, hiperplasia de las glándulas sebáceas (con producción menor de sebo) con disminución de los folículos pilosos en cara y cuero cabelludo, adelgazamiento y aparición de placas longitudinales en la placa de la uña con fragilidad ungueal. Hay encanecimiento del cabello, aumento de vello en oídos y nariz^{1,3,8,9} (ver figura 5.3).

Cambios en el tejido subcutáneo (hipodermis)

La grasa subcutánea puede disminuir principalmente en la cara, dorso de las manos, pies y espinillas, mientras au-

menta en la cadera en las mujeres y en la cintura en los hombres^{1,3,8,9}.

Lesiones benignas

Hay aparición de lesiones benignas tales como los angiomas rubí, queratosis seborreica, lentigo solar y la púrpura solar (senil)^{1,3}.

INTERACCIÓN DEL ENVEJECIMIENTO DE PIEL CON OTROS FACTORES

En la figura 5.4 se muestra los factores que interaccionan con el envejecimiento de la piel del anciano. A diferencia de las personas de piel más oscura, las de piel clara producen menos el pigmento melanina ante el estímulo de la luz solar ultravioleta. Ya se sabe que los niveles altos de pigmentación son protectores ante el efecto acumulado del fotoenvejecimiento¹⁰. Por un lado, el envejecimiento en piel cuando se asocia a dependencia funcional – la cual puede llevar a periodos prolongados en cama que puede facilitar la aparición de las úlceras por presión, u otras patologías



Figura 5.3. Alopecia androgénica.



Figura 5.4. Factores que interactúan con el envejecimiento de la piel del anciano.

que se discutirán más adelante. Por otro lado, el envejecimiento en piel cuando se asocia a conductas de riesgo como:

1. El humo del cigarrillo, puede llevar a acentuar los cambios externos en la piel como arrugas más marcadas no solo en las áreas directamente más expuestas al humo sino en la piel en general.
2. La exposición solar prolongada (crónica o intermitente) conlleva al inicio de lesiones pre-malignas que a su vez se pueden convertir en cáncer de piel con el paso del tiempo; por ejemplo, las queratosis actínicas pueden llevar a carcinomas espinocelular o basocelular, o el lentigo maligno (melanoma in situ) que puede ser lentigo maligno melanoma (melanoma invasivo) algunos años después^{1, 6, 7, 10}.

La exposición solar prolongada puede causar también el melanoma tipo

extensión superficial, y puede ser un factor de riesgo potencial para el melanoma nodular, pero no tiene ninguna relación con el melanoma lentiginoso acral (en palmas, plantas o debajo de la uñas)^{6, 7, 11}.

FUNCIONES DE LA PIEL Y EL ENVEJECIMIENTO

Debido a los cambios por el envejecimiento, las funciones de la piel como órgano corporal que se pueden afectar se enumeran en el cuadro 5.1. La función de la piel afectada al combinarse con otros factores de riesgo puede conducir a patologías u otros riesgos para la salud del anciano. Ello incluye los siguientes:¹²⁻¹⁵

- La piel como barrera protectora para la infección, por cambios histológicos o respuesta inmune disminuida. Por ejemplo, hay disminución de la respuesta inflamatoria

Cuadro 5.1

ENVEJECIMIENTO DE PIEL, FUNCIONES AFECTADAS Y RIESGO DE PATOLOGÍAS

Cambios por envejecimiento involucrados	Función de la piel afectada	Más otro factor de riesgo	Patología o síndrome a riesgo
Fragilidad vascular. Disminución de colágeno, elastina y grasa subcutánea. Aplanamiento de la unión dérmica epidérmica. Disminución de producción de sebo	Amortiguación del trauma externo	Dependencia funcional. Decúbito prolongado con fricción	Úlceras por presión. Formación de ampollas. Eslaceción o desprendimiento de piel por trauma.
Disminución en el reemplazo celular. Reducción vasculatura	Cicatrización demorada	Malnutrición; estasis venosa; inmovilidad	Riesgo de dehiscencia de heridas o de úlceras varicosas
Disminución de producción de sebo	Humedad o hidratación cutánea disminuida	Exposición excesiva al calor, bajo consumo de agua	Riesgo de resequeidad y prurito
Disminución de la vasculatura Disminución de la sudoración	Termorregulación afectada	Exposición excesiva al calor, más otros factores (medicamentos)	Riesgo de insolación o de 'golpe de calor'
Disminución de la vasculatura Disminución de la grasa subcutánea	Termorregulación afectada	Exposición excesiva al frío	Riesgo de hipotermia
Sensibilidad cutánea disminuida	Órgano 'sensor' del peligro ante objetos externos o temperaturas extremas	Barreras ambientales	Riesgo de quemaduras Riesgo de trauma y heridas por roce con objetos puntiagudos
Cambios histológicos o respuesta inmune disminuida	Barrera para la infección disminuida	Inmovilidad, incontinencia	Riesgo de infección cutánea o curación de infección demorada
Disminución en la producción de melanina radiación solar y pigmentación irregular	Defensa ante la radiación solar	Exposición a la radiación solar excesiva	Queratosis actínicas y otras lesiones pre malignas o cáncer de piel
Arrugas y elastosis en áreas expuestas al sol Aparición de canas y queratosis seborreica	Apariencia estética afectada	Tendencia depresiva o autoestima basada en apariencia	Afectación de la autoestima o síntomas depresivos
Disminución de la producción del precursor de la vitamina D	Disminución en función como órgano metabólico	Dieta pobre en vitamina D, falta de exposición solar adecuada	Déficit de vitamina D

y la producción de las citoquinas, o una reacción lenta a la hipersensibilidad. Esto puede facilitar la aparición de infección cutánea o también el desarrollo de neoplasias.

- La piel como 'amortiguadora' del trauma externo, pues absorbe mecánicamente el trauma. La producción de sebo y la grasa subcutánea son mecanismos de la piel para disminuir el efecto del trauma sobre ella misma y otros órganos. La alteración de esa función, sumada a otros factores, puede facilitar el desarrollo de úlceras.
- La piel como formadora de cicatrices; ante las heridas se puede afectar con el envejecimiento especialmente junto con otros factores de riesgo como la malnutrición. Por otro lado a las heridas con cicatrización prolongada hay que hacerles un seguimiento estrecho ya que pueden ser el inicio de un carcinoma espinocelular.
- La piel como termorreguladora en la redistribución del calor o del frío. La piel como órgano blanco del ciclo neurológico/endocrino de la termorregulación responde usualmente ante los cambios de temperatura externa. La alteración de esa función, pone a riesgo al cuerpo para su respuesta ante temperaturas ambientales extremas, calor o frío, y el desarrollo de hipertermia o hipotermia, respectivamente.
- La piel como 'órgano sensor' del peligro (ejemplo, temperaturas extremas). Las terminaciones nerviosas de la piel ayudan a detectar obje-

tos calientes que podrían producir quemaduras si no se evitan rápidamente.

- La piel como respuesta protectora a la radiación solar, ya que disminuye la producción de melanina y su capacidad de broncearse, afectando así la protección para el daño actínico (solar). Como se ha discutido, lesiones debidas a la exposición ultravioleta prolongada especialmente en personas de piel clara.
- La piel como órgano metabólico, por disminución de la producción del precursor de la vitamina D. Esto podría llevar a un déficit de vitamina D y posteriormente a osteomalacia u otros problemas relacionados.
- La piel como órgano estético, ya que los cambios externos en la piel envejecida pueden afectar la autoestima de algunas personas. Las personas cuya autoestima se construye muy basada en la apariencia externa, son más vulnerables a desarrollar desordenes afectivos relacionados.

ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL Y ASPECTOS FUNCIONALES

El estado funcional del adulto mayor usualmente está influenciado por las patologías discapacitantes que aparecen con la edad lo cual puede relacionarse con los cambios debidos al envejecimiento intrínseco en piel y principalmente la edad biológica, influenciada por la piel pero determinada esencialmente por enfermedades o cambios en otros órganos o sistemas

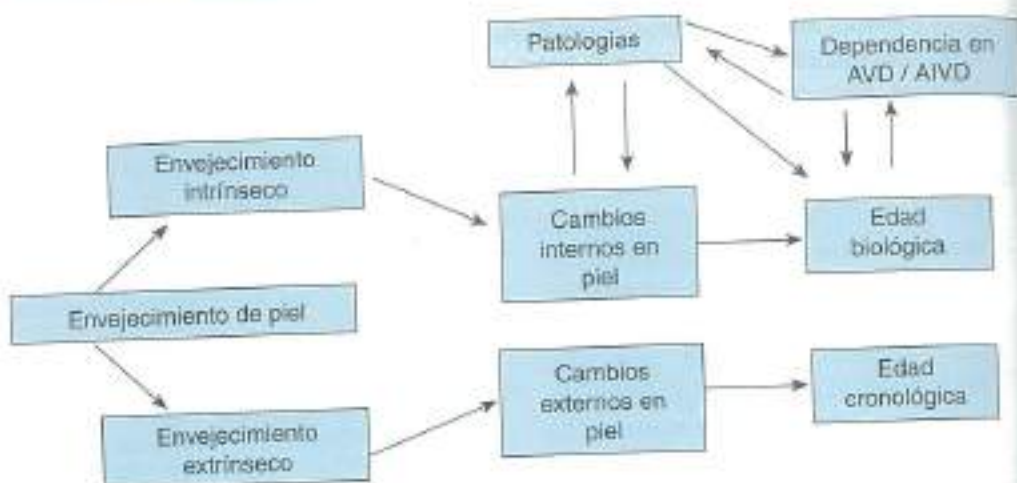


Figura 5.5. Correspondencia entre edades biológicas o cronológicas y estado funcional con el envejecimiento de la piel del anciano.

del cuerpo (figura 5.3). La dependencia funcional en actividades básicas de vida diaria (AVD) o en actividades instrumentales de vida diaria (AIVD) puede contribuir a formar un círculo vicioso negativo para la salud, donde una enfermedad produjo inicialmente dependencia en AVD o AIVD (o en ambas) lo cual lleva a más descondicionamiento físico o fragilidad y así se afecta también la edad biológica de la persona. Al afectarse la edad biológica, que se traduce por ejemplo en disminución de reservas funcionales de los órganos clave y mayor fragilidad, puede facilitar otras enfermedades o la aparición de mayor discapacidad y así sucesivamente¹⁶.

Adicionalmente, el envejecimiento en piel, especialmente los cambios relacionados con el envejecimiento intrínseco, junto con el envejecimiento en otros órganos, determina la edad biológica del individuo, relacionada con el estado (bueno o deteriorado, es-

tructuras o funciones, o ambos) de los órganos y sistemas de la persona de edad avanzada, y puede llevar a dos categorías extremas potenciales como son:

- El "viejo joven", es decir, una persona de muchos años pero con buen estado de sus órganos.
- El "joven viejo", es decir, una persona de pocos años pero con deterioro marcado de sus órganos.

Hay también una categoría intermedia donde, el número de años (edad cronológica) puede coincidir con la edad biológica (estado de los órganos). Por otro lado, el envejecimiento en piel, especialmente los cambios relacionados con el envejecimiento extrínseco (donde influye mucho el fotoenvejecimiento), determina la edad cronológica del individuo, muy relacionada con la apariencia¹⁷. En realidad, el cálculo del número de años de una persona (o la

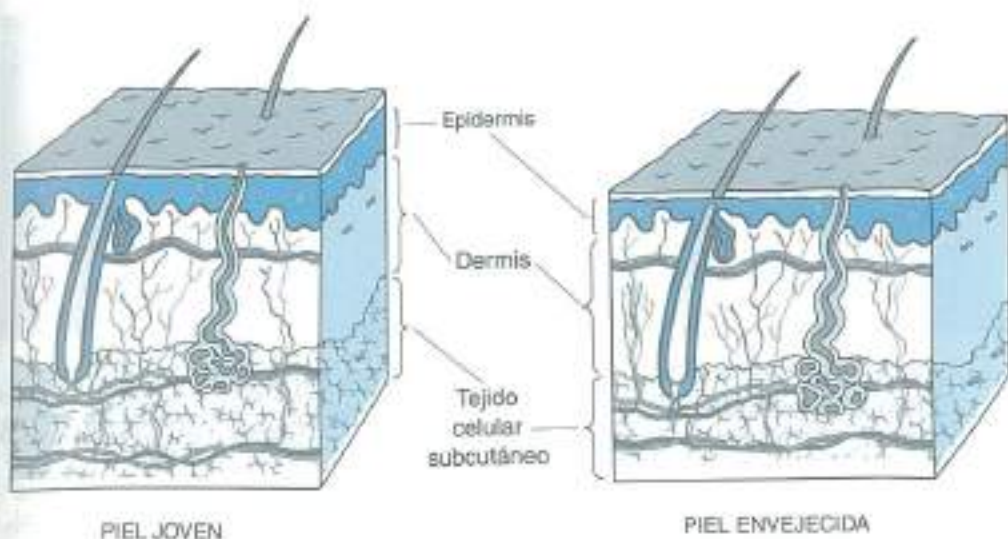


Figura 5.6. Se demuestra de manera esquemática las principales diferencias entre piel joven y envejecida como se describe en el texto.

edad cronológica) se basa en los cambios de piel particularmente en la cara (arrugas), el color del cabello (canas) y otros cambios tales como la redistribución del vello o la grasa subcutánea corporal.

CONCLUSIÓN

Un envejecimiento de piel saludable está relacionado con la moderación ante la exposición solar (natural o por cámaras artificiales) o ante el cigarrillo. Otros factores preventivos incluyen la independencia funcional (ejemplo, actividad física regular, o movilización adecuada), una nutrición balanceada y el cuidado

de la piel (ejemplo, cremas hidratantes). Preservar las funciones de la piel como órgano es una tarea prioritaria, cuando es posible, especialmente mediante el control de otros factores de riesgo asociados. También es necesario el control de otras enfermedades sistémicas que afecten la piel o produzcan discapacidad. Finalmente, el examen de piel (incluyendo anexos cutáneos) periódico es recomendado en el anciano para descubrir lesiones pre-malignas o hacer la detección temprana del cáncer de piel, particularmente del melanoma cutáneo.

Bibliografía

1. Márquez-Arango J. Principios básicos en el examen clínico del paciente anciano. En Reyes-Ortiz CA, Moreno Macías CH (editores), *Medicina Geriátrica*. Editorial Catorse, Universidad del Valle: Cali, Colombia, pp. 33-44, 1999.
2. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*, 2009;10:73-86.
3. Norman RA. Geriatric dermatology. *Dermatol Ther*, 2003;16:260-268.
4. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*, 2007;211:241-251.
5. Calero-Romero O, Quezada-Rojas G, Ramírez Rojas M, Reyes Barreto I, Centeno J, Pacheco-Solis N. Envejecimiento prematuro de la piel. *Universitas*, 2009;3:30-33.
6. Reyes-Ortiz CA. Socioeconomic differences in melanoma incidence, stage at diagnosis, survival, and chemotherapy use among older persons [PhD Dissertation]. University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas; 2002-2005.
7. McKibbin B, Pareja D, Reyes-Ortiz CA. Epidemiología del melanoma cutáneo en los ancianos. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr*, 2011;25: 1515-1524.
8. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol*, 1986;15:571-585.
9. Berliner H. Aging skin. *Am J Nurs*, 1986;86:1138-1141.
10. Snyder RJ. Skin cancers and wounds in the geriatric population: a review. *Ostomy Wound Manage*, 2009;55:64-76.
11. Reyes-Ortiz CA, Goodwin JS, Freeman JL, Kuo Y-F. Socioeconomic status and survival in older patients with melanoma. *J Am Geriatr Soc*, 2006;54:1758-1764.
12. Webster GF. Common skin disorders in the elderly. *Clin Cornerstone*, 2001;4:39-44.
13. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmetic Sci*, 2008;30:87-95.
14. Patel T, Yosipovitch G. The management of chronic pruritus in the elderly. *Skin Therapy Lett*. 2010 Sep;15(8):5-9.
15. Jaul E. Assessment and management of pressure ulcers in the elderly: current strategies. *Drugs Aging*, 2010;27:311-325.
16. Reyes Ortiz CA. Inmovilidad. En Chalem, Campos y Esguerra (Eds). *Tratado de Medicina Interna*, Cuarta edición. Bogotá: Exlibris Editores S.A, 2005. pp. 216-219.
17. Reyes-Ortiz CA, Arias Suarez A. Desuso o envejecimiento exitoso. En Reyes-Ortiz CA, Moreno Macías CH (editores), *Medicina Geriátrica*. Editorial Catorse, Universidad del Valle: Cali, Colombia, pp. 72-82, 1999.

Sistema respiratorio

6

José Mauricio Ocampo Chaparro
Ricardo Pablo Mosquera Chonillo

INTRODUCCIÓN

La mayoría del personal de salud está familiarizado con las enfermedades más comunes y prevalentes que se presentan en la población geriátrica, pero pocos son conocedores de los cambios anatómicos y fisiológicos que se presentan durante el envejecimiento, los cuales pueden determinar la presencia o ausencia de síntomas, el nivel de funcionamiento y el resultado de exámenes diagnósticos aparentemente anormales ¹.

Con respecto al sistema respiratorio del ser humano, este se considera un órgano redundante, resiliente y capaz de mantener su funcionamiento sin dificultad durante el ciclo vital, sino se le sobreimpone una enfermedad de base. Sin embargo se encuentra expuesto de forma permanente a factores ambientales como tabaco, polución, ocupacionales y nutricionales; todos los anteriores considerados posibles factores de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), fibrosis pulmonar y neumonía

entre otros. Debido a lo anterior, un sistema que está expuesto por seis o más décadas a un gran número de contaminantes y tóxicos ambientales, puede presentar grandes cambios a nivel estructural y funcional que hacen difícil la diferenciación entre envejecimiento pulmonar normal y patológico ².

Por otra parte, se considera que con el avance de la edad el grupo de adultos mayores tiende a ser una población más heterogénea comparada con los jóvenes, como lo describió Bernard Isaacs: "*Lo único que se incrementa con el envejecimiento es la variabilidad*" ³, lo que contribuye a que sea difícil establecer un límite entre cambio asociado con el envejecimiento y enfermedad.

Agregado a lo anterior, una de las razones para definir los cambios normales del sistema respiratorio asociados con el envejecimiento, es la interpretación adecuada de síntomas, signos y resultado de estudios diagnósticos, para evitar así por una parte rotular al paciente con alguna enfermedad que no

presenta, y por otra evitar iniciar tratamientos para condiciones normales interpretadas como patología ⁴.

Las principales características del envejecimiento del sistema respiratorio reflejan cambios anatómicos y estructurales a nivel del retroceso elástico pulmonar, la distensibilidad de la pared torácica y la fuerza de los músculos respiratorios ⁵. Muchos de los cambios funcionales asociados con la edad están relacionados con estos tres fenómenos. La presente revisión describe el desarrollo pulmonar desde la infancia y edad adulta, como también los cambios relacionados con el envejecimiento a nivel estructural y funcional del sistema respiratorio, sus posibles factores etiológicos, efectos a nivel de la mecánica respiratoria y del intercambio de gases y sus consecuencias a nivel clínico.

DESARROLLO PULMONAR DESDE LA INFANCIA Y ETAPA ADULTA

Los cambios en la estructura y función del sistema respiratorio dependen del desarrollo pulmonar durante la vida intrauterina, infancia y adolescencia. Por ejemplo es conocido que el bajo peso al nacer se ha asociado con inadecuado desarrollo y función pulmonar durante la niñez lo cual repercutirá y será evidente en la edad adulta ⁶. De igual manera, enfermedades respiratorias con manejo inadecuado como asma y neumonía desde la infancia, afectarán la capacidad del organismo para que obtenga los volúmenes pulmonares esperados en la adultez ⁷. En consecuencia la falla para obtener el máximo crecimiento y desarrollo pulmonar predicho puede conducir a una disminución en el

funcionamiento pulmonar esperado en edades adultas, sin embargo el deterioro en la función y desarrollo de enfermedad pulmonar puede acelerarse si la persona ha estado expuesta a factores tóxicos como tabaco.

Ciertos estudios han mostrado que el desarrollo pulmonar se presenta hasta la adultez temprana, aunque la edad en la cual se detiene el incremento en el volumen espirado en el primer segundo (VEF₁) se estima entre los 15 y 25 años ⁸. Posterior a esto hay un periodo de meseta donde la función pulmonar cambia poco, y después se inicia un descenso progresivo del VEF₁ a partir de los 30 años aproximadamente de 30 ml/año en hombres y 25 ml/año en mujeres. Sin embargo esta declinación puede retrasarse en personas sanas no fumadoras hasta la cuarta década. Vale decir que si se ha obtenido un crecimiento pulmonar óptimo desde la vida intrauterina y no se ha estado expuesto a tóxicos, el individuo contará con suficiente reserva funcional que le permitirá estar libre de enfermedad hasta edades avanzadas a pesar del proceso de envejecimiento (ver figura 6.1).

CAMBIOS A NIVEL ESTRUCTURAL

Celular

A nivel celular no se ha encontrado evidencia que demuestre cambios en el número o función de los neumocitos tipo II, como tampoco en la cantidad o calidad del surfactante que producen ⁹. Aunque sí se han documentado cambios en la población de células y componentes del líquido del lavado broncoalveolar (LBA). En el estudio observacional

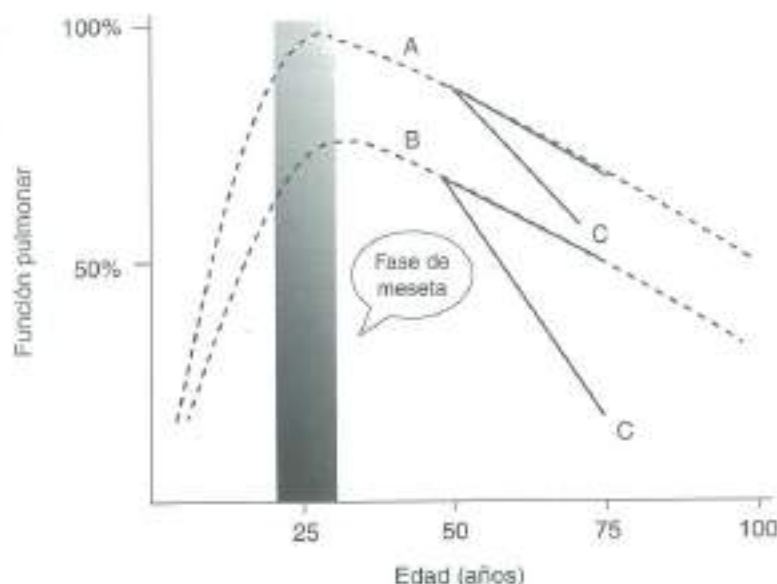


Figura 6.1. Modelo para desarrollo y declinación del VEF1. La curva A muestra cambios esperados en la función pulmonar asociados con la edad. La curva B representa una persona que no pudo obtener el máximo VEF1 esperado. En ambas curvas el VEF1 declina con una velocidad predicha posterior a la fase de meseta. Sin embargo en presencia de un toxico, como el tabaco la velocidad de declinación se acelera (C).

realizado por Thompson *et al.* llevado a cabo en personas con espirometría normal, se encontraron diferencias relacionadas con la edad en el tipo de células del LBA, que reflejan cambios en el revestimiento epitelial de los pulmones. El grupo de ancianos (promedio edad: 74 años y rango 70-80 años) tuvo un porcentaje mayor de neutrófilos (40% vs 10%, $p < 0.005$) y bajo porcentaje de macrófagos (32% vs 67%, $p < 0.0001$) al comparar con el grupo de personas jóvenes (promedio edad: 27 años y rango 19-34 años) ¹⁰. La significancia a nivel clínico de estas diferencias en la población celular a nivel pulmonar podría explicar el alto riesgo que tienen los ancianos de presentar infecciones del tracto respiratorio inferior.

Anatómicos

Durante las dos primeras décadas de la vida los pulmones están en fase de crecimiento y maduración. El máximo número de alvéolos se obtiene entre los 10 a 12 años de edad; posteriormente, empieza la maduración del sistema respiratorio la cual se acelera hasta alcanzar su función máxima, que se obtiene alrededor de los 20 años en las mujeres y a los 25 años en los hombres. El pulmón humano tiene cerca de 300 millones de alvéolos, cuyo número no se disminuye con el envejecimiento; sin embargo, la geometría pulmonar en esta zona se distorsiona en parte por los cambios en la forma de los alvéolos, los que tienden a dilatarse y aplanarse ¹¹. El aplanamiento de la su-

perficie interna del alvéolo está asociado con una disminución en la superficie alveolar (75 m^2 a los 30 años de edad y 60 m^2 a los 70 años de edad, una reducción de 0.27 m^2 por año)¹¹. De forma consistente, estudios morfológicos han encontrado un aumento en el promedio de la distancia entre las paredes y una disminución en el área de superficie de la vía aérea por unidad de volumen pulmonar, la cual se inicia alrededor de la tercera década de vida⁹. En las figuras 6.2 se comparan los cambios histológicos entre el pulmón de un paciente joven y un anciano.

El término "*Enfisema Senil*", acuñado en la literatura médica desde el siglo XX fue usado para describir los cambios en la forma y distensibilidad del tórax y el aumento del tamaño del espacio aéreo con la edad¹². Las influencias del tabaquismo, enfermedad ocupacional y la contaminación ambiental sobre la histología del pulmón no fueron consideradas cuando se atribuyeron estos cambios al envejecimiento normal. El término enfisema senil fue abandonado debido a que el diámetro normal del espacio aéreo de acuerdo con la edad no ha sido definido, como tampoco la falta

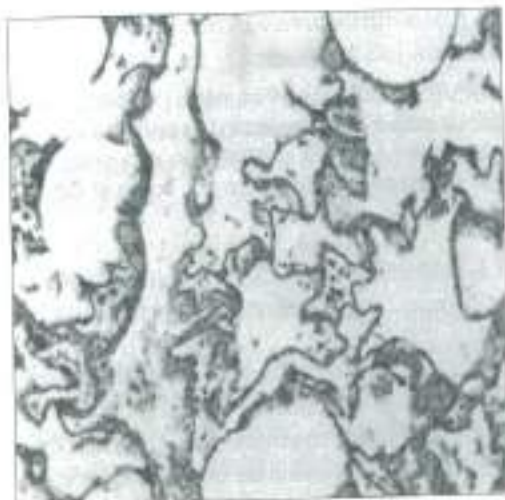
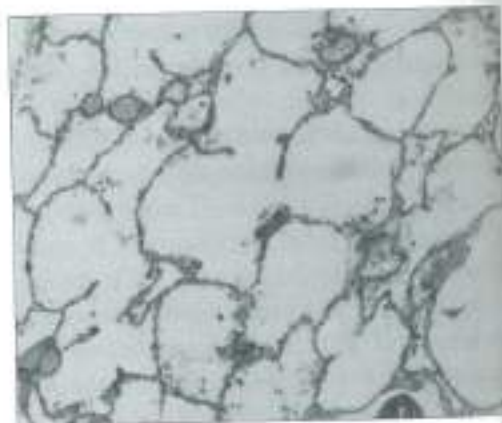
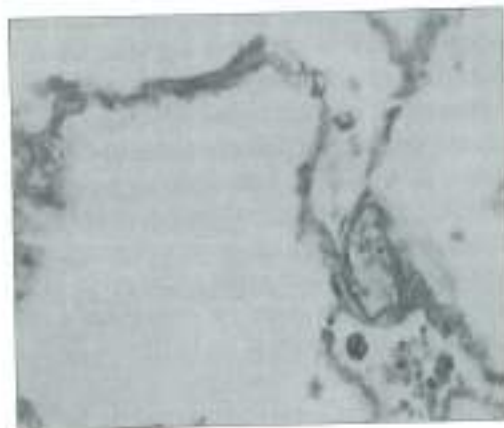


Figura 6.2.A.
Pulmón de adulto joven.

Las fotografías muestran el tejido con hematoxilina-eosina (10X), tejido elástico (Verhoeff) (40X) y colágeno (tricromico) (40X) respectivamente; mostrando dilatación normal de los ductos alveolares y distribución normal de tejido elástico y colágeno.



de relación entre la histología enfisematosa presente en los pulmones envejecidos con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁹.

Un hallazgo que se encuentra con frecuencia en la mayoría de los ancianos es el cambio en la forma del tórax, el cual es producido por fracturas vertebrales parciales o completas asociadas con osteoporosis, calcificación de los cartílagos costales y cambios degenerativos a nivel de las articulaciones costo-vertebrales, que aumentan la cifosis dorsal y el diámetro antero-posterior del tórax originando el conocido tórax en tonel¹². Es-

tos cambios de la pared torácica no sólo alteran su distensibilidad sino también la curvatura del diafragma, lo que tiene un efecto negativo en su capacidad para generar fuerza.

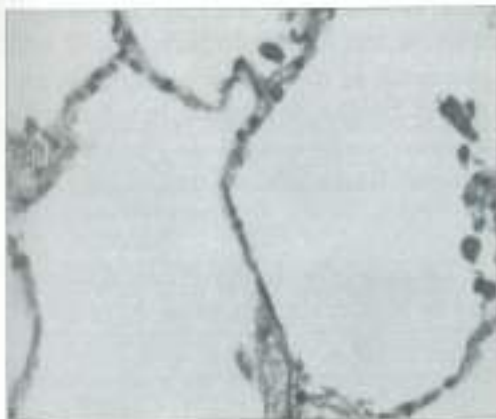
CAMBIOS A NIVEL FUNCIONAL

Hay una compleja interrelación de cambios que se presentan a nivel pulmonar y en la mecánica de la pared torácica, los cuales contribuyen a que se altere la función muscular, los volúmenes pulmonares, las tasas de flujo ventilatorio y el control de la respiración.

Figura 6.2.B.

Pulmón de anciano, con iguales tonos donde se aprecia dilatación de los ductos alveolares, tejido elástico disminuido e incremento del colágeno a nivel intersticial.

Cortesía Dr. Guillermo López Guzmán; Patólogo, Universidad de Colima.



FUNCION MUSCULAR

Para vencer las resistencias ofrecidas por el pulmón, los músculos respiratorios y las paredes del tórax y del abdomen, deben realizar un trabajo mecánico durante el cual consumen una gran cantidad de oxígeno (O_2) proporcional a la magnitud del trabajo realizado. Al analizar la reserva ventilatoria es importante mencionar que el trabajo ventilatorio es ineficiente debido al gran consumo de energía que hace. En condiciones de reposo, el 90% de la energía se utiliza para que los músculos de la respiración puedan realizar su metabolismo y sólo el 10% restante es utilizado para transportar O_2 y bióxido de carbono (CO_2) a través del espacio aéreo ¹⁴.

En situaciones de estrés donde se requiere un aumento en la ventilación, el O_2 adicional que se obtiene termina siendo utilizado por los músculos de la respiración, lo cual hace que ancianos con una baja reserva muscular dado por la sarcopenia o por una enfermedad pulmonar crónica de base estén en un alto riesgo de desarrollar falla respiratoria aguda cuando se les sobrepone un evento estresante que incrementa las demandas metabólicas y ventilatorias, como son los procesos infecciosos a nivel del tracto respiratorio¹⁵ o la insuficiencia ventricular izquierda ^{15, 16}. Agregado a lo anterior, con el envejecimiento se presentan cambios a nivel de los músculos esqueléticos, en parte producidos por algún grado de sarcopenia que probablemente afecta también la función de los músculos esqueléticos respiratorios.

La sarcopenia hace referencia a la pérdida de la masa muscular por deba-

jo de un umbral crítico que puede llevar al anciano a discapacidad física ¹⁷; está dada por el menor número de células en los órganos y la falta de uso en el tejido muscular estriado. A los 70 años el músculo esquelético ha perdido el 40% de su peso máximo obtenido en la edad adulta, comparado con el 18% para el hígado, 11% para el pulmón y 9% para el riñón ¹⁷.

Esta situación es más dramática después de los 80 años y parece ser la razón por la cual se aumenta la vulnerabilidad en este grupo poblacional puesto que la sarcopenia influencia, en forma notable, la disminución de fuerza y movilidad y contribuye a la fragilidad ¹⁸. Los principales determinantes en la disminución de la fuerza muscular asociados con la edad son: la disminución en la masa muscular, disminución en el número de fibras musculares especialmente las *tipo II* (contracción rápida) y las unidades motoras, alteraciones en las uniones neuro-musculares y pérdida de las neuronas motoras periféricas con denervación selectiva de las fibras *tipo II* ¹⁹. Otros factores a tener en cuenta que se han relacionado con la capacidad para generar fuerza por los músculos respiratorios son el estado nutricional y la presencia de diferentes patologías, entre las cuales se tienen: insuficiencia cardíaca, enfermedad de Parkinson y secuelas de enfermedad cerebrovascular ^{18, 20}.

La mayoría de las investigaciones que se han realizado para determinar los cambios que trae el envejecimiento humano sobre los músculos de la respiración han medido la presión ins-

piratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM), lo que ha hecho difícil precisar los cambios asociados con el envejecimiento de músculos respiratorios específicos, debido a que los cambios producidos, se dan de forma simultánea en las propiedades del pulmón, en la pared torácica, como también en la interdependencia que tienen los diferentes grupos musculares²¹. La PIM disminuye en forma lineal, mientras que la PEM lo hace en forma curvilínea entre las edades de 20 a 65 años en un valor cercano al 15%²². Al estudiar de forma específica el diafragma, que es el principal músculo de la respiración, se encontró que su función contráctil disminuyó en forma significativa aproximadamente en un 25%. Los cambios presentados durante el envejecimiento en los músculos respiratorios son descritos en la tabla 6.1.

MECÁNICA PULMONAR Y DE LA PARED TORÁCICA

Distensibilidad pulmonar

La mecánica de la respiración se hace por dos movimientos: la inspiración

y la espiración. La fase de la inspiración es un proceso activo, producido por acción de la contracción del diafragma que origina un aplanamiento de la base del tórax y de los músculos intercostales externos que causan una elevación de las costillas, produciendo un aumento en el volumen pulmonar y disminución en la presión intrapleural, lo cual genera el flujo necesario para la inspiración.

La fase de la espiración es un proceso pasivo, resultado de la retracción del pulmón y de los músculos por su elasticidad propia proveniente de las fibras elásticas del parénquima pulmonar y de la tensión superficial producida por el líquido que cubre el epitelio alveolar²³.

La elasticidad se define como la propiedad que tiene la materia de retornar a su forma original luego de ser deformada por una fuerza externa. Al inicio de la espiración se establece un gradiente entre el alvéolo y el exterior donde la presión intra-alveolar es mayor, lo cual genera un flujo de aire de adentro hacia fuera hasta llegar al punto donde las presiones se igualan y posteriormente se aumentan

Tabla 6.1

CAMBIOS EN LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS CON EL ENVEJECIMIENTO

• Disminución de la fuerza muscular
• Mayor predisposición a la fatiga cuando se incrementa el trabajo respiratorio (ejercicio, neumonía)
• Incremento en la relación del metabolismo glucolítico (anaerobio) al compararlo con el oxidativo (aerobio)
• Disminución en el riego sanguíneo muscular
• Disminución en las presiones inspiratorias y espiratorias máximas

las presiones alrededor de la vía aérea originando su cierre, lo cual es conocido como presión de cierre en la vía aérea²³. En condiciones normales de reposo, hay un equilibrio entre las fuerzas que traccionan el pulmón hacia adentro compensado por las fuerzas que traccionan la pared del tórax hacia fuera, lo cual permite que los volúmenes pulmonares se mantengan.

Con respecto a las propiedades elásticas del pulmón, estas dependen de la elastina y del colágeno, que son proteínas extracelulares insolubles, cuyas características son su longevidad, fuerza y resistencia a la degradación. Estas proteínas forman una red fibrosa la cual está en continuidad desde el hilio hasta los ductos alveolares. Los cambios relacionados con el envejecimiento de estas proteínas han sido investigados y de forma llamativa a pesar de la disminución en el retroceso elástico, varios estudios han demostrado un incremento de la concentración de la elastina con la edad⁴. A nivel de la elastina se ha encontrado alteración en el retroceso elástico debido a modificaciones en la disposición espacial y el entrecruzamiento de la red de fibras, y a la presencia de pseudo-elastina¹⁸. El colágeno representa entre el 15 al 20% del peso seco pulmonar, el cual es aproximadamente el doble de la elastina y su concentración promedio parece cambiar poco con la edad⁴. Con el envejecimiento se produce un incremento en los entrecruzamientos del colágeno pulmonar que producen cambios a este nivel, entre los cuales se encuentran: aumento en el tamaño de los ductos alveolares, reducción en el área de super-

ficie y disminución en la capacidad de difusión⁹.

En relación con la distensibilidad o compliancia esta se define como el cambio de volumen por unidad de presión sobre el pulmón, la cual es medida con la presión de retroceso elástico por manometría esofágica. Con el envejecimiento se produce disminución en la distensibilidad de la pared del tórax, mientras que la distensibilidad del pulmón se aumenta²⁴. Al cambiar las propiedades elásticas del pulmón con el proceso del envejecimiento, el cierre de la vía aérea se establece de forma más temprana, lo que produce retención de aire. Lo anterior se puede entender al realizar una analogía entre el pulmón y un globo de aire: cuando el globo es nuevo, éste es elástico, poco distensible y expulsa por completo el aire que hay en su interior, mientras que cuando está desgastado (envejecido), es menos elástico y no expulsa completamente el aire que hay en su interior (retención de aire).

Como se mencionó, con el envejecimiento se presenta disminución en el retroceso elástico, lo cual genera colapso de las vías aéreas pequeñas. Lo anterior produce varios fenómenos que son: reducción del volumen corriente e incremento en el volumen residual, lo cual agrega una carga adicional de trabajo para los músculos respiratorios. También se presenta un aumento en la rigidez de la pared torácica, producto de calcificación en cartilagos costales y pérdida en la altura de los cuerpos vertebrales, generando incremento en el diámetro antero-posterior del tórax, además de disminución en

la función de músculos respiratorios producto de la sarcopenia relacionada con el envejecimiento²⁵.

Volúmenes y flujos pulmonares

Los cambios en las propiedades elásticas del pulmón determinan alteraciones en los flujos y volúmenes pulmonares. Se debe tener en cuenta que todos los volúmenes pulmonares son dependientes del tamaño corporal, en especial de la estatura y de la circunferencia del tórax, los que se aumentan durante la infancia hasta un punto de máximo desarrollo. Por ejemplo el volumen de cierre, que es el volumen en el cual las pequeñas vías aéreas empiezan a cerrarse durante la espiración, se incrementa con la edad. Este cierre prematuro es debido a pérdida del tejido de soporte de las vías aéreas terminales. El cierre temprano de la vía aérea terminal origina retención de aire con el consiguiente incremento del volumen residual terminal, el cual se incrementa aproximadamente en un 50% entre los 20 a 70 años de edad⁹. De la misma forma, el cierre de las vías aéreas periféricas se comporta como una obstrucción distal al flujo originando un patrón obstructivo de pequeñas vías, que en las pruebas espirométricas se traduce en una reducción del flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital (FEF₂₅₋₇₅), cifra que se afecta de forma más rápida en fumadores⁹.

En los ancianos también se encuentra una reducción de la capacidad vital (CV: máxima cantidad de aire que se puede exhalar partiendo de una inspiración máxima) a casi un 75% de sus

mejores valores entre los 20 a 70 años de edad²⁶, lo cual es debido a la rigidez de la caja torácica y a la pérdida de fuerza en los músculos inspiratorios.

La capacidad pulmonar total (CPT) no cambia en los individuos ancianos, ya que a pesar de la disminución en el retroceso elástico pulmonar asociado con la edad, éste se compensa con el aumento en la carga elástica de la caja torácica²⁷. La capacidad residual funcional (CRF) en los ancianos está aumentada, debido al incremento en el retroceso elástico de la caja torácica y a la disminución del retroceso elástico del parénquima pulmonar. Ello ocasiona que los ancianos respiren a mayores volúmenes pulmonares al compararlos con las personas jóvenes; este cambio se asocia con una mayor carga elástica en la caja torácica, ocasionando un mayor trabajo a los músculos respiratorios²⁷.

En la figura 6.3 se muestran los cambios en los volúmenes pulmonares que se presentan con el envejecimiento.

Se han descrito otros indicadores de flujo aéreo que disminuyen con la edad, como son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁), los cuales indican flujos a altos volúmenes pulmonares, por lo cual dependen principalmente de la fuerza de los músculos respiratorios, a diferencia del FEF₂₅₋₇₅ que indica flujo a bajos volúmenes pulmonares y por lo tanto depende más del retroceso elástico del pulmón²⁸.

Se estima que el VEF₁ se incrementa de forma aproximada hasta los 20 años en las mujeres y 27 años en

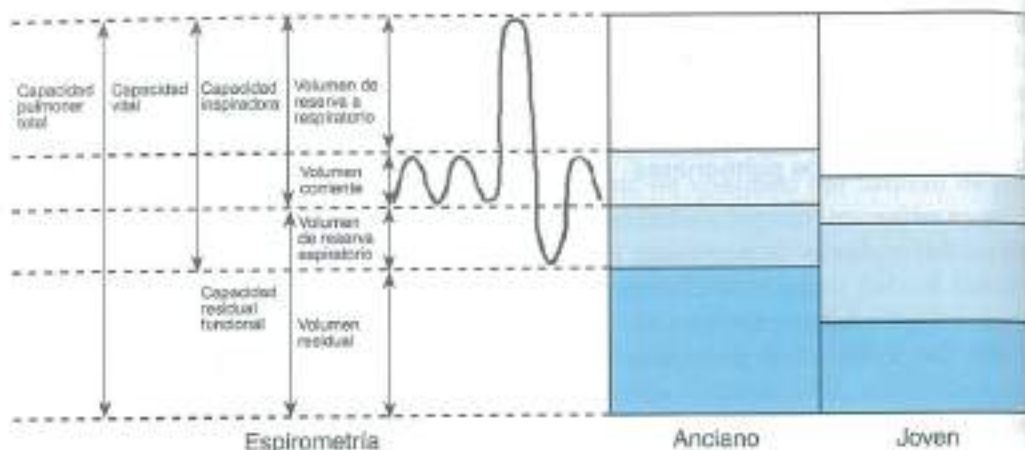


Figura 6.3. Cambios en los volúmenes pulmonares con el envejecimiento.

Tomado de: Referencia 25.

los hombres. Después de los 30 años el VEF_1 disminuye 30 ml por año en los hombres y 25 ml por año en las mujeres; es más acentuado en los fumadores, aunque también está condicionado por otros factores como son las infecciones respiratorias durante la infancia, la hiperreactividad bronquial y el bajo peso al nacer^{4, 26}.

El bajo peso al nacer ha mostrado estar asociado con una peor función a nivel pulmonar durante la infancia y, por ende, en la obtenida durante la vejez²⁶. En soporte de lo anterior Barker *et al*, demostraron que el bajo peso al nacer estaba asociado con un incremento en la mortalidad en pacientes ancianos que padecían EPOC y además que la presencia de una función pulmonar disminuida era una característica de personas que habían tenido infecciones respiratorias durante la infancia²⁶.

La tabla 6.2 muestra los factores asociados en la disminución del VEF_1 en ancianos. El VEF_1 aporta gran in-

formación clínica, en condiciones normales equivale al 80% de la CVF. Un valor por debajo de 75% del predicho sugiere enfermedad pulmonar obstructiva, como suele presentarse en la EPOC. La ecuación que se utiliza para determinar el valor del VEF_1 en ancianos es²¹:

Hombres:

$$VEF_1 \text{ (litros)} = 0,0378 \times \text{altura (cm)} - 0,0271 \times \text{edad} - 1,73.$$

Mujeres:

$$VEF_1 \text{ (litros)} = 0,0281 \times \text{altura (cm)} - 0,0325 \times \text{edad} - 0,09.$$

De los diferentes volúmenes y flujos que se pueden medir durante la espirometría sólo la CVF es de ayuda para detectar enfermedades restrictivas como la sarcoidosis y la fibrosis pulmonar. La CVF disminuye alrededor de 21 ml por año después de los 30 años de edad²². La ecuación que se utiliza para determinar el valor de la CVF en ancianos es²¹:

Tabla 6.2
FACTORES ASOCIADOS CON DISMINUCIÓN DEL VEF₁ EN ANCIANOS

Factores asociados con la obstrucción de la vía aérea
• Tabaquismo (actual, antiguo y número de paquetes)
• Enfisema
• Bronquitis
• Diagnóstico previo de asma
• Hiperreactividad bronquial
• Historia de exposición a polvo, humo, cigarrillo o químicos
Factores asociados con restricción de volúmenes pulmonares
• Disnea de esfuerzo
• Obesidad
• Estado nutricional al nacimiento
• Infecciones respiratorias durante el primer año de vida
• Hipertensión
• Anormalidad mayor al electrocardiograma
• Diabetes
• Medicamentos
• Cirugía de tórax previa

Hombres:

$$\text{CVF (litros)} = 0,0567 \times \text{altura (cm)} \\ - 0,0206 \times \text{edad} - 4,37.$$

Mujeres:

$$\text{CVF (litros)} = 0,0365 \times \\ \times \text{altura (cm)} - 0,0330 \times \text{edad} - 0,70.$$

La relación entre VEF₁/CVF es de utilidad en la práctica clínica, en especial cuando se sospecha una enfermedad obstructiva. Este valor en condiciones normales debe ser mayor del 70%. Un resultado inferior a 70% orientará hacia un proceso obstructivo. Sin embargo, se ha encontrado un menor valor para esta relación en personas ancianas saludables; debido a lo anterior el uso del 75% como límite inferior normal podría sobre diagnos-

ticar patologías obstructivas de la vía aérea en la población geriátrica²⁶.

Resultados obtenidos en el Estudio de Salud Cardiovascular han sugerido que el límite inferior normal para la relación entre VEF₁/CVF debería estar entre 56% a 64% para personas de 65 a 85 años¹⁰.

La resistencia en la vía aérea no se incrementa de forma significativa durante el envejecimiento normal, probablemente debido a que la mayor parte de ésta se encuentra a nivel de las grandes vías aéreas, las que no alteran su estructura ya que tienden a tener un diámetro fijo como resultado de su calcificación⁵.

En la práctica clínica, las pruebas de función pulmonar pueden ser or-

denadas a ancianos que se presentan con disnea persistente, a pesar de tener un tratamiento máximo para su enfermedad cardíaca, o para clarificar síntomas observados en pacientes con demencia ³⁴ o para valorar el riesgo de generar broncoconstricción con el uso de agentes β -adrenérgicos en pacientes con antecedente de broncoespasmo ³⁵. Estas pruebas pueden ser ordenadas para diagnosticar asma en pacientes que presentan tos como único síntoma, o monitorizar los efectos adversos de medicamentos que tienen toxicidad pulmonar ³⁶.

DISNEA Y CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

La disnea y el control de la respiración implican un proceso de generación rítmica central que ajusta la frecuencia y la profundidad de la respiración según una combinación de estímulos mecánicos y químicos con impulsos superiores del sistema nervioso central ³⁴. En este complejo proceso intervienen los centros respiratorios, las conexiones nerviosas y los quimiorreceptores centrales y periféricos. Los centros respiratorios están localizados en el bulbo y la protuberancia; en el centro bulbar se han encontrado células inspiratorias y espiratorias que coordinan el ritmo de la respiración al hacer conexión con las motoneuronas que dirigen los músculos inspiratorios y espiratorios ³⁷.

Los quimiorreceptores son órganos que responden a cambios en la composición química de la sangre o del líquido cefalorraquídeo que los rodea. Se ha encontrado que la respuesta de estos disminuye de manera importante con el

envejecimiento, alcanzando niveles de 51% para la hipoxemia y de 41% para la hipercapnia. ³³ Esto demuestra que el anciano desarrolla mecanismos de defensa tardíos, con una menor respuesta ventilatoria cuando se enfrenta a situaciones donde hay una caída de la PaO_2 y un aumento de la PaCO_2 con sus consiguientes efectos deletéreos, como se presenta en casos de falla cardíaca descompensada, infección o exacerbación de EPOC ³⁸. Ancianos sanos presentan en reposo una ventilación minuto igual que la de sujetos jóvenes aunque con menores volúmenes corrientes y con altas frecuencias respiratorias ²⁵.

Intercambio gaseoso

La principal función del pulmón es el intercambio gaseoso, es decir, eliminar el CO_2 producto final del metabolismo celular e incorporar el O_2 del medio ambiente a la sangre, para ser transportado a las mitocondrias de las células, sitio en donde se llevan a cabo las reacciones de óxido-reducción. Para la realización de esta función se requiere de tres actividades que a pesar de ser diferentes, funcionan de manera integrada que son ³⁷:

La ventilación

Encargada de llevar el O_2 del medio ambiente a los alvéolos, a través de las vías aéreas y eliminar el CO_2 de los alvéolos al medio ambiente.

La difusión

Es el proceso físico por el cual las moléculas de un gas se mueven de una parte de mayor presión a otra de presión inferior. La difusión del O_2 y el CO_2 a

través de la membrana alveolo-capilar está regulada por la Ley de Fick, la cual establece que el volumen de gas que se mueve por unidad de tiempo a través de una membrana de tejido, es directamente proporcional a la superficie de esta membrana, a la diferencia de presión entre un lado y otro, a la capacidad de difusión del gas e inversamente proporcional al espesor de la membrana. A nivel pulmonar, la situación es ideal, ya que la superficie es cercana a los 150 m², la diferencia de presiones para el O₂ es de 60 mm Hg y de 5 mm Hg para el CO₂ y el espesor de la membrana es de 0.5 μ.

La circulación

Encargada del transporte del O₂ de los capilares alveolares a la célula y del CO₂ en sentido contrario.

Alteración en la relación Ventilación/Perfusión

Se requiere que haya una relación proporcional entre la ventilación y la perfusión, lo que se ha denominado relación V/Q. A pesar de presentarse diferencias regionales en los distintos segmentos pulmonares por fenómenos gravitatorios que hacen que la relación V/Q sea mayor a 1 en los ápices y menor a 1 en las bases en posición de bipedestación, de forma global en condiciones normales la relación V/Q tiende a ser igual a 1.

En el anciano hay una alteración en el retroceso elástico del pulmón, que origina un cierre más temprano de la vía aérea, lo que se hace más notorio en las bases pulmonares. Esto produce un cambio ventilatorio sin que se presente

una disminución proporcional en la perfusión en esta misma zona, haciendo que se produzca una alteración de la V/Q lo cual tiene su expresión clínica en una disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO₂)²⁶.

La membrana alveolo-capilar

La capacidad de difusión (DL) también llamada "Factor de Transferencia" mide la capacidad de transferencia de gases desde los espacios alveolares hacia la sangre de los vasos capilares. Este proceso tiene lugar por difusión pasiva y está en función de la diferencia de presiones que conducen el gas, del área de superficie a través de la cual tiene lugar el intercambio y de la resistencia al movimiento de gas a través de la membrana y a su combinación química con la sangre. Se emplea el monóxido de carbono como gas de prueba (DLCO), porque su avidéz extrema por la hemoglobina hace que la presión posterior a la difusión pueda considerarse despreciable¹⁴. La DLCO es dependiente de la ventilación alveolar y del volumen pulmonar. Es medida de acuerdo con la CPT y normalizada según la ventilación alveolar (DLCO/VA). La mejor evidencia que se tiene del efecto del envejecimiento sobre la DLCO ha sido obtenida de un estudio analítico de tipo transversal, en el cual se excluyeron de forma rigurosa pacientes con enfermedad pulmonar y se incluyeron 6 sujetos con edades entre 69 a 85 años³⁰. En este estudio se encontró una baja DLCO/VA en los participantes ancianos. Debido a que la DL fue normalizada según la VA, el bajo valor encontrado sugiere alteracio-

nes en los componentes de la membrana alveolo-capilar más que por pérdida de la superficie del área alveolar. La reducción anual de la DLCO es de 0.2-0.32 ml/min/mm Hg en hombres y de 0.06-0.18 ml/min/mm Hg en mujeres. Esta disminución es más pronunciada a partir de los 40 años de edad ⁴.

El principal factor asociado con la reducción en la DLCO es pérdida del área de superficie alveolar, sin embargo se han encontrado otros factores relacionados como son alteración en la relación V/Q, disminución del volumen del área alveolar, disminución en la densidad de los capilares pulmonares, disminución en el volumen sanguíneo capilar pulmonar ^{12, 24}.

VALORES DE GASES SANGUÍNEOS

Con lo descrito previamente hay una base fisiológica que explica una baja PaO₂ y un aumento en la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (AaDO₂).

Diferentes investigaciones han demostrado una disminución de la PaO₂ con la edad y se ha estimado que después de los 30 años la PaO₂ disminuye aproximadamente 0.22 mm Hg por año ²⁴. No obstante los requerimientos en ancianos de oxígeno en reposo son menores debido a que presentan una reducción en el metabolismo basal. Entre los factores que se tienen para esta disminución se encuentran la alteración en la relación V/Q debido a un incremento en el volumen y ventilación del espacio muerto que se presenta con el envejecimiento, los grandes cortocircuitos fisiológicos de perfusión y los componentes de la membrana al-

veolo-capilar que tienden a producir una baja PaO₂ y una amplia AaDO₂ ²¹.

Se han propuesto diferentes fórmulas para determinar la PaO₂ de acuerdo con la edad. Los siguientes resultados de la PaO₂ ajustados según la edad fueron obtenidos en personas de 85 años de edad:

1. PaO₂ mm Hg = 104.2 - 0.27 × edad (años) = 81 mm Hg ⁴⁰.
2. PaO₂ mm Hg = 100.1 - 0.325 × edad (años) = 72 mm Hg ⁴¹.
3. PaO₂ mm Hg = 109 - 0.43 × edad (años) = 73 mm Hg ⁴².

La primera ecuación proviene de un estudio realizado en pacientes hospitalizados con enfermedad cardiovascular con edades entre los 15 a 75 años. La segunda ecuación es citada en un artículo de revisión, en el cual se indica que el valor del límite inferior normal puede ser el 90% del valor calculado, en el ejemplo presentado sería una PaO₂ de 64 mm Hg. La tercera ecuación proviene de un estudio realizado en Italia con 152 ancianos del área rural, con rangos de edades entre 14 a 84 años, no fumadores y sin evidencia clínica, de laboratorio ni radiológica de enfermedad cardíaca, pulmonar, tiroidea, hematológica ni hepática, lo que lo convierte en uno de los estudios más representativos en este tópico.

La presión alveolar de oxígeno (PAO₂) no cambia e incluso tiende a aumentar con el envejecimiento, esto hace que la AaDO₂ que en condiciones normales es de 5 mm Hg, se incrementa, lo cual es producido por cambios en la relación V/Q.

Tabla 6.3

MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO

Mecanismos constitutivos
• Sistema anatómico de purificación del aire
• Sistema de aclaramiento mucociliar
• Reflejos expulsivos: tos
• Sustancia tensoactiva
• Mecanismos celulares fagocíticos
Mecanismos adquiridos
• Mediados por anticuerpos
• Mediados por células

Aunque la P_{aO_2} disminuye con la edad, la presión arterial de CO_2 (P_{aCO_2}) no presenta cambios, lo cual es debido a que la P_{aCO_2} está determinada por el balance entre el CO_2 producido por el metabolismo del organismo y la ventilación alveolar; en el anciano tanto la ventilación alveolar como la actividad metabólica disminuyen, lo cual determina que la P_{aCO_2} no se incremente de manera notable ¹¹.

Es importante mencionar que no se producen cambios a nivel del valor del pH arterial en los ancianos y que cualquier alteración en estas cifras debe obligar al clínico a investigar las posibles etiologías en forma similar a como se hace en pacientes adultos jóvenes ¹¹.

MECANISMOS DE DEFENSA

El aparato respiratorio es uno de los sistemas que tiene mayor contacto con el medio ambiente. En reposo, más de 10.000 litros de aire entran al día por la vía aérea para llegar a la extensa superficie alveolar y efectuar el intercambio

gaseoso. En el aire inhalado se pueden aislar gran cantidad de elementos como antígenos orgánicos, tóxicos químicos o físicos y microorganismos. A pesar del contacto continuo con estos elementos, las vías aéreas son estériles a partir de la primera división bronquial gracias al eficiente mecanismo defensivo que poseen.

Los mecanismos de defensa han sido divididos en dos grandes grupos: los mecanismos de defensa inespecíficos o constitutivos y los mecanismos de defensa específicos, adquiridos o inmunológicos. Estos mecanismos de defensa interactúan de forma estrecha entre sí con el objetivo de conservar la integridad del sistema respiratorio.¹² En la tabla 6.3, se nombran los mecanismos de defensa del aparato respiratorio.

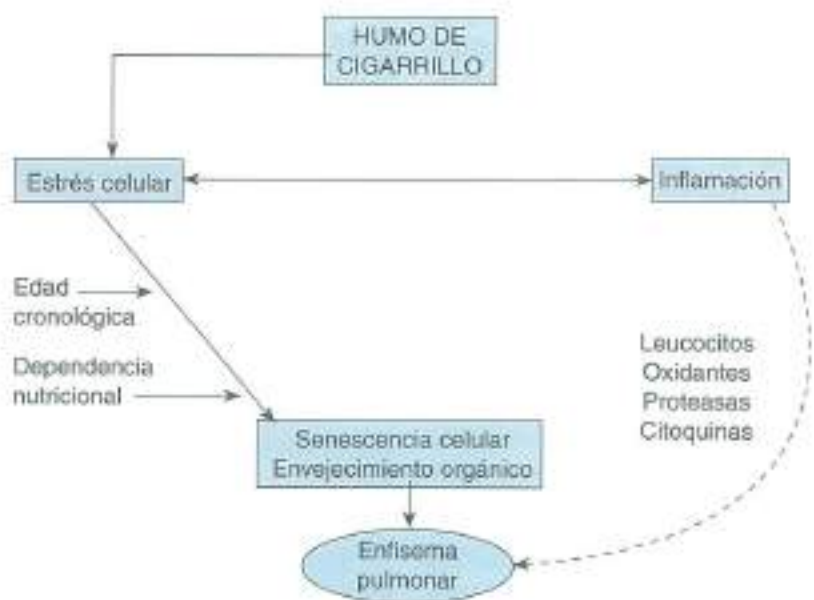
Dentro de los mecanismos de defensa constitutivos está el sistema anatómico de purificación del aire, el cual está conformado por las estructuras respiratorias de las vías aéreas superiores. Las fosas nasales además de

humedecer y calentar el aire inspirado remueven y filtran las partículas mayores de 10μ ; las partículas de menor tamaño que pueden llegar hasta el alveolo son fagocitadas por el macrófago alveolar, los cuales son removidos por el drenaje linfático o por el sistema mucociliar. El moco bronquial es una sustancia necesaria para el adecuado funcionamiento del sistema respiratorio, está constituido por agua, glicoproteínas, trasudado sérico, enzimas proteinolíticas, inmunoglobulinas y lípidos. Con el envejecimiento normal se produce una disminución en la producción de moco bronquial lo cual expone al epitelio a una mayor probabilidad de daño y a la adherencia de microorganismos¹⁴.

Diferentes factores afectan el sistema de aclaración mucociliar en los

ancianos entre los cuales se tienen: la exposición al humo del cigarrillo, bajas temperaturas, contaminación ambiental, entre otros. Se ha encontrado que el transporte mucociliar disminuye con la edad. La velocidad de aclaramiento del moco traqueal es más lenta en ancianos no fumadores que en personas de menor edad¹⁵. Cuando el sistema de transporte mucociliar no puede expulsar las partículas irritantes, se desencadena el mecanismo reflejo de la tos.

La tos en una persona sana no es el principal mecanismo de aclaración mucociliar. Por el contrario, en personas con patología bronquial crónica, la tos contribuye con cerca del 50% de la efectividad del mecanismo del aclaramiento mucociliar al lograr la expulsión del moco y de las secreciones bron-



Gráfica 6.4. Factores relacionados con la inflamación del envejecimiento y tabaquismo en el desarrollo de enfisema pulmonar. Adaptado de Referencia 28.

quiales acumuladas⁴⁶. En el anciano el reflejo de la tos está disminuido debido a diferentes factores entre los cuales se tienen: la necesidad de un mayor estímulo en las vías aferentes mediadas por el vago a nivel laríngeo y bronquial para desencadenar el reflejo, alteración a nivel central de la percepción para la broncoconstricción e integración del mecanismo de la tos y disminución en la fuerza de los músculos respiratorios producto de la sarcopenia relacionada con el envejecimiento, que se requiere para generar presión inspiratoria y espiratoria máxima⁴⁶.

A nivel de los mecanismos celulares fagocíticos, la primera línea de defensa la constituye el macrófago alveolar residente, encargado de proteger a bronquiolos pequeños y alvéolos. El neutrófilo desempeña un papel protagónico en la inflamación pulmonar aguda y crónica pulmonar, mediante la liberación de enzimas como mieloperoxidasa, elastasa, catepsina G y proteincinasas 3, como también otras sustancias antibacterianas como anión superóxido y defensinas. La función del neutrófilo puede encontrarse alterada en ancianos principalmente en la capacidad de quimiotaxis y fagocitosis⁴⁷. Pese a esto, se ha documentado un incremento en el número de neutrófilos en muestras de lavado broncoalveolar, que en asocio con un aumento en citoquinas como interleucina 1 y 8, sugiere una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado conocido como inflamación del envejecimiento, que puede explicar el daño del tejido pulmonar y como resultado disminución en la reserva funcional a nivel pulmonar con la edad⁴⁸. La combinación de produc-

ción de citoquinas proinflamatorias y otras respuestas del huésped pueden llevar a apoptosis, necrosis, hiperplasia y alteración del mantenimiento de las células lo que ocasiona destrucción del alveolo y remodelación de la vía aérea. En la gráfica 6.4 se muestra como la interacción de los factores relacionados con el envejecimiento (inflamación del envejecimiento) y el tabaquismo pueden acelerar el desarrollo del enfisema pulmonar.

Los mecanismos adquiridos mediados por células están a cargo de una población de linfocitos, que cooperan con el macrófago alveolar para reforzar su actividad fagocítica y bactericida. Esta cooperación se lleva a cabo mediante dos procesos: la citotoxicidad mediada por células y las reacciones mediadas por linfoquinas. El número de linfocitos T periféricos no cambia de forma importante con la edad, aunque ha sido demostrado que su capacidad para generar una respuesta inmune disminuye, lo que produce una disminución en las defensas a nivel pulmonar⁴⁹. En el sistema respiratorio las respuestas inmunes específicas son las que con mayor frecuencia se afectan con la edad. Aunque la presentación de antígeno permanece casi sin cambios, la producción de citoquinas se altera, esto hace que la población geriátrica sea más susceptible a las infecciones y neoplasias⁴⁹.

SISTEMA AUTONÓMICO

Los cambios relacionados con el envejecimiento de la respuesta del músculo liso al estímulo farmacológico, pueden

cambiar la presentación de los síntomas de las enfermedades pulmonares, modificar el valor predictivo de las pruebas diagnósticas y alterar la respuesta al tratamiento.

Por ejemplo, la metacolina inhalada es una sustancia parasimpaticomimética que produce broncoconstricción por el estímulo de los receptores de acetilcolina localizados en el músculo liso bronquial, que se utiliza en las pruebas de provocación bronquial con el objetivo de demostrar hiperactividad bronquial y de excluir o documentar la presencia de asma²⁰. Los efectos que tiene la edad sobre la respuesta broncoconstrictiva de la metacolina fueron reportados en el Estudio de Envejecimiento Normativo, donde se encontró que 161 de los participantes que nunca habían fumado (promedio edad: 62 años y rango 41-84 años) tuvieron una respuesta significativa a la prueba de la metacolina sin síntomas de tos o presencia de broncoconstricción y concluyeron que la prueba de estimulación con metacolina en personas asintomáticas carece de significancia clínica conocida²¹. No hay datos que sugieran diferencias relacionadas con la edad en cuanto al uso de agentes anticolinérgicos inhalados.

CAPACIDAD DE EJERCICIO

No existe evidencia de que los cambios normales del envejecimiento presentados a nivel de los volúmenes pulmonares o del VEF₁ estén asociados con una alteración en el desempeño de las actividades de la vida diaria, aunque se debe tener en cuenta que al igual

que los demás músculos esqueléticos del cuerpo humano, los músculos de la respiración son más proclives a padecer fatiga, debido a la menor fuerza de contracción y capacidad para generar presión en situaciones de estrés donde están incrementados los requerimientos ventilatorios, como en una neumonía o en exacerbaciones de la EPOC²². Además de la dificultad para ajustar la respuesta ventilatoria al ejercicio, los ancianos tienen un inicio más rápido de cambio de metabolismo aerobio que requiere O₂ a uno anaerobio, independiente de O₂²³.

El consumo máximo de O₂ (VO_{2máx}) es el índice utilizado para medir el trabajo físico en el organismo. Alcanza su máximo valor entre los 20 a 30 años de edad y después de los 30 años disminuye en un 9% por década en hombres sin entrenamiento y solo 5% en atletas o personas sometidas a programas de ejercicio²⁴. Esta declinación es más pronunciada en personas sedentarias que en quienes realizan ejercicio de forma regular, esto es debido a que el ejercicio puede modular el deterioro funcional pulmonar, más no previene ni detiene la declinación en la función pulmonar asociada con la edad²⁵.

El VO_{2máx} está determinado por la función cardíaca, el trabajo respiratorio y la utilización del O₂ por los músculos del cuerpo. Es la disminución de la masa muscular magra en mayor proporción y en menor medida el gasto cardíaco los principales determinantes para la disminución de este indicador durante el envejecimiento.

REPERCUSIONES DEL ENVEJECIMIENTO PULMONAR Y LA FUNCIONALIDAD AL ENVEJECER

La función respiratoria se altera por cambios en pared torácica, músculos respiratorios, y el control de la respiración. Dado que la distensibilidad pulmonar aumenta debido a los cambios en la elasticidad pulmonar, la distensibilidad de la pared torácica disminuye progresivamente y se presume que la causa es la disminución de la movilidad de las articulaciones costovertebrales acompañada de estrechamiento de los espacios de los discos intervertebrales, la calcificación de los cartílagos costales, y la aparición gradual de diferentes grados de cifoscoliosis²². El rendimiento de los músculos respiratorios también disminuye; la fuerza diafragmática máxima se reduce, y los músculos intercostales pierden área de sección transversal y son menos capaces de contribuir a la ventilación así como también la pared torácica pierde su distensibilidad²³.

Los cambios en el control de la respiración se producen tanto en estados de vigilia y sueño con respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia²⁴, una respuesta anormal a las cargas resistivas²⁴, y una mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño²⁵. Aunque estos cambios improbablemente lleven a una disfunción respiratoria clínicamente significativa en ancianos sanos, ellos pueden tener un impacto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad cuando se produce una situación de stress, tal como una infección respiratoria baja. Algunos trastornos respiratorios son más propensos a

aparecer en la edad avanzada, y varios factores asociados a la edad pueden contribuir a una función pulmonar alterada en los ancianos. Los trastornos respiratorios más importantes que tienden a aparecer en las personas mayores son aquellas que involucran una remodelación de las vías aéreas o del parénquima pulmonar distal (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática), y la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva es probable que este subestimada y subdiagnosticada en personas mayores^{26, 27}. Las personas ancianas que padecen estos trastornos respiratorios tienen en gran medida mayor riesgo de infecciones de las vías respiratorias en comparación con los que no tiene una enfermedad pulmonar estructural, sobre todo si fuman o han desarrollado enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada.

Recordemos que el envejecimiento genera cuatro cambios importantes en la estructura y función del sistema respiratorio. Hay una reducción en el retroceso elástico del pulmón que causa el denominado "enfisema senil", una condición caracterizada por reducción de la superficie alveolar, sin destrucción alveolar, que se asocia con la hiperinflación, distensibilidad pulmonar aumentada y reducción de la capacidad de difusión alveolo-capilar. Hay una disminución en distensibilidad de la pared torácica, debido a la calcificación de sus articulaciones, cifosis dorsal y "tórax en tonel". Hay una disminución en la fuerza de los músculos respiratorios que se correlaciona con el índice cardíaco, el estado nutricio-

nal y la hiperinflación, y hay una reducción en la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia, así como en la percepción de un aumento en la resistencia de las vías respiratorias. El incremento de la distensibilidad pulmonar estática combinada con la disminución de la distensibilidad de la pared torácica lleva a un aumento de la capacidad funcional residual con el envejecimiento. Por otro lado, la pérdida del retroceso elástico de las vías respiratorias y alveolos, combinado con la reducción en la fuerza de los músculos de la espiración, conduce a un aumento del volumen residual y a disminución de la relación VEF₁/CVF. A pesar de estos cambios, el sistema respiratorio mantiene un intercambio adecuado de gas en reposo y durante el ejercicio durante la vida entera, mostrando una PaCO₂ normal y una ligera disminución de la PaO₂ (-0,3 mm Hg por año), que se atenúa a ser casi imperceptible en la edad de 70 años.

CONCLUSIONES

Como en otros órganos, el proceso del envejecimiento lleva a una disminución en la reserva fisiológica a nivel respiratorio, pese a esto, ancianos sin enfermedad pulmonar pueden conservar capacidad para mantener altos niveles de actividad y ejercicio. Las principales características del envejecimiento del sistema respiratorio reflejan cambios

anatómicos y estructurales a nivel del retroceso elástico pulmonar y disminución en la distensibilidad de la pared torácica, lo cual es agravado por deterioro en la fuerza de los músculos respiratorios producto de la sarcopenia. La disminución en el retroceso elástico estático del pulmón produce un incremento en el volumen y la capacidad residual funcional. Estos cambios ocasionan dilatación de la vía aérea, colapso de las pequeñas vías aéreas y disminución de los volúmenes espiratorios, los cuales son similares a los presentados en el enfisema y en la enfermedad de pequeñas vías aéreas. La distensibilidad de la caja torácica disminuye y la del pulmón se incrementa, esto produce un mayor trabajo respiratorio y ubica al grupo de ancianos en mayor riesgo para desarrollar insuficiencia respiratoria cuando se añade un evento estresante que incrementa las demandas metabólicas y ventilatorias.

El intercambio gaseoso no se altera en el reposo, no obstante durante el ejercicio se produce alteración en la V/Q debido al cierre de las pequeñas vías aéreas y disminución de la superficie alveolar.

Finalmente, la pérdida de adaptación fisiológica y la inflamación del envejecimiento hace que el grupo de personas ancianas sean vulnerable para desarrollar infecciones y enfermedades pulmonares crónicas.

Bibliografía

1. Cassel CK. In defense of a department of geriatrics. *Ann Intern Med* 2000;4:297-301.
2. De Martinis M, Timiras PS. The Pulmonary Respiration, Hematopoiesis and Erythrocytes. In: Timiras P, ed. *Physiological Basis of Aging Geriatrics*. 4th. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 277-95.
3. Isaacs B. *The challenge of geriatric medicine*. Oxford: Oxford University press; 1992.
4. Dyer CAE, Stockley RA. The aging lung. *Rev Clin Gerontol* 2006;16:99-111.
5. Zeleznik J. Normative aging of the respiratory system. *Clin Geriatr Med* 2003;180:513-8.
6. Lercher P, Schmitzberger R. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *Eur Respir J* 1997; 10: 2602-07.
7. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-81.
8. Van Pelt W, Borsboom GJJM, Rijcken B, Schouten JP, van Zomeren BC, Quanjer PH. Discrepancies between longitudinal and cross-sectional change in ventilatory function in 12 years of follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1218-26.
9. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with Ageing. *Eur Respir J* 1999; 13:197-205.
10. Thompson AB, Scholer SG, Daughton DM. Altered epithelial lining fluid parameters in old normal individuals. *J Gerontol* 1992; 47:M171-176.
11. Enright PL. Aging of the Respiratory System. In: Hazzard WR, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, High KP, Asthana eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th. New York: McGraw-Hill; 2009. p.983-86.
12. Verbeke E, Cauberghs M, Mertens I. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. I: Structural aspects. *Chest* 1992;101:793-799.
13. Crapo RO. The aging lung. In: Mahler DA, ed. *Pulmonary Disease in the Elderly Patient*. Vol. 63. New York: Marcel Dekker; 1993. p.1-21.
14. Culver BH. Fisiología. En: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Tratado de Neumología*. 1ed. Madrid: Harcourt; 2001. p. 1-4.
15. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231-243.
16. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, Nakamura H, Hashimoto Y, Yokoyama M. Respiratory muscle strength and hemodynamics in chronic heart failure. *Chest* 1994;105:355-359.

17. Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M307-316.
18. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39: 412-23.
19. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol* 2001;26:78-89.
20. Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: clinical evaluation, biological markers and other evaluation tools. *J Nutr Health Aging*. 2009 Oct;13(8):724-8.
21. Tolep K, Kelsen SG. Effects of aging on respiratory skeletal muscles. *Clin Chest Med* 1993;14:363-378.
22. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly: correlates and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:430-438.
23. Patiño JF. Gases Sanguíneos. Fisiología de la respiración e insuficiencia respiratoria aguda. 6ed. Santa Fé de Bogotá: Editorial Medica Internacional Ltda.;1998.p.35-88.
24. Sprung J, Gajic O, Warner DO. Review article; age-related alterations in respiratory function e anesthetic considerations. *Can J Anaesth* 2006; 53: 1244-57.
25. Ocampo JM, Aguilar CD, Gómez JF. Envejecimiento del sistema respiratorio. *Rev Colomb Neumol* 2005; 17: 178-190.
26. Oyarzún G Manuel. Función respiratoria en la senectud. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 411-418.
27. McClaran SR, Babcock MA, Pegelow DF. Longitudinal effects of aging on lung function at rest and exercise in healthy active fit elderly adults. *J Appl Physiol* 1995;78:1957-1968.
28. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 851-58
29. Lercher P, Schmitzberger R. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *Eur Respir J* 1997;10:2502-2507.
30. Barker DJP, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 1991;303:671-675.
31. López JH. Fisiología del envejecimiento. 1ed. Bogotá: Impreandes presencia S.A.;1998.p.28-41.
32. Van Pelt W, Borsboom GJJM, Rijcken B. Discrepancies between longitudinal and cross-sectional change in ventilatory function in 12 years of follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1218-1226.

33. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Cardiovascular Health Study. Am Rev Respir Dis* 1993;147:125-133.
34. Connolly MJ, Jarvis EH, Hendrick DJ. Late-onset asthma in a demented elderly patient. The value of methacholine challenge in diagnosis. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:539-541.
35. Connolly MJ. Obstructive airways disease: a hidden disability in the aged. *Age Aging* 1996;25:265-267.
36. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994;331:25-30.
37. Páez S, Reyes PV, Serrano FO, Solarte I, Restrepo J, Maldonado D, Torres CA. Fisiología pulmonar. En: Chaparro C, Awad CE, Torres CA, eds. *Fundamentos de Medicina. Neumología*. 5ed. Medellín: Quebecor impreandes;1998.p.20-54.
38. Yernault JC. Dyspnoea in the elderly: a clinical approach to diagnosis. *Drugs Aging* 2001;18:177-87.
39. Stam H, Hrachovina V, Stijnen T. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994;76:2356-63.
40. Møllegaard K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal men. *Acta Physiol Scand* 1966;67:10-20.
41. Knudson RJ. How aging affects the normal lung. *J Respir Dis* 1981;2:74-84.
42. Sorbini CA, Grassi V, Solinas E. Arterial oxygen tension in relation to age in health subjects. *Respiration* 1968;25:3-13.
43. Sánchez CE, Reyes PV, Awad CE. Mecanismos de defensa del aparato respiratorio. En: Chaparro C, Awad CE, Torres CA, eds. *Fundamentos de Medicina. Neumología*. 5ed. Medellín: Quebecor impreandes;1998.p.55-64.
44. Gyetko MR, Toews GB. Immunology of the aging lung. *Clin Chest Med* 1993;14:379-391.
45. Bennett WD, Chapman WF, Gerrity TR. Ineffectiveness of cough for enhancing mucus clearance in asymptomatic smokers. *Chest* 1992;102:412-416.
46. Newnham DM, Hamilton SJC. Sensitivity of the cough reflex in young and elderly subjects. *Age Aging* 1997;26:185-188.
47. Ginaldi L, Sternberg H. The immune system. In: Timiras P, ed. *Physiological basis of aging and geriatrics*. 4th. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 231-48.
48. Ocampo JM. Estrés y enfermedades del adulto mayor. En: Herrera JA (ed). *Psiconeuroinmunología para la práctica clínica*. 1ª ed. Santiago de Cali: Programa editorial Universidad del Valle; 2009. p. 109-128.
49. Salvador J, Adams EJ, Ershler R, Ershler WB. Future challenges in analysis and treatment of human immune senescence. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 133-48
50. McFadden ER. Asthma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's. Principles of Internal Medicine*. 16th. New York: McGraw-Hill;2005.p.1508-1516.

51. Sparrow D, O'Connor G, Colton T. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function. The normative aging study. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1255-1260.
52. Peterson DD, Fishman AP. The lungs in later life. In: Fishman AP, editor. *Pulmonary disease and disorders: update 1*. New York: McGraw-Hill; 1982. pp. 123-136.
53. Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia *Am Rev Respir Dis* 1981;124:387-391.
54. Tack M, Altose M, Cherniack N. Effect of aging on the perception of resistive ventilatory loads. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 463-467.
55. Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome. *Sleep* 1994; 17: 77-83.
56. Malik A, Saltoun CA, Yarnold PR, Grammer LC. Prevalence of obstructive airways disease in the disadvantaged elderly of Chicago. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 169-173.
57. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel MP. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:571-576.
58. Karrasch S, Holz O, Jörres RA. Ageing and induced senescence as factors in the pathogenesis of lung emphysema. *Respir Med*. 2008; 102: 1215-30.

Sistema cardiovascular

7

Jorge H. López R.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de mortalidad en la población anciana en el mundo entero se debe a enfermedades del aparato cardiovascular especialmente enfermedad isquémica; de igual forma este grupo de patologías es responsable de un gran número de eventos que originan discapacidad funcional severa y representa enormes cargas económicas y emocionales.

Incontables estudios epidemiológicos han demostrado que la edad es un factor de riesgo determinante para presentar enfermedad cardiovascular, de tal forma que muchas patologías como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, falla cardíaca y eventos cerebrovasculares muestran un aumento persistente con el paso de los años y se ha propuesto que la edad podría ser el único indicador de riesgo para evaluar la probabilidad de eventos cardiovasculares adversos ¹.

Se acepta que los dos sistemas del organismo que muestran mayores cambios con el envejecimiento son el sistema nervioso y el sistema cardio-

vascular, especialmente si se tiene en cuenta que estos cambios tienen alto impacto en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida y que su entendimiento a fondo son indispensables en la práctica de la geriatría diaria, sobre todo porque esta situación irá en aumento a medida que la población mundial vea crecer el porcentaje de personas viejas.

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL CORAZÓN

A nivel celular se presenta una reducción significativa de las células del miocardio con el envejecimiento y se calcula que entre las edades de 17 a 90 años hay una pérdida cercana al 35% de estas células. Esta pérdida lleva a hipertrofia compensatoria de los miocitos adyacentes como mecanismo compensatorio fisiológico ².

En ancianos sin enfermedad cardiovascular se ha logrado documentar un leve aumento en el peso del corazón, así como un leve cambio en

la forma de esta estructura y algunos cambios en la morfología del tabique interventricular y a nivel de la aorta ascendente que conllevan a un estrechamiento en el tracto de salida del ventrículo izquierdo³.

Un estudio informó los resultados de una serie grande de autopsias donde se analizó 765 corazones de pacientes sin cardiopatía ni enfermedad coronaria siendo más de 165 de los casos mayores de 80 años. Se documentó que entre la tercera y séptima década de la vida hay un aumento en el peso del corazón en mujeres pero este tiende a permanecer constante en el sexo masculino; pero entre la séptima y décima década de la vida hay una tendencia a la disminución en el peso cardíaco en ambos sexos. Este trabajo encontró que el grosor medio de la pared libre del ventrículo derecho fue de 3,8 mm mientras que la pared libre del ventrículo izquierdo midió en promedio 12,3 mm. El septum ventricular midió 13,6 mm. Pero en términos generales si parece haber algún grado de aumento del tamaño cardíaco y este se debe a múltiples factores siendo el más importante el aumento en el tamaño de la célula miocárdica ya descrito. También contribuyen el aumento de grasa pericárdica, el depósito de lipofuscina en el tejido cardíaco así como la mayor expresión de amiloide, la mitad de las personas mayores de 70 años presentan depósito de amiloide en su corazón aunque en escasa cantidad y confinado al tejido suricular⁴.

Es ampliamente reconocido que el aparato valvular mitral se torna rígido y engrosado. La incidencia de calcificación del anillo mitral es alta en los viejos

especialmente en mujeres; esta calcificación es un proceso crónico degenerativo que aumenta conforme a la edad y puede afectar a la mitad de las mujeres de edad avanzada y a la tercera parte de los varones. Antes considerada una situación relativamente benigna actualmente se ha visto que su presencia aumenta el riesgo para desarrollar fibrilación auricular, enfermedad coronaria, endocarditis infecciosa, falla cardíaca y eventos embólicos⁵.

Al igual que la calcificación del anillo mitral, la calcificación de la válvula aórtica y la esclerosis aórtica se consideran procesos degenerativos que aumentan en prevalencia con la edad avanzada y con frecuencia pueden coexistir. La prevalencia de calcificación de la válvula aórtica es de 28% en personas entre los 55 y 75 años y del 75% en mayores de 85 años⁶.

De estos cambios referidos especialmente en el aparato mitrosórtico se obtiene la explicación al frecuente hallazgo de soplos de intensidad baja o moderada en las personas de edad avanzada en algunos casos sin implicación clínica como esclerosis aórtica leve y en otros casos más severos, como en la estenosis aórtica, con implicación patológica⁶.

CAMBIOS FUNCIONALES EN EL CORAZÓN

En ancianos sanos en reposo los diámetros de fin de sístole y de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI) no cambian; además la frecuencia cardíaca en reposo se conserva o puede presentar un leve descenso; así mismo en reposo

el volumen latido no cambia o lo hace de manera mínima al comparar ancianos con jóvenes; tampoco se han demostrado cambios sustanciales al medir la fracción de eyección. Por lo anterior se acepta actualmente que en reposo la función sistólica en ancianos sanos se conserva con la edad.

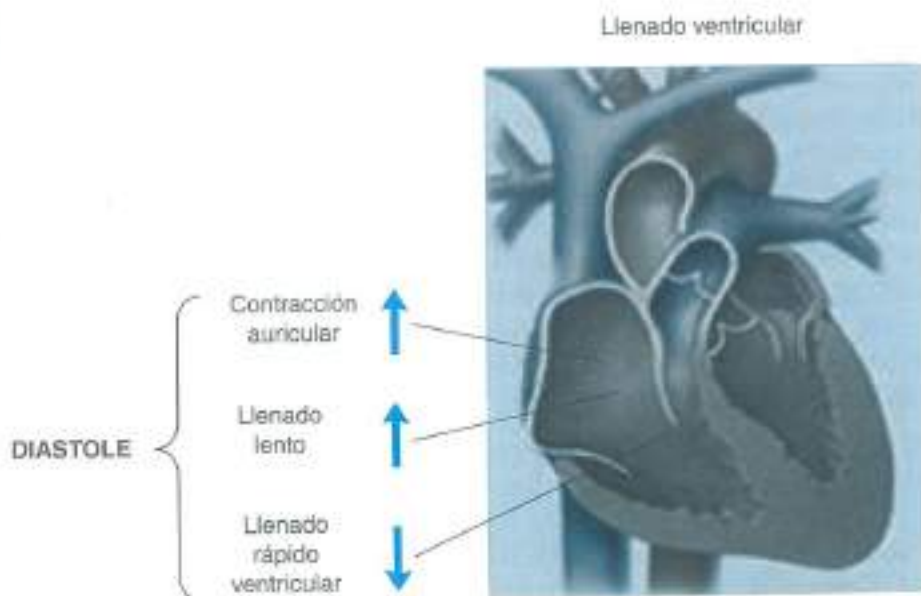
La función diastólica sí suele presentar cambios importantes en corazones envejecidos.

Normalmente durante la diástole se produce el llenado ventricular, el cual puede dividirse en tres etapas; en la primera la sangre acumulada en las aurículas abre las válvulas auriculoventriculares produciéndose el llenado rápido ventricular. En el segundo tercio de la diástole entra una cantidad mucho menor de sangre a los ventrículos tanto en

jóvenes como en ancianos y en la tercera fase interviene en forma activa la aurícula a través de la contracción auricular, la famosa "patada" auricular la cual contribuye con cerca de un 15% del llenado ventricular en los jóvenes pero aporta hasta el 35% del llenado ventricular en personas ancianas (figura 7.1).

Se ha documentado que en el envejecimiento hay una reducción del 50% de la velocidad de la fase temprana de llenado del VI y un incremento en la fase de llenado diastólico tardío entre las edades de 30 a 80 años. De esta manera los ancianos presentan retraso en la relajación y menor distensibilidad del miocardio lo que lleva a incremento en las presiones de fin de diástole y disminución en el llenado pasivo diastólico temprano con

Figura 7.1. El llenado rápido se produce durante la diástole. Las flechas en azul muestran los cambios durante el envejecimiento. Nótese que el llenado lento y la contracción auricular aumentan, siendo la última, determinante para que el llenado ventricular se conserve en el anciano.



umento de la fase tardía activa de llenado diastólico. Se ha sugerido que estos cambios se deben a la acumulación de matriz extracelular, fibrosis y cambios en la dinámica del flujo lento del calcio ².

Así pues, si bien el llenado diastólico temprano cae considerablemente con el envejecimiento, la contracción auricular al final de la diástole actúa como un mecanismo adaptativo lo suficientemente eficaz como para que al final de la diástole, el llenado ventricular sea prácticamente el mismo en viejos sanos comparado con individuos jóvenes. La contracción auricular aumentada en las personas de edad avanzada suele traducirse auscultatoriamente como un S4, el cual es fisiológico en este grupo de edad, pero que debe diferenciarse muy bien del S3, el cual sí es francamente patológico ⁷.

INOTROPISMO Y GASTO CARDÍACO

Como se ha podido documentar por trabajos hechos en modelos animales hay una importante disminución en la respuesta inotrópica con el envejecimiento ante ciertos estímulos farmacológicos como digital y aminas simpaticomiméticas, sin embargo la respuesta contráctil al calcio se conserva de manera intacta; lo cual sugiere la idea de que en la edad avanzada, sin enfermedad cardiovascular presente, se conserva la función intrínseca del músculo cardíaco.

El gasto cardíaco (GC) está determinado por la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen latido (VL). El índice cardíaco (IC) es el producto de dividir GC sobre la superficie corporal.

Los primeros estudios sugerían que el GC disminuía en forma significativa con la edad, pero trabajos recientes con criterios de selección rigurosos que excluyen personas con enfermedad coronaria oculta, han documentado que los varones ancianos en reposo mantienen un índice cardíaco conservado, mientras que en las mujeres ancianas se observa una ligera tendencia a la disminución ⁸.

Por medio de la reserva cardíaca, el corazón puede llegar a multiplicar en cinco o seis veces su gasto cuando las condiciones homeostáticas lo requieran. Para lograr esto, se cuenta con varios mecanismos como aumento de la FC, aumento del volumen sistólico, redistribución del flujo sanguíneo, entre otros; en el anciano para compensar los efectos adversos que ciertos cambios en la FC puedan tener sobre el GC (por ejemplo menor respuesta taquicardizante al estrés), el corazón envejecido aumenta el volumen latido con dilatación cardíaca al final de la diástole. Debe tenerse en cuenta que el GC está influenciado por la tasa metabólica basal y el tamaño corporal, parámetros estos que tienden a disminuir en los viejos. Además para mantener su GC el corazón del viejo mantiene una contracción más prolongada, lo cual le permite vencer una mayor impedancia aórtica. Estos cambios en el árbol arterial y el corazón del anciano son similares, aunque en menor grado, a los vistos en personas hipertensas ⁹.

Una situación que obliga al sistema cardiovascular a apelar a su reserva se presenta durante los cambios de posición. Cuando se adopta la posi-

ción supina aumenta la FC como mecanismo compensatorio normal; como ya se mencionó la magnitud de este aumento es menor en los ancianos y además este aumento de la FC tarda más tiempo en presentarse. Una explicación para este fenómeno parece estar en la disminución de la sensibilidad de los baroreceptores descrita con la edad; durante el envejecimiento hay una aparente reducción en la efectividad de los reflejos mediados por el Sistema Nervioso Autónomo. En individuos entre los 60 y los 70 años se ha observado una tendencia a mantener o a aumentar la resistencia vascular periférica durante el estrés ortostático y así mismo la presión arterial no cambia gran cosa en individuos sanos de edad avanzada como si puede suceder en ancianos frágiles o con patología subyacente, los cuales pueden presentar hipotensión ortostática con alto riesgo de presentar caídas y otros eventos adversos graves ¹⁰.

Puede concluirse que en reposo el corazón del anciano sano desarrolla mecanismos adaptativos que le permiten mantener un gasto cardiaco dentro de los límites de la normalidad, pero en situaciones de estrés la respuesta puede no ser del todo eficaz.

RITMO CARDÍACO

Un cambio constante con la edad es la disminución en la frecuencia cardiaca máxima durante el ejercicio expresada en la fórmula $FC_{MAXIMA} = 220 - EDAD$. Este cambio parece ser debido principalmente a cambios en el sistema nervioso autónomo como se discute en el capítulo correspondiente, reciente-

mente un grupo propuso la fórmula $208 - (edad \text{ en años} \times 0.7)$ como un indicador más confiable para personas mayores de 60 años ¹¹.

En reposo no parece haber cambio significativo con la edad en la frecuencia cardiaca, aunque un estudio encontró que las personas ancianas tienen tendencia a una ligera disminución de ésta. También se ha demostrado que la infusión de un agonista beta como el Isoproterenol, induce menor taquicardia en personas de edad avanzada comparadas con jóvenes ⁶.

Un estudio electrocardiográfico de 24 horas (monitoreo Holter) sobre 98 pacientes entre 60 y 85 años en los cuales se descartó enfermedad coronaria encontró que el ritmo de base fue sinusal en todos los casos, se presentó arritmia supraventricular en el 88 por ciento de casos especialmente latidos ectópicos aislados, hubo un caso (1%) de flutter auricular y no se presentaron eventos de fibrilación auricular. Las arritmias ventriculares, principalmente latidos ectópicos aislados fueron muy frecuentes (88%), algo que también se ha descrito en población joven. Cuatro por ciento de ancianos presentó algún episodio de taquicardia ventricular la cual fue asintomática en todos. La incidencia de arritmias ventriculares y supraventriculares fue más alta a mayor edad de los pacientes. Así pues hubo 24% de casos de arritmias supraventriculares complejas y 49% de arritmias ventriculares complejas casi todas asintomáticas ¹².

ENVEJECIMIENTO CARDIOVASCULAR Y GÉNERO

Algunos estudios han analizado las di-

ferencias que pudieran estar presentes en ambos sexos debidas al proceso de envejecimiento cardiovascular y efectivamente se ha comprobado que existen patrones distintos de envejecimiento. Un estudio que analizó ciertos aspectos al comparar mujeres premenopáusicas (edad entre 18 y 40 años) con mujeres posmenopáusicas (edad entre 50 y 70 años) sanas encontró los siguientes datos interesantes (figura 7.2):

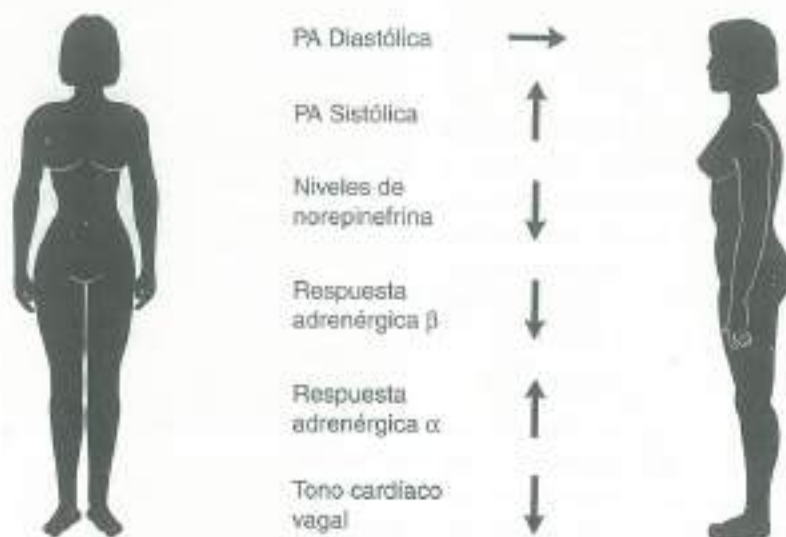
La presión arterial diastólica no cambió pero la presión arterial sistólica fue significativamente mayor en la mujer mayor (123 vs 108 mm Hg); los niveles de norepinefrina en posición supina como en bipedestación eran menores; se encontró disminución en la respuesta beta adrenérgica; aumento de la respuesta alfa adrenérgica; se conservaron los niveles de catecolaminas en reposo pero no ante

el estrés ortostático; el tono cardíaco vagal disminuyó. Los autores concluyen de estos hallazgos que en mujeres jóvenes el control parasimpático es el principal regulador del sistema cardiovascular mientras que en la mujer mayor domina el tono simpático¹³. Este y otros estudios han encontrado que los niveles de catecolaminas plasmática no aumentan con la edad en el sexo femenino, sin embargo en investigaciones hechas en varones ancianos esta hormona aumenta¹⁴.

CORAZÓN DEL ANCIANO Y RESPUESTA AL EJERCICIO

El envejecimiento normal se caracteriza por una adecuada función en estado de reposo con una menor capacidad de respuesta al estrés. El ejercicio implica un importante estrés para el indi-

Figura 7.2. Cambios cardiovasculares en posmenopáusicas comparada con premenopáusicas.



viduo, e
cardio
valor b

El
cardiac
canismo
suprem
joven n
como y
la FC t
en an
ejercici
sentati
rica y
poscar
inefici
del ar
tar ad
durant
deraci
corazó
compe
ción d
un GC
nivele
bajo. I
ner un
mayor
lumer
aume
diastó
van a
presió
origit
vez p
much
disne

S
que e
que
rants
prog

viduo, el cual debe aumentar su gasto cardiaco incluso hasta cinco veces su valor basal.

El incremento de la frecuencia cardiaca es uno de los principales mecanismos para aumentar el GC y es supremamente eficaz en el individuo joven mas no lo es tanto para el viejo como ya se discutió, incluso se sabe que la FC máxima tiende a disminuir aun en ancianos entrenados¹⁶. Durante el ejercicio, los individuos jóvenes presentan vasodilatación arterial periférica y de esta manera se disminuye la poscarga pero este cambio arterial es ineficiente en los ancianos. El corazón del anciano tampoco puede aumentar adecuadamente su contractilidad durante el ejercicio. Según las consideraciones anteriores se acepta que el corazón envejecido utilice de manera compensatoria el mecanismo de la relación de Frank Starling para mantener un GC relativamente adecuado aun con niveles elevados de sobrecarga de trabajo. Para esto, el corazón debe mantener unos volúmenes de fin de diástole mayores y así lograr un adecuado volumen latido; desafortunadamente el aumento en las presiones de llenado diastólicas del ventrículo izquierdo llevan a un aumento retrogrado sobre la presión venosa pulmonar, lo cual puede originar congestión pulmonar que a su vez podría explicar el bajo umbral que muchos ancianos tienen para presentar disnea con el ejercicio⁷.

Se ha demostrado que la VO₂ max, que es la máxima cantidad de oxígeno que el organismo puede utilizar durante el ejercicio disminuye de manera progresiva y significativa con la edad.

Este cambio es menor en ancianos entrenados que en sedentarios¹⁶. El cambio de la VO₂ max se ha calculado en 3 a 8% por década y suele iniciarse en la adultez temprana¹⁷. También se ha demostrado que la fracción de eyección aumenta durante el ejercicio en los jóvenes mientras que esta no aumenta o lo hace de manera pequeña en ancianos sanos¹⁸.

No sobra resaltar que el ejercicio practicado de manera regular presenta claros beneficios en el sistema cardiovascular de cualquier persona tanto jóvenes como ancianos y sus efectos benéficos sobre la morbilidad y mortalidad no solo en corazón sino en otros sistemas es ampliamente reconocido¹⁹.

La tabla 7.1 presenta los principales cambios estructurales y funcionales documentados en el corazón con el envejecimiento.

CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN LA VASCULATURA

Se ha sugerido desde hace varias décadas que las arterias son sitio ideal para estudiar el envejecimiento y que estas sirven como marcador biológico de envejecimiento. Esto es comprensible si se tiene en cuenta la magnitud de los cambios presentes a este nivel con el paso de los años, iniciando en edades tempranas de la vida (figura 7.3).

El remodelamiento arterial especialmente dado por engrosamiento difuso de la íntima de las arterias es un fenómeno presente en casi todas las especies estudiadas como ratas, conejos, primates y el ser humano.

Tabla 7.1
**PRINCIPALES CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES
 DOCUMENTADOS EN EL CORAZÓN CON EL ENVEJECIMIENTO**

Peso del corazón	+
Tamaño miocito cardíaco	+
Número de miocitos cardíacos	-
Enlaces cruzados de las fibras colágeno	+
Fración de eyección	=
Volumen latido	=
Gasto cardíaco	=
Llenado diastólico temprano	-
Llenado de fin de diástole	+
Respuesta cronotrópica a estímulo beta adrenérgico	-
Respuesta inotrópica a estímulo beta adrenérgico	-
Respuesta inotrópica a digitálicos	-
Función lusitrópica	-
Liberación de péptido natriurético	+

+ Aumenta - Disminuye = No cambia.

Adaptado de Referencia 3.

Estos experimentos han encontrado aumento desorganizado de pequeñas células de músculo liso vascular así como aumento de colágeno *tipo I* y *III*. Otros cambios importantes observados son aumento de la luz del vaso, aumento de su rigidez, aumento de macrófagos y células T y disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico.

Otro fenómeno molecular persistente con el envejecimiento es el relacionado a un aumento en la transcripción, traducción y activación de metaloproteínasa de matriz *tipo II* (MMP II) en el interior de la pared arterial, y además disminución de los factores que inhiben la presencia de esta sustancia como el inhibidor tisular de MMP II.

Con el envejecimiento se ha do-

cumentado aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS). En el otro lado de la moneda se ha visto que algunos tipos de superóxido dismutasas (SOD) disminuyen, si bien otros antioxidantes pueden encontrarse aumentados. El efecto final es un desbalance hacia un mayor estrés oxidativo, lo cual conlleva a una disminución en la actividad de óxido nítrico endotelial y a la generación de niveles elevados de peroxinitrito. Estos hechos explican la mayor parte de la disminución de la vasorelajación dependiente del endotelio presente en el envejecimiento, así como de la respuesta proinflamatoria que le acompaña y de algunos de los cambios estructurales que se observan en la pared del vaso²⁵.

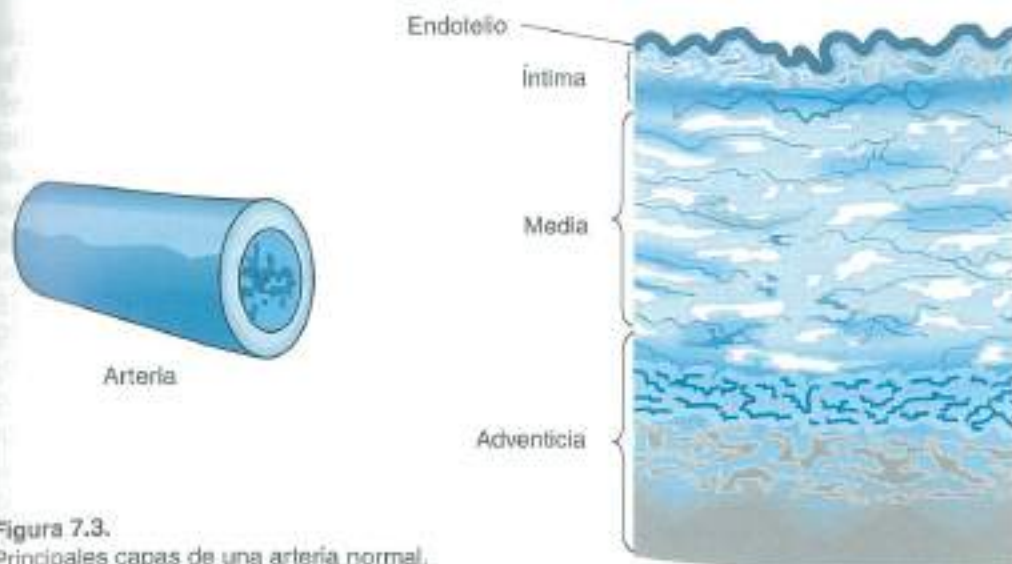


Figura 7.3.
Principales capas de una arteria normal.

Las células del músculo liso vascular o VSMC por sus siglas en inglés ("vascular smooth muscular cells") presentan cambios dramáticos con la edad lo cual las lleva a un fenotipo heterogéneo. Al envejecer estas células presentan mayor crecimiento y mayor tendencia a invadir. Además estas células presentan acortamiento de los telómeros por lo cual entran en senescencia replicativa y presentan estos cambios al parecer por daño al DNA. Estos mecanismos parecen inducir aumento en la producción de una serie de productos entre los cuales sobresalen algunas interleucinas (IL) como la IL 1, IL 6, IL 8, moléculas de adhesión intercelular (ICAM), e inhibidor del activador del plasminógeno, a este fenómeno se le describe como fenómeno secretorio asociado a la senescencia. De esta manera las VSMC se comportan como células proinflamatorias no convencionales.

Cambios en la capa media

Los más importantes son el depósito de proteínas de matriz extracelular como fibronectina y metaloproteasas de matriz *tipo II*. Esto lleva a cambios estructurales como aumento de colágeno *tipo I* y *III* y disminución de la elastina lo cual se traduce en mayor rigidez del vaso ²⁰.

Con el envejecimiento la matriz extracelular sufre diversos cambios por acúmulo de colágeno, calcificación y fragmentación además del depósito de productos de glicación avanzada (AGE). Algunos expertos proponen que la interacción de VSMC con la matriz extracelular sumado al estado proinflamatorio anormal descrito inicia lo que sería una enfermedad arterial subclínica. No en vano dos entidades altamente prevalentes con la edad son la arterioesclerosis y la hipertensión arterial ²¹.

Cambios en la Intima

Se ha demostrado que las arterias elásticas como la aorta se dilatan con la edad, lo cual lleva a un aumento del tamaño de su luz. El grosor de la pared arterial aumenta de manera lineal en casi tres veces desde los 20 hasta los 90 años aun en ausencia de placas ateroscleróticas y este aumento se presenta en mayor magnitud en la capa íntima ²⁰.

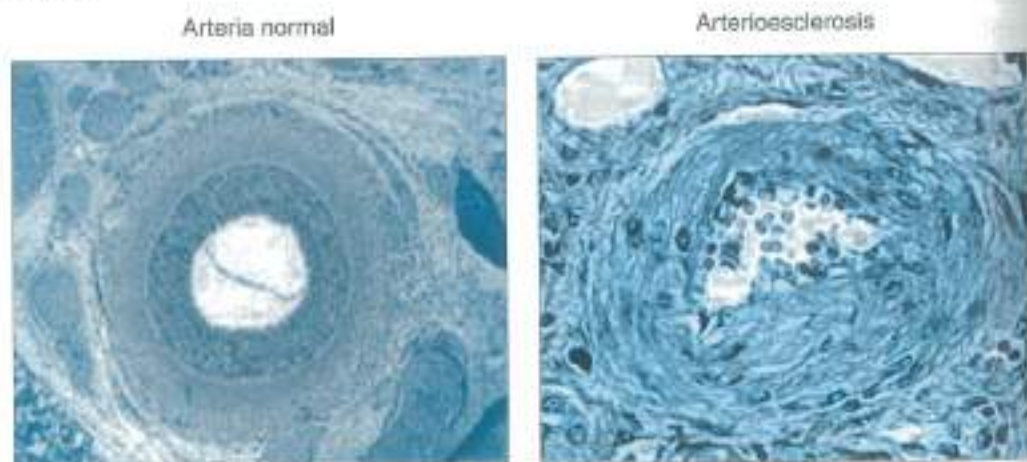
Como ya se apuntó antes es bien reconocido un aumento en la rigidez de las grandes arterias con el envejecimiento, lo cual es concomitante con un aumento no solo de la pared del vaso sino también del diámetro total. En el ser humano el radio interno de la aorta durante la sístole aumenta 9% por década desde los 20 hasta los 60 años de edad (figura 7.4). En los vasos periféricos también aumenta el diámetro pero en menor proporción al visto en la aorta; en cambio el grosor de la pared aumenta más que en esta gran arteria. Las arterias coronarias aumentan

en longitud y amplitud y generalmente se tornan tortuosas como sucede con la gran mayoría de las arterias sistémicas. La rigidez presente en las arterias centrales, no se presenta en las arterias musculares, lo cual significa que los procesos de envejecimiento no son iguales en los mismos lechos vasculares ²².

Se ha propuesto como explicación a estos cambios vasculares con el envejecimiento que el aumento del tono vascular se origina por cambios en la dinámica del calcio de la célula del músculo liso vascular. Del mismo modo la disminución en el contenido de elastina con un incremento proporcional del colágeno en el vaso, pueden contribuir en la mayor rigidez vascular que se presenta durante el envejecimiento. Este aumento en la rigidez se traducirá en un aumento en la velocidad de la onda de pulso ²¹.

Este aumento en la velocidad de la onda de pulso en el sistema arterial es uno de los cambios más universalmen-

Figura 7.4. Aspecto histológico de una arteria con arterioesclerosis comparada con arteria normal.



mente con la stémias arterias as pro-guales cación el en- l tono en la la del modo e elástico ontri- tr que iento, aduci- l de la l de la rial es lmen- la

te encontrados en el ser humano con la edad y su medición es un fiel indicador de la rigidez arterial. El aumento en la rigidez aórtica origina un aumento en la velocidad en la onda de pulso, esto significa que la onda retrógrada va a llegar al ventrículo en una fase más temprana de la sístole y no durante la diástole como sucede en jóvenes, esto a su vez representa mayor resistencia a vencer por el ventrículo al terminar la sístole y explica en parte el aumento de la presión arterial sistólica con la edad. Se ha documentado un aumento en la velocidad de la onda de pulso de 83% desde el nacimiento hasta los 90 años en una población rural de la China y de 135% en una zona urbana de su capital Beijing²³.

Algunos autores proponen que la medición clínica de la rigidez arterial puede servir como marcador de riesgo cardiovascular de una manera más pre-

cisa que otros marcadores como la presión arterial o marcadores bioquímicos como las LDL, al ser estos últimos valores que pueden variar continuamente mientras que la rigidez arterial implica un proceso establecido constante. Esta medición puede hacerse por medio de presión central de pulso midiendo la velocidad de la onda de pulso carotidea-femoral, la cual da una estimación del grado de rigidez aórtica²⁴.

La expresión de angiotensina II aumenta en las arterias envejecidas. Esta sustancia induce vasoconstricción, estimula la producción de colágeno, aumenta la oxidación a través de la vía de la NADPH y favorece la migración de células del músculo liso vascular.

La angiotensina II juega un papel fundamental en la modulación de muchos estímulos y señales intracelulares que regulan el envejecimiento arterial

Tabla 7.2

PRINCIPALES CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DOCUMENTADOS EN LAS ARTERIAS CON EL ENVEJECIMIENTO

Dilatación de la luz del vaso	+
Engrosamiento difuso de la íntima	+
Rigidez	+
Contenido de colágeno	+
Contenido de elastina	-
Disfunción endotelial	-
Cantidad de células del músculo liso vascular	+
Producción de óxido nítrico	-
Producción de angiotensina II	+
Secreción de inhibidor del activador del plasminógeno	+
Macrófagos	+

+ Aumenta - Disminuye = No cambia. Adaptado de Referencia 21.

tanto en la parte estructural como funcional así como su respuesta a cambios adaptativos. La importancia de esta sustancia estriba en que muchos de los mismos factores tanto metabólicos como enzimáticos y celulares que son activados o inhibidos por angiotensina II son factores ampliamente reconocidos como fundamentales en la patogénesis y promoción de enfermedades arteriales especialmente arterioesclerosis e hipertensión arterial entre otras³⁰.

La tabla 7.2 resume los principales cambios arteriales con el envejecimiento.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

El endotelio sano debe mantener un balance dinámico y constante el cual es regulado por múltiples productos entre los cuales sobresalen factores relajantes dependientes del endotelio, factores de contracción dependientes de endotelio y el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio entre otros. El envejecimiento se acompaña de deterioro en este equilibrio favoreciendo la vasoconstricción y la tendencia a la trombosis. El estrés oxidativo y la activación de ciertas vías inflamatorias juegan un papel central en el envejecimiento cardiovascular, además la inflamación está considerada actualmente como evento principal en el proceso de aterosclerosis durante el envejecimiento. Se sabe actualmente que el envejecimiento arterial aún en ausencia de los reconocidos factores de riesgo para aterosclerosis se asocia con expresión de genes que cambian el perfil hacia un estado pro-inflamatorio. Este perfil se expresa con aumento de las moléculas de adhesión, aumento en

la interacción endotelio-leucocitos, aumento en la permeabilidad vascular entre otros. Como la gran mayoría de las células del organismo, las células endoteliales pueden entrar en senescencia celular, que consiste en que cuando una célula alcanza un determinado número de divisiones celulares estas células entran en un estado irreversible de detención del crecimiento y la célula sale del ciclo celular con la aparición de cambios estructurales y funcionales que afectan la homeostasis, con los cambios deletéreos ya descritos a este nivel. Se ha implicado al acortamiento de los telómeros como un mecanismo clave en el proceso de senescencia celular ya que se ha visto que la longitud del telómero tiene una relación inversa con la edad de la célula endotelial y así mismo se ha visto que el acortamiento del telómero es más marcado en ancianos con enfermedad coronaria y arterioesclerosis. De otro lado la capacidad de regeneración celular está disminuida con el envejecimiento, al parecer por menor respuesta a factores de crecimiento³¹.

Las células endoteliales de arterias envejecidas secretan mayor cantidad del inhibidor del activador del plasminógeno lo cual favorece la trombogénesis. Además se aumenta la secreción de sustancias vasoconstrictoras como angiotensina II y endotelina mientras que la producción de sustancias que estimulan la vasodilatación como óxido nítrico, prostaciclina y factor de hiperpolarización derivado del endotelio se reducen. De esta manera si en la juventud las fuerzas que en el endotelio inclinan la balanza por un estado que tiende a la vasodilatación y menor trombosis, con

el envejecimiento esta balanza tiende a virar en sentido opuesto, lo cual explica en gran medida la alta prevalencia de problemas cardiovasculares y enfermedad tromboembólica.^{20, 26}

FUNCIONALIDAD Y ENVEJECIMIENTO CARDIOVASCULAR

Las patologías que tienen su blanco en el corazón y las arterias son importantes causas de morbilidad, discapacidad y mortalidad en la población adulta y su prevalencia aumenta a mayor edad. Uno de los objetivos principales de la geriatría es obtener envejecimiento saludable con independencia funcional, autonomía y en general calidad de vida. De lo anterior se hace imperativo adoptar medidas preventivas que traten de reducir la discapacidad y aumentan la funcionalidad del adulto mayor.

En los Estados Unidos 2% de la población general padece falla cardíaca y esta cifra aumenta a casi 10% en los mayores de 65 años, es decir que esta patología es una entidad del anciano. Además su prevalencia, a diferencia de otras patologías cardiovasculares, tiende a aumentar debido a que la población mundial está envejeciendo y además al hecho de que los tratamientos para salvar vidas como angioplastias, manejos agresivos de cáncer y diálisis entre otros hacen que cada vez haya más longevos producto de estas tecnologías y no porque estos tengan un organismo intrínseco saludable.

Se ha estimado que un período de inmovilidad de tres semanas puede reducir la capacidad aeróbica cardiovascular en un grado similar al producido por 10 años de envejecimiento con actividad.²⁷

Medidas generales como la actividad física regular, dieta saludable, evitar el tabaquismo, consumo de cantidades moderadas de alcohol diariamente (0,5 a 1 bebida estándar cada día, por ejemplo una o dos copas de vino) son conductas que deben adoptarse en cualquier momento de la vida del individuo adulto y que han demostrado sobrados beneficios aunque la adherencia a este estilo de vida saludable es relativamente bajo.

Hay suficiente evidencia que indica que existe relación inversa entre los niveles de actividad física y la presencia de discapacidad en el anciano. Se sabe por ejemplo que el ejercicio puede retardar el envejecimiento biológico y aunque este beneficio cubija casi todos los sistemas de la economía quizás el corazón y los vasos sean los que más se benefician.²⁸

También hay evidencia de que en los adultos que ya padecen patología cardiovascular, los programas de rehabilitación cardíaca dirigidos tienen impacto positivo.

Se ha demostrado que los programas de rehabilitación cardíaca reducen la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular hasta en 27% cuando se compara con manejo médico usual. En pacientes con enfermedad coronaria la rehabilitación fue incluso superior que la angioplastia luego de un seguimiento a 12 meses. En pacientes sometidos a angioplastia el ejercicio mejoró la capacidad funcional, aumentó la calidad de vida y redujo los eventos cardíacos recurrentes; además el ejercicio tiene efectos anti isquémicos.²⁹

Bibliografía

1. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoSOne*, 2011; 4:e18742.
2. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D, Pyrgakis V. Aging and the Cardiovascular System. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 421-427.
3. Ferrari A, Radaelli A, Centola M. Physiology of Aging Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-2597.
4. Kitzman D, Scholz D, Hagen P, et al. Age-Related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A Quantitative anatomic Study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo ClinProc* 63: 137, 1988.
5. Aronow W. Valvular Heart disease. In: Brocchurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
6. López JH. Sistema Cardíaco. En López JH. (Ed) *Semiología geriátrica: Anamnesis y examen físico del anciano*. Bogotá: Editorial Médica CELSUS, 2010.
7. López JH. *Fisiología del envejecimiento* 1ª ed impreanda Bogotá 1998.
8. Lakatta E, Gerstenblith G, Weisfeldt M. The aging heart: Structure, function and disease. Braunwald E (ed) *Heart Disease*. W B Saunders Co. Philadelphia 1997.
9. Lakatta E. Cardiovascular system. Masoro E. *Handbook of Physiology*. Section 11 Aging. New York 1995.
10. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 33-9.
11. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 153-157.
12. Fleg J, Kennedy H. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly. Detection by 24-hour ambulatory Electrocardiography. *Chest*. 81: 302, 1982.
13. Lavi S, Nevo O, Thaler I, Rosenfeld R, Dayan L et al. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R788-R793.
14. Geelen G, Laitinen T, Hartikainen J, Lansimies E, Bergstrom K, Niskanen L. Gender influence on vasoactive hormones at rest and during a 70 degrees head-up tilt in healthy humans. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1401-1408.
15. Ghorayeb A, Neto F, Ghorayeb C, Dioguardi G, Daher D. Atividade Física no idoso. En: Liberman A, Viana E, Neto F Taddei C (eds) *Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica*. Sociedade Brasileira de Cardiologia 2005.
16. Howlet S. Effects of aging on the cardiovascular system. In: Brocchurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed Saunders Elsevier. 2010.

17. Kasch F, Boyer J, Schmidt P, Wells R, Wallace J et al. Ageing of the cardiovascular system during 33 years of aerobic exercise. *Age and ageing* 1999; 28; 531 - 536.
18. Kitzman D, Taffet G. Effects of aging on cardiovascular structure and function. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. Halter H, Ouslander J, Tinetti M, Studensky S, High K, Asthana S eds. 6th ed McGraw Hill 2009.
19. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2003; 107: 3109-16.
20. Najjar S, Scuteri A, Lakatta E. Arterial Aging Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor? *Hypertension* 2005; 46; 454-462
21. Rodríguez-Mañas L, El-Assar M, Vallejo S, López-Dóriga P, Solís J et al. Endothelial dysfunction, in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging Cell* 2009; 8:226-38.
22. Wang M, Menticone R, Lakatta E Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 201-207.
23. Avolio A, Deng Fa - Quan, Li Wei- Qiang et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71: 202 - 207.
24. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*. 2009; 54:3-10.
25. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez M. Endothelial dysfunction and aging: An update. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 142-152.
26. Lakatta EG, Wang M, Najjar SS. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. *Med ClinNorth Am* 2009; 93: 583-60.
27. Kópilar D, Costa R, Serra S. Reabilitação cardíaca. En: Liberman A, Viana E, Neto F Taddei C (eds) *Diagnóstico e Tratamento em Cardiologia Geriátrica*. Sociedade Brasileira de Cardiologia 2005.
28. Singh M. Exercise to prevent and treat functional disability. *Clin Geriatr Med*. 2002; 18: 431- 462.
29. Dafoe W, Arthur H, Stokes H Beaton L. Universal access: But when? Treating the right patient at the right time: Access to cardiac rehabilitation. *Can J Cardiol*. 2006 ; 22: 905-911.

Sistema endocrinológico

8

Patricio Buendía Gómez de la Torre
Gabriel Hugo Merino
Susana Tito Lucero

INTRODUCCIÓN

Se puede considerar al proceso de envejecimiento como un "continuum fisiológico" que se mantiene durante todo el ciclo vital, que inicia en la concepción y termina con la muerte. A lo largo de este camino encontramos diversas fases, llámense de desarrollo, de crecimiento, de maduración, en las que se puede identificar la presencia de marcadores bio-fisiológicos que representan puntos específicos de transición entre una fase y otra ¹.

El envejecimiento es considerado por algunos autores como un proceso más allá de la maduración, caracterizado por la disminución de determinadas funciones orgánicas, que da como resultado final el desequilibrio de la homeostasis del individuo, que puede llevar a un incremento de la vulnerabilidad y una disminución recíproca de la funcionalidad. Fruto de esta vulnerabilidad, pueden aparecer enfermedades crónico-degenerativas, de mayor o menor velocidad y gravedad que conducirían finalmente a la muerte ¹.

Es posible afirmar con seguridad, que existen diferentes cambios fisiológicos que suceden en todos los seres vivos y que estos no son inducidos por enfermedades sino que sobrevienen simplemente por el pasar del tiempo. A pesar de que en el envejecimiento puedan aparecer varias enfermedades, éste por sí mismo no es una enfermedad ².

Los cambios que ocurren en la esfera bio-psico-social y espiritual son propios del proceso de envejecimiento natural, siendo considerados los términos *senescencia* o *eugeria* como sinónimos de éste. En cambio el término *senilidad* viene a ser el envejecimiento secundario a una enfermedad o proceso patológico.

Según *Claude Bernard* la constancia del medio interno (*homeostasis según Cannon*), posibilita la sobrevivencia del ser humano dentro de amplias posibilidades de variación del entorno ³.

De la misma manera según *Confort*, la capacidad de mantenimiento del medio interno sería el principal factor responsable de la notable diferencia entre el joven y el anciano, por lo que este autor considera al envejecimiento como la incapacidad de adaptación homeostática a las situaciones de sobrecarga funcional^{3,4}.

Existe una variabilidad en la declinación de las funciones del organismo, inclusive de un órgano a otro en la misma persona y más aun entre un ser humano y otro, aún siendo ambos de la misma edad y similares condiciones^{3,4,5}.

Además debe considerarse el hecho de que dentro del mismo grupo de adultos mayores suelen ubicarse tanto a las personas más jóvenes (65 años), cuanto a los más viejos (100 años y más), sabiéndose de antemano que la fisiología de estos dos grupos etarios será completamente diferente.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOCRINA EN EL ENVEJECIMIENTO

El sistema endocrino gobierna muchísimos procesos homeostáticos de un valor altísimo en términos fisiológicos. El envejecimiento orgánico en muchos sentidos, representa nuevos y grandes desafíos de adaptación endocrina. En algunos casos, este equilibrio es logrado por cambios compensatorios en la secreción de una hormona frente a la disminución o aumento de la función de otra dentro de un sistema de retroalimentación, o para compensar las alteraciones a nivel metabólico.

Un factor que dificulta la evalua-

ción endocrina del paciente adulto mayor es la falta de consenso respecto a los rangos y límites normales de laboratorio en relación con la edad. Los valores normales aceptados para estas pruebas, suelen ser determinados en sujetos más jóvenes, y la correlación entre estos datos y la normalidad puede variar en sujetos de edad avanzada^{3,4}.

Adicional a esto, la mayoría de los estudios relacionados con el envejecimiento y la función endocrina son de corte transversal en lugar de longitudinal, como sería ideal a fin de establecer la variabilidad normal en función del tiempo. Los estudios transversales resultan limitados en la predicción de los cambios metabólicos, relacionados con la edad, debido a la heterogeneidad entre grupos etarios y a la enorme variabilidad de individuos en un punto específico en el tiempo. Teniendo en cuenta esto último, surge la necesidad de estudios mucho mejor diseñados y dirigidos a obtener datos aplicables a la población adulta mayor⁶.

Por último, los estudios normativos en las poblaciones de ancianos arrojan muy a menudo resultados confusos o poco concluyentes por la inclusión en ellos de sujetos con enfermedades asociadas con la edad.

Existen algunos factores que dificultan el estudio endocrinológico del adulto mayor, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes:^{3,4,7}

- Se necesitan técnicas muy sofisticadas.
- El margen entre lo normal y lo anormal es muy estrecho.
- Los valores obtenidos de forma ais-

toda son la suma de diferentes variables.

- La capacidad de respuesta del tejido diana puede tener influencias biológicas, genéticas y ambientales.

Además se debe considerar las enfermedades asociadas, las alteraciones del estado nutricional, el uso de fármacos y la actividad física propias de las personas mayores, por lo que una medición aislada puede ser insuficiente.

ENVEJECIMIENTO ENDOCRINO

A medida que envejecen los individuos, se puede observar cambios complejos en el sistema endocrino que dan como resultado una disminución de la función endocrina en general, reflejada en la capacidad de respuesta de los tejidos y acompañada de la reducción de la secreción hormonal por parte de las glándulas³⁰.

Así mismo ocurren cambios en los mecanismos que controlan la libera-

ENVEJECIMIENTO Y SISTEMA ENDOCRINO

Marcapaso de envejecimiento

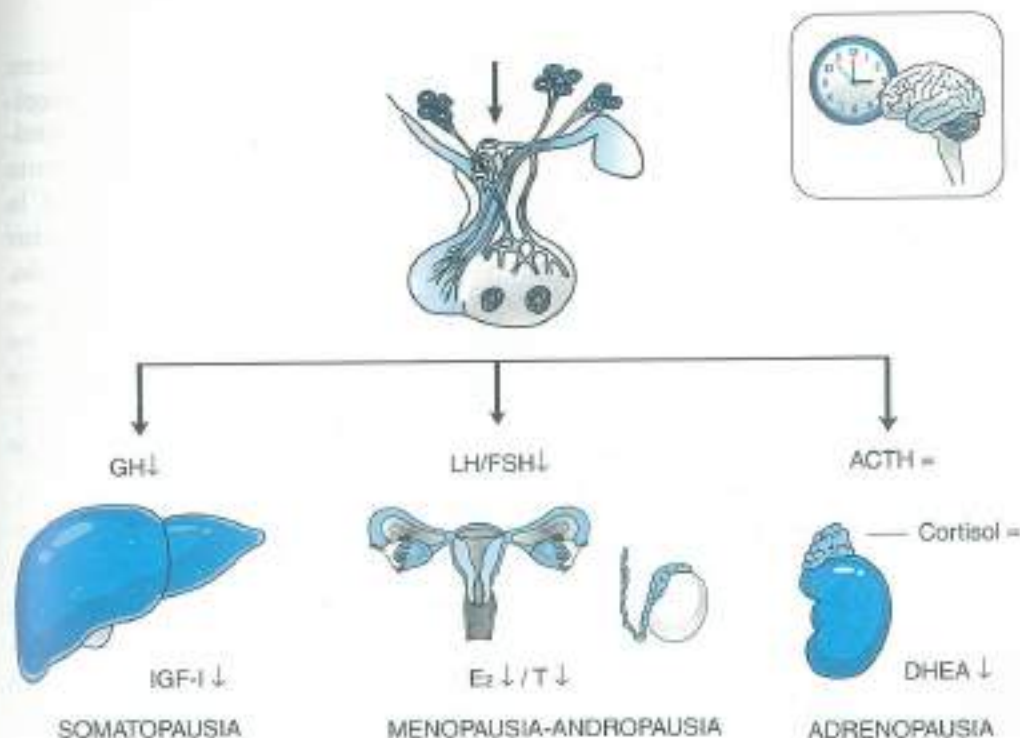


Figura 8.1. Cambios vistos en el sistema endocrinológico humano con respecto al envejecimiento: la somatopausia, que involucra la hormona de Crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1); la menopausia que involucra los cambios estrogénicos de la mujer; la adrenopausia, que tiene que ver con la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato, y la andropausia relativa a la testosterona.

ción temporal de las hormonas, con un amortiguamiento de los ritmos circadianos hormonales y no hormonales. Los efectos del envejecimiento pueden ocurrir en cualquier glándula endocrina, y muchas funciones endocrinas están tan entrelazadas que la disminución en la función de una de ellas puede afectar negativamente a otras glándulas. Los cambios en los distintos sistemas endocrinos ocurren inclusive en ancianos saludables. Son ejemplos de esto: la *somatopausia*, que involucra la hormona de Crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1); la *menopausia* que involucra los cambios estrogénicos de la mujer; la *adrenopausia*, que tiene que ver con la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato, y la *andropausia* relativa a la testosterona^{3,4,8}.

Los cambios no solamente se dan a nivel periférico sino que los mismos ejes de control hormonal por retroalimentación son modificados hacia nuevos puntos de equilibrio atendiendo a nuevas demandas fisiológicas y a nuevas condiciones de homeostasis, como lo que ocurre en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, entre otros⁵.

Al evaluar los cambios que se producen en las glándulas endocrinas, es importante distinguir entre los verdaderos efectos del envejecimiento de aquellos cambios ocasionados por ciertas enfermedades, que a pesar de ser muy frecuentes en esta edad, resultan ser, por obvias razones, mecanismos patológicos que no deben bajo ningún concepto relacionarse con el envejecimiento normal.

CAMBIOS EN LA HIPÓFISIS

La glándula pituitaria del adulto mayor sufre varias modificaciones tanto estructurales como funcionales. En cuanto al peso, éste no se altera significativamente con el transcurso de la edad, el volumen disminuye aproximadamente el 20%, existiendo un correspondiente incremento de tejido fibroso, de hierro y de células cromóforas y eosinófilas. Se asocia esto con un aumento de la incidencia de microadenomas sin que haya incremento significativo en la síntesis o secreción de hormonas^{3,4} (figura 8.2).

Hipófisis anterior

En la hipófisis anterior se producen las hormonas ACTH, las gonadotropinas, la hormona estimulante del tiroides (TSH), la hormona del crecimiento (GH) y la prolactina. Con la edad la función de la hipófisis para secretar estas hormonas se afecta poco o nada. Los valores de prolactina aumentan muy discretamente con la edad en los varones, mientras que en las mujeres se observa una escasa disminución entre los 50 y 80 años; posteriormente se comportan como en el varón^{3,4}.

GH/IGF-1

La secreción de la Hormona del Crecimiento (GH) es controlada por el hipotálamo a través de la Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) la cual estimula su secreción en la hipófisis anterior y de la Hormona inhibidora de la GH o somatostatina la cual inhibe la secreción de GH. Ciertos factores estimulan la secreción de GH entre ellos la hipoglicemia, el ayuno y el estrés; de otro

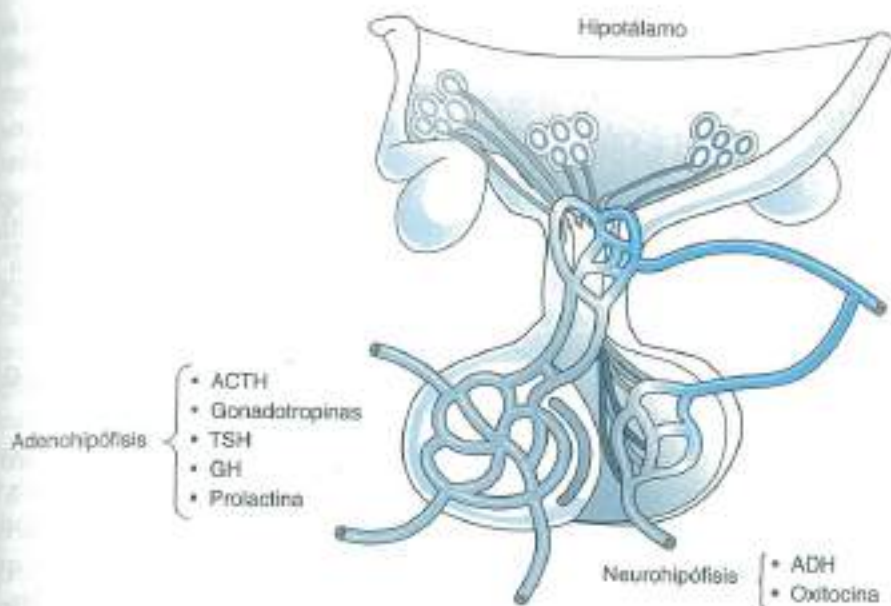


Figura 8.2. La hipófisis anterior o adenohipófisis y la hipófisis posterior o neurohipófisis con las principales hormonas secretadas allí, bajo regulación hipotálmica.

lado la glucosa y los ácidos grasos libres inhiben su producción⁹.

La hormona del crecimiento tiene un conocido efecto anabólico y lipolítico. Su transporte hacia los tejidos periféricos es en parte mediado por la circulación aunque puede ejercer una acción paracrina. Está relacionado muy de cerca con el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1)^{3,4,6}.

A lo largo de la vida, la secreción de GH sufre cambios marcados; antes de la pubertad, la secreción de GH es relativamente baja, pero durante la maduración sexual y la adolescencia aumenta grandemente la producción de GH, lo que resulta en el crecimiento somático acelerado típico de esta época de la vida. Sin embargo, con la edad se reduce la secreción de GH con un descenso en los ni-

veles séricos identificables tanto de GH como de IGF-1^{3,4,6}.

En etapas tempranas de la vida la GH interviene en la estimulación del crecimiento, incremento en el anabolismo de la proteínas y en la estimulación de IGF-1 por los tejidos. En la adultez las principales funciones son:

- Estimulación de IGF-1 por los tejidos.
- Aumento de la masa corporal magra y la tasa metabólica.
- Disminución de la grasas corporal.
- Disminución del colesterol en sangre.
- Aumenta la salida de glucosa del hígado.
- Efecto anti-insulínico en el músculo.
- Estimula las células beta del páncreas haciéndolas más sensibles a los estímulos insulínogénicos.

Puede deducirse que algunos de sus efectos descritos son diabetogénicos³.

Hay una reducción superior al 50% en la producción de GH en adultos mayores sanos y siguiendo el mismo patrón, las concentraciones de IGF-1 disminuyen de una manera progresiva. A este cortejo de cambios fisiológicos se lo ha denominado *somatopausia*. La disminución de la secreción de GH y su consiguiente hipofunción causa una reducción de la síntesis de proteínas, disminución de la masa corporal magra y de la masa ósea además de una disminución de la función inmune^{4,7}.

El mecanismo neuroendocrino exacto de la aparición de la somatopausia sigue sin estar claro. Los primeros estudios mostraron la incidencia de los cambios senescentes en la hipófisis, pero estos hallazgos no han sido apoyados por otras observaciones que muestran que no hay una disminución efectiva en el número de células ni en la producción de somatotrofina, y que ni la administración exógena de la hormona liberadora de GH (GHRH), ni péptidos análogos puede "rejuvenecer" la producción de GH y recuperar los niveles plasmáticos de IGF-1 en sujetos de edad avanzada^{4,8}.

Con una visión direccionada hacia la funcionalidad debemos considerar que la hormona de crecimiento (GH) es un importantísimo anabolizante endógeno del organismo, el mismo que ejerce una acción importante en la síntesis proteica y en la lipólisis.

La caída de los niveles de GH, en el contexto del envejecimiento, puede llevar a una notable disminución de la síntesis de proteínas con la aparición de mayor

o menor grado de desnutrición; así como a una reducción del catabolismo lipídico, que puede a su vez llevar a un incremento de la masa corporal grasa lo que desde el punto de vista de funcionalidad en el adulto mayor incrementa el riesgo de fragilidad y lleva inclusive a pérdida del equilibrio, disturbios de la marcha y el potencial riesgo de sufrir una caída^{4,7}.

Efectos de la suplementación de GH exógena en personas ancianas

En un estudio doble ciego controlado con placebo en mujeres (n = 57) y hombres (n = 74) sanos y sanas, de entre 65 y 88 años de edad, se encontró que la GH con o sin esteroides sexuales producía un aumento de la masa corporal magra y disminución de la masa grasa¹⁰. Sin embargo, no se observó si existió algún cambio en la fuerza muscular o en el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio. Otros estudios han encontrado que al administrar dosis fisiológicas de GH en adultos mayores sanos hay una mejoría en la composición corporal, pero ningún cambio en la capacidad funcional^{7,11}.

La disminución de testosterona relacionada con la edad en los hombres también podría contribuir a la reducción observada en la secreción de GH. Se ha observado que con la aplicación de dosis no farmacológicas de GH combinada y testosterona en los hombres mayores, se obtiene mejoría de algunos aspectos de rendimiento físico y muscular, así como aumento de la expresión de genes IGF-1 sin cambios mensurables en la fuerza muscular ni su composición corporal. Otros autores han documentado que la administración concomitante de dosis

bajas de GH con testosterona resultó en cambios beneficiosos en la capacidad aeróbica del músculo, además del volumen muscular de toda la economía del cuerpo y la síntesis de proteínas^{3,12-16}.

El entusiasmo inicial por el uso de la terapia de reemplazo de GH en el envejecimiento, se ha visto gravemente opacado por los efectos secundarios encontrados entre los que se incluyen artralgias, síndrome del túnel carpiano, edema, e hiperglucemia. También hay preocupación con respecto a la asociación de cáncer y el eje GH-IGF-1 en la población normal^{3,4}.

Los estudios de reemplazo de GH en individuos de diferentes edades han sido llevados a cabo por un máximo de 12 meses, los datos de seguridad de la administración a largo plazo no han sido publicados aún. En una revisión sistemática reciente que incluía los ensayos realizados con GH se concluyó que el aumento de las tasas de efectos secundarios en los pacientes que recibieron el reemplazo del GH es mayor a los pequeños efectos beneficiosos sobre la composición corporal en individuos adultos mayores sanos¹⁰.

Son necesarios más estudios a largo plazo para determinar la verdadera eficacia y la seguridad del tratamiento con GH en los adultos mayores que no son deficientes en GH. Los efectos beneficiosos de los secretagogos de la GH en las personas mayores también deben ser investigados.

Otras hormonas que influyen sobre el eje hipófisis-hipotálamo

Se ha identificado una serie de neuro-

transmisores y neuropéptidos en el sistema nervioso central (SNC) que afectan la secreción de las hormonas del hipotálamo y la hipófisis. Algunos cambios en la actividad de estas sustancias son los responsables de muchos de los cambios relacionados con la edad en la función del sistema endocrino^{3,4}.

Somatostatina

La somatostatina además de inhibir la secreción de GH también inhibe la secreción de TSH. La somatostatina además de ser producida en el hipotálamo también es producida en otros tejidos con múltiples funciones. Además de las descritas, la somatostatina producida en páncreas e intestino inhibe la secreción de hormonas pancreáticas e intestinales y a este nivel se ha documentado que los niveles basales plasmáticos son más altos en ancianos que en jóvenes, pero las variaciones diurnas y a la ingesta de comidas son menores en los ancianos. Los niveles de esta hormona en el cerebro no cambian en ancianos sanos pero disminuyen en personas afectadas de enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer⁹.

Dopamina

La dopamina liberada por las neuronas del hipotálamo inhibe la secreción hipofisaria de prolactina. A su vez, la prolactina estimula en el hipotálamo a las neuronas dopaminérgicas, formando así un bucle de retroalimentación corto. A través de la observación de los cambios en la secreción pulsátil de prolactina se puede observar de manera indirecta los cambios en la secreción de dopamina. De este modo se puede inferir la actividad

dopaminérgica en el hipotálamo y sus cambios^{4, 8, 17}.

La frecuencia de estos pulsos de secreción de prolactina se modifica con el envejecimiento, a pesar de que se sugiere la existencia de un generador de pulso intacto. Algunos sugieren que los seres humanos se vuelven relativamente hipoprolactinémicos con el envejecimiento normal, aunque el estudio Framingham observó una tendencia al aumento de prolactina al comparar jóvenes y ancianos de ambos sexos⁴.

Hay datos que sugieren que el ritmo circadiano de la secreción de prolactina se altera en los hombres mayores, con una escasa o ausente secreción nocturna, y con un aumento de la amplitud entre pulsos de prolactina en comparación a los controles jóvenes^{3, 4, 7, 8, 17}.

Cuando se administra el medicamento metoclopramida, un antagonista central de la dopamina, aumenta la secreción de prolactina nocturna en un grado mayor en los ancianos que en los sujetos jóvenes, lo que sugiere que puede existir un aumento del tono dopaminérgico con el envejecimiento. Del mismo modo, se ha sugerido que las alteraciones en la actividad dopaminérgica relacionadas con la edad pueden contribuir a las alteraciones en la secreción de otras hormonas de la pituitaria anterior. Por ejemplo, después de la administración del precursor de la dopamina L-dopa, se puede notar un aumento en los niveles de gonadotropinas plasmáticas^{3, 4, 7, 8}.

Norepinefrina

Estudios de tejido cerebral post-mortem

en personas de edad avanzada previamente sanas, demuestran una ligera disminución en el número de neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus, la fuente principal de inervación noradrenérgica dentro del SNC. Sin embargo, los niveles de norepinefrina (NE) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos de mayor edad normales se incrementan en comparación con los adultos jóvenes, tanto en el estado basal como en respuesta a la administración de yohimbina, un estimulador de la actividad noradrenérgica central. Se cree que la NE presente en el LCR es producida por neuronas noradrenérgicas en el SNC, en lugar de las vías periféricas del sistema nervioso simpático.

El sistema neuronal noradrenérgico ejerce una importante influencia sobre la secreción hipofisaria de una serie de hormonas, incluidas GH, TSH y hormona luteotrófica (LH). Por lo tanto, un incremento asociado a la edad en el tono noradrenérgico central puede ser un importante factor subyacente en los cambios relacionados con la edad en la secreción de estas hormonas^{4, 7, 8, 17}.

Péptidos opioides

Los péptidos opioides endógenos son importantes reguladores de los sistemas neuro-endócrinos, siendo los productos metabólicos de la proopiomelanocortina los péptidos más estudiados, como son: hormona corticotropina (ACTH), β -endorfinas, β -lipotropina, y la hormona estimulante del melanocito. Se piensa, por ejemplo, que las β -endorfinas ejercen una influencia inhibitoria sobre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sería de este modo

un importante regulador de la función reproductora^{3, 4, 17}.

En los hombres mayores, la administración de naltrexona, antagonista de los receptores opioides, produce un menor incremento en los niveles de LH que aquel que provoca en los hombres jóvenes, y a diferencia de ellos, no hay un aumento en la frecuencia de pulsos de LH. Tomadas en conjunto estas observaciones, sugieren una disminución en el tono opioide a nivel central con el envejecimiento. Sin embargo, los niveles plasmáticos basales de β -endorfina en la periferia no se ven afectados, y tampoco se ven modificados los niveles basales de ACTH con el envejecimiento normal^{4, 4, 5, 17}.

Las respuestas a la administración de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), van aumentando en los sujetos de edad avanzada en comparación con los adultos más jóvenes. El aumento de la capacidad de respuesta

de β -endorfinas y las modificaciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) con el envejecimiento puede alterar la función endocrina de otros sistemas.

Melatonina

La melatonina es una hormona producida en la glándula pineal y está involucrada en la organización de los biorritmos circadianos y estacionales. Su síntesis y liberación son estimuladas por la oscuridad e inhibidas por la luz. Este ritmo circadiano de la producción de melatonina es controlado por un marcapasos en el núcleo supraquiasmático del cerebro; los cambios en la iluminación ambiental puede alterar el calendario de este ritmo. Por ejemplo, la exposición a la luz inhibe la liberación de melatonina de manera dosis-dependiente y es posible invertir el ritmo diurno de la melatonina dentro de pocos días invirtiendo el patrón diurno de exposición a la luz.

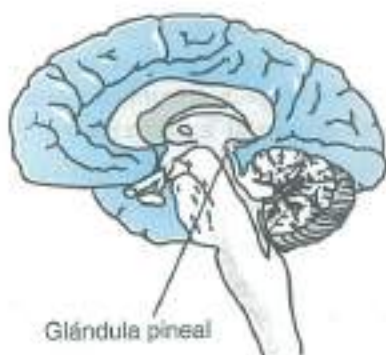
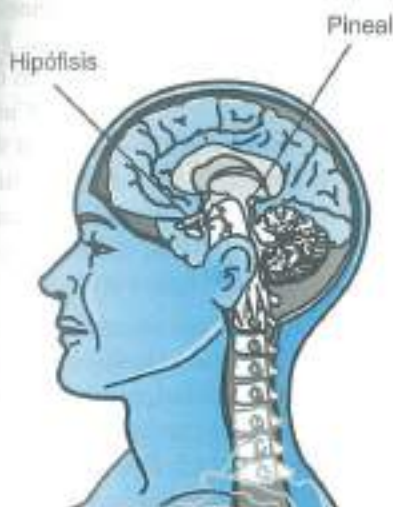


Figura 8.3. La glándula pineal produce la melatonina.

La melatonina afecta la función sexual y reproductiva en una gran variedad de especies, se sugiere que esto se debe a que ejerce efectos antigonadotrópicos que son más pronunciados en especies con marcada variación estacional.

La melatonina influye en la salud reproductiva, e incluso en los patrones de reproducción. Los factores ambientales pueden modificar su regulación; se ha observado en los humanos que habitan el Ártico, que las tasas de concepción y la función hipófisis-gonadal son reducidas durante el invierno en comparación con el verano. Los niveles de melatonina se incrementan en las mujeres con amenorrea hipotalámica, y hay un cierto interés por la melatonina en altas dosis (75 a 300mg) como un agente anticonceptivo potencial, que se utiliza en combinación con progestina^{3,4,8}.

Cronológicamente, la producción de melatonina es insignificante en niños pequeños, pero se eleva notablemente entre los 3 meses y el 1er año de edad y de ahí al 3er año de edad, cuando los niveles de la noche se encuentran en su nivel más alto. Después de la primera infancia, la secreción de melatonina parece disminuir poco a poco, con una reducción progresiva en la secreción de esta hormona alrededor de los 30 años^{3,4,8}.

Además, la expresión del receptor de melatonina MT1 se reduce en las neuronas del núcleo supraquiasmático en los sujetos de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes y en mayor medida en las personas con la enfermedad de Alzheimer.

Desde hace tiempo se sabe que la melatonina tiene efectos sedantes, lo

que sugiere su intervención en la producción del sueño. Un meta-análisis de 17 estudios respecto a los efectos de la melatonina exógena sobre el sueño en sujetos de diferentes edades mostró una mejoría en varios parámetros de la calidad del sueño con un modesto incremento en la eficiencia del sueño de 3% promedio y aumento en la duración total de sueño de 14 minutos en promedio¹⁶.

En las personas mayores con insomnio, los niveles de melatonina en suero fueron menores que en controles pareados por edad sin insomnio, lo que sugiere que el insomnio en los adultos mayores se debe, al menos en parte, a la deficiencia de la melatonina¹⁸.

Los adultos mayores están a menudo expuestos a mucha menos luz del medio ambiente que los adultos jóvenes, un factor que se asocia con disminución en la secreción de melatonina nocturna. El uso de la exposición a la luz durante el mediodía provoca un aumento de la secreción de melatonina en los adultos mayores, y tiende a mejorar las alteraciones del sueño en los ancianos insomnes. En estos, la administración a corto plazo de melatonina exógena en dosis de 0,1 a 6 mg por día mejoró algunas medidas de la calidad del sueño. En las personas mayores sin problemas de sueño, la melatonina mejora la calidad del sueño en algunos estudios pero no en otros^{12,19}.

La melatonina es un potente limpiador de radicales libres, su disminución relacionada con la edad posiblemente tiene influencia en los cambios degenerativos del envejecimiento; de este modo se puede retrasar la senescencia mediante el incremento de la melatonina, favoreciendo la exposición diurna al sol^{12,19}.

En los seres humanos, los receptores de alta afinidad para la melatonina están presentes en los linfocitos T-CD4; las células mononucleares periféricas en sangre sintetizan también melatonina. Por otra parte, la inhibición de la serotonina-N-acetil-transferasa, enzima que cataliza la síntesis de melatonina, causa una disminución significativa de la interleucina-2 (IL-2), restaurándose su secreción tras la administración de melatonina. De este modo la melatonina puede ser un regulador importante de la función inmune ^{3,12}.

En relación a las hormonas hipofisarias reguladoras de la función sexual masculina, se sabe que con el envejecimiento se produce un aumento de la hormona foliculo estimulante (FSH) en respuesta a una menor producción testicular de espermatozoides. Dicho estímulo en condiciones normales, no es suficiente para corregir el déficit. También se pone de manifiesto un aumento de la producción de LH con peor respuesta a la LHRH ^{3,4}.

Hipófisis posterior

La hipófisis posterior almacena la Hormona Antidiurética (ADH) o Arginina Vasopresina (AVP). Esta hormona es producida en el núcleo supraóptico y en el núcleo paraventricular del hipotálamo y almacenada en la hipófisis.

Su secreción es regulada por la volemia, la presión sanguínea pero principalmente por la osmolaridad sérica; cuando aumenta la osmolaridad como sucede en la deshidratación y en la hipovolemia se secreta ADH la cual actúa sobre los túbulos renales para estimular la retención de agua libre ²³.

Con el envejecimiento existe un estado de exceso relativo de ADH con niveles basales normales o aumentados de esta hormona, aumento en la liberación de ADH después de estímulos osmóticos y alteración en la inhibición de la secreción de ADH ante el estímulo por el etanol, lo contrario a lo visto en personas sanas jóvenes ^{3,21}.

Un estudio encontró que después de someter a un grupo de individuos sanos a solución salina hipertónica y después de aparear jóvenes y viejos con osmolaridad similar, la elevación de ADH fue casi el doble en el grupo anciano comparado con el grupo joven ²².

Por el contrario la regulación de baroreceptores de ADH está disminuida en los adultos mayores lo que da por resultado una liberación disminuida de ADH como respuesta a la hipotensión e hipovolemia lo cual implica mayor riesgo de depleción de volumen ².

Se ha documentado cambio en el ritmo de secreción de ADH con el envejecimiento. En jóvenes sanos el ritmo de secreción de ADH es mayor en la noche, mientras que en la persona de edad avanzada este ritmo se pierde, lo cual contribuye en parte a la mayor incidencia de nocturia presente en un alto porcentaje de ancianos ²⁰.

Un alto porcentaje de personas mayores de 65 años puede presentar el conocido "síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHAD)", sin encontrarse cambios morfológicos evidenciables en el eje hipotálamo-neurohipófisis ².

GLÁNDULAS SUPRARENALES

Corteza suprarrenal

Morfológicamente se puede observar un aumento de la fibrosis y la aparición de pequeños nódulos de esta glándula con la edad, sin cambios significativos en el peso. Funcionalmente no se modifican las concentraciones de ACTH plasmática, cortisol total plasmático, cortisol unido a proteínas, cortisol libre plasmático y urinario, variación circadiana de cortisol y la respuesta de la ACTH plasmática a la sobrecarga quirúrgica e hipoglucemia; sin embargo sus tasas de secreción y excreción disminuyen un 30% en relación con el adulto joven; los valores normales circulantes sólo pueden ser mantenidos a expensas de un aclaramiento metabólico enlentecido, debido a las alteraciones enzimáticas dependientes de la edad que tienen lugar en el hígado.

Se observa también una disminución en la producción de andrógenos adrenales en ambos sexos. También disminuyen los niveles de aldosterona en sangre y orina^{2,4} (figura 8.4).

Dehidroepiandrosterona

A pesar de que la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma de sulfato (DHEAS) son las hormonas esteroideas más abundantes, su completa función fisiológica es aún desconocida; se sugiere que pueden tener un efecto cardioprotector, anti obesidad y anti diabetes, además de varias propiedades inmunológicas^{23,24}.

Gran parte del debate se ha centrado en los efectos antienvjecimiento de la DHEA y su uso potencial como la "hormona de la juventud". El cambio más importante relacionado con la edad en la corteza suprarrenal humana es una

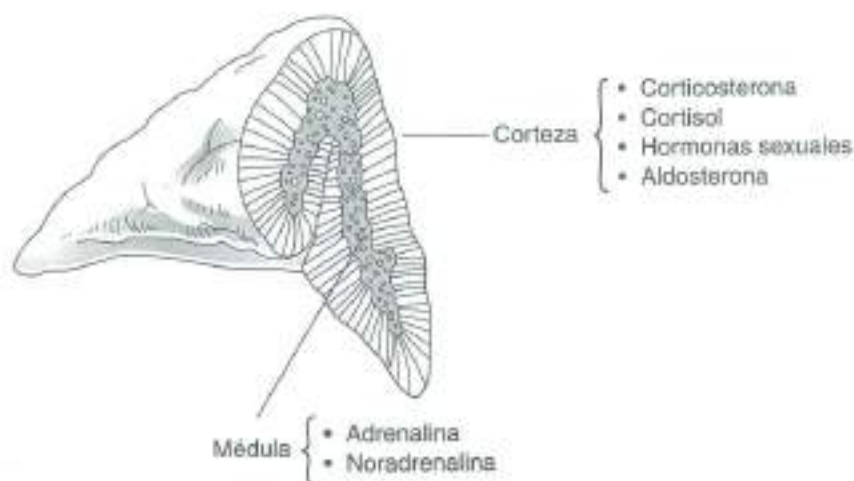


Figura 8.4. Esquema que muestra la glándula suprarrenal con corteza y médula y las hormonas allí producidas.

reducción notable en la biosíntesis de la DHEA (S). Los niveles séricos de DHEA disminuyen de forma rápida y marcadamente después de la edad de 25 años. Se ha observado en individuos > 80 años niveles de DHEA 10% al 20% de los de sus homólogos más jóvenes^{3, 4, 9, 24}. Sin embargo, las consecuencias fisiológicas de esta disminución aún no están totalmente comprendidas. Muchos especulan que la administración de DHEA puede revertir los efectos del envejecimiento, de allí la amplia disponibilidad comercial de DHEA fuera de las redes farmacéuticas regulares, sin evidencia científica suficiente²³.

Los estudios transversales describen una asociación entre la disminución de los niveles de DHEA y la enfermedad cardiovascular, densidad mineral ósea baja, depresión, diabetes tipo 2 y enfermedad de Alzheimer, pero esto podría deberse más bien al proceso de envejecimiento per se, en lugar de estar causalmente relacionados. Sin embargo, tampoco existen verdades en esta última aseveración, pues hacen falta más estudios para definir esta situación⁹. Una revisión Cochrane evaluó la utilidad de la suplencia de DHEA en ancianos sanos con respecto a la función cognitiva y no encontró beneficios²⁵.

Hay un notable dimorfismo sexual en la regulación de la hormona suprarrenal con el envejecimiento saludable. En las mujeres de edad se ven niveles más bajos de DHEA (S) y mayores niveles de cortisol en comparación con hombres mayores. Esto está en contraste con los niveles de cortisol en los hombres y mujeres, que muestran un aumento progresivo, en paralelo con el envejecimiento.

La consecuencia de dimorfismo sexual relacionado con las hormonas adrenales puede tener repercusiones en los cambios relacionados con la edad en la enfermedad cardiovascular, la función cerebral y el metabolismo óseo²⁶.

El estudio más grande hasta la fecha sobre la evaluación de los efectos de la DHEA oral en personas mayores sanas fue un estudio aleatorizado en paralelo, doble ciego de 140 hombres y 140 mujeres de 60 a 79 años, que recibieron diariamente dosis de 50 mg de DHEA o un placebo en el cual se demuestra que no hay mejoría en el nivel de bienestar o la cognición. Sin embargo se demostró algún beneficio en ancianas como mejoría histológica en la piel y leve aumento de la libido²⁷. Otros ensayos no han podido demostrar ningún beneficio de la DHEA sobre el estado de ánimo y el bienestar, la cognición, o actividades de la vida diaria, lo que sugiere que la disminución de los niveles séricos de DHEA con la edad no tiene efectos nocivos sobre el bienestar la cognición y otros aspectos propios del envejecimiento humano²⁸.

En resumen, no existe una clara consecuencia clínica de la disminución de la edad en las concentraciones séricas de DHEA y no hay claros beneficios de la sustitución de DHEA en las personas mayores.

Médula suprarrenal

Con el envejecimiento se ha visto que los niveles de adrenalina no se modifican y por el contrario se observa un aumento en los de noradrenalina en respuesta a estímulos como bipe-

destación, ejercicio, ingesta de glucosa, estrés y exposición al calor. No se conoce con certeza si esto se debe a disminución de la sensibilidad a las catecolaminas en los órganos diana o bien a una disminución del número de receptores^{3,4}.

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL

El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) tiene un papel importante en la regulación de los mecanismos para mantener la vida y en la homeostasis respecto a factores estresantes internos y externos. Este eje de adaptación al estrés es una red dinámica de retroalimentación con ritmo circadiano y secreción pulsátil de neurohormonas. La manera en que el eje cambia con el envejecimiento no es totalmente comprendida. Hay cambios variables relacionados con la edad en los efectos de la secreción de ACTH y cortisol sin deficiencia de la producción adrenal de corticosteroides⁵.

El envejecimiento saludable altera los mecanismos neuroendocrinos de coordinación de la pulsatilidad del eje y de la liberación rítmica de cortisol en las 24 horas y altera los mecanismos que regulan la interacción entre LH y liberación de cortisol. La secreción de cortisol sérico puede variar más en un plazo de 24 horas en sujetos ancianos en comparación con sujetos más jóvenes. Hay un aumento medio del 20% al 50% en los niveles de cortisol en 24 horas entre 20 y 80 años de edad; el punto nocturno en el que las concentraciones de cortisol están más bajas puede presentarse más temprano y es-

tas concentraciones incrementarse en sujetos de más edad, sin evidenciarse ningún cambio relacionado con la edad en los niveles de globulina transportadora de corticosteroides^{3,9}.

La inhibición de la secreción de ACTH y cortisol con dexametasona es similar a la observada en individuos más jóvenes, pero puede ser más lenta en el inicio. En las mujeres mayores, las concentraciones de cortisol sérico aumentan más con ACTH. Los hombres mayores tienen aumentos similares en las concentraciones séricas a los hombres más jóvenes y la respuesta del cortisol al estrés se prolonga en las personas mayores^{3,16}.

Estos cambios del eje HPA relacionados con la edad, podrían ser de importancia fisiológica al haber un exceso crónico de cortisol, vinculado a la atrofia del hipocampo y alteraciones cognitivas durante el envejecimiento. La amplitud del ciclo circadiano de cortisol y los cambios de fase pueden ser pertinentes en la explicación de la génesis de los trastornos del sueño en los ancianos. Además, en las mujeres mayores, el aumento de la actividad del eje HPA, determinado por la mayor concentración sérica de cortisol según lo medido por la excreción urinaria de cortisol libre, se asocia con disminución del rendimiento de la memoria^{3,16}.

En hombres sanos mayores, los niveles de cortisol son inversamente proporcionales a la densidad mineral ósea y directamente proporcionales a la tasa de pérdida ósea, lo que sugiere que la densidad ósea y la tasa de pérdida ósea involutiva en personas sanas también pueden estar reguladas por el eje HPA.

Además, en los hombres y las mujeres, los niveles de cortisol están fuertemente asociados con el riesgo de fracturas clínicas. Por último existe una asociación entre la tasa de producción de 24 horas de cortisol y aumento de la grasa corporal en hombres mayores. Así, el aumento de la actividad del eje HPA puede jugar un papel en las alteraciones en la composición corporal y distribución de la grasa central que se observan en el envejecimiento^{1,4,20}.

PÁNCREAS ENDOCRINO

Estructuralmente el páncreas endocrino presenta muy pocos cambios al envejecer, siendo los más sobresalientes un pequeño grado de atrofia y depósito de lipofuscina.

El páncreas endocrino produce varias hormonas siendo las más importantes glucagón (producidas en las células A), insulina (células B), somatostatina (células D) y el polipéptido pancreático (células F).

Entre varias funciones las dos primeras regulan el metabolismo de los carbohidratos de manera antagónica con aumento (glucagón) y disminución (insulina) de la glucosa plasmática. Las otras dos hormonas (somatostatina y polipéptido pancreático) ejercen acciones moduladoras sobre las otras dos enzimas.

La tolerancia a la glucosa se modifica con el envejecimiento. En ancianos sanos los valores basales de glucosa en ayunas pueden permanecer normales o presentar un leve aumento con la edad después de los 50 años de vida del orden de 1 a 2 mg/dl por cada 10

años. En cambios los valores de glucosa post-prandial muestran un aumento significativo y se han documentado cambios que van de 6 a 13 mg/dL por década posterior a una carga de glucosa. Además el adulto mayor tarda más tiempo en retornar sus valores de glicemia a la normalidad posterior a esta carga de glucosa^{15,16,20}. Esto se debe a que las células se vuelven menos sensibles a los efectos de la insulina, probablemente debido a un defecto post-receptor en la captación de la glucosa mediada por la insulina a nivel periférico, o bien debido a una disminución en el número de receptores insulínicos tisulares. Al parecer no existe una disminución en la secreción de insulina y la unión al receptor es normal; sin embargo, la sensibilidad a la insulina se encuentra disminuida y se observa una resistencia por parte de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, sobre todo en el músculo²⁰.

De otro lado el glucagón tiene una acción antagónica en relación a la insulina. Algunas de sus funciones son promover la división de glicógeno y lípidos, elevar los niveles de glucosa en sangre y promover en el hígado la glucogenolisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. En ancianos sanos no se han documentado cambios importantes con esta hormona²⁰.

Los mecanismos por los cuales los problemas del metabolismo en los carbohidratos y la diabetes mellitus son altamente prevalentes en los adultos mayores pueden tener varias explicaciones. Entre ellas se destacan algunas directamente relacionadas con la insulina como alteración en los receptores

insulínicos tisulares; disminución del número de unidades transportadoras de glucosa en las estructuras diana; alteración en la actividad enzimática en las células involucradas en la respuesta celular post receptor; mayor secreción de proinsulina en relación a la insulina siendo la primera menos activa biológicamente. Además de los factores descritos, existen otros no relacionados directamente con la insulina como la disminución en la masa muscular magra reemplazada por mayor tejido adiposo; mayor sedentarismo; aumento de los ácidos grasos libres plasmáticos en ayunas lo cual lleva a inhibición celular de la oxidación de glucosa; au-

mento en la gluconeogénesis hepática entre otros²⁸.

La tabla 8.1 resume los principales cambios hormonales durante el envejecimiento con las posibles repercusiones orgánicas como resultado de estos.

LA MENOPAUSIA

Desde los 40 años disminuye la frecuencia de la ovulación en la mayoría de las mujeres, la función ovárica reproductiva cesa en los próximos 15 años, a partir de los 40 años; teniendo como resultado final el inicio de la menopausia. Se

Tabla 8.1.

CAMBIOS HORMONALES CON EL ENVEJECIMIENTO Y LA RESPUESTA ORGÁNICA A LOS MISMOS

- Variación de los valores séricos de las hormonas:
 - Disminuyen: aldosterona, T3, renina, estrógenos, andrógenos y calcitonina.
 - Normal o con ligera disminución: T4, TSH, cortisol, adrenalina, PTH.
 - Aumentan: noradrenalina, ADH, insulina, FSH, LH.
 - Mayor respuesta de la ADH a la osmorregulación.
Menor respuesta de la ADH al ortostatismo.
 - Menor respuesta renal a la ADH.
 - Elevación de la TSH en el 6 a 12% de los ancianos, con mayor número de anticuerpos antitiroideos.
 - La secreción y excreción de cortisol disminuye hasta un 30%.
- Menor número de receptores glucocorticoideos.**
- Disminuye la respuesta inhibitoria a la secreción de ACTH. Menor producción de andrógenos adrenales.
 - Menor sensibilidad a la insulina y mayor resistencia a la misma en los tejidos periféricos.
 - Aumento de los niveles basales y postprandiales de glucosa.
 - Disminución de los niveles de testosterona con la consiguiente respuesta sexual más lenta y menos intensa.

comprobó que la producción de folículos ováricos en relación con las concentraciones de estradiol sérico es inferior en mujeres menopáusicas en relación a la producción de la hormona estimulante del folículo (FSH) que se encuentra en concentraciones superiores a las mujeres más jóvenes, mientras que la hormona luteinizante (LH) no se modifica. La actividad folicular finalmente cesa, las concentraciones de estrógeno disminuyen a valores post-menopáusicos, y tanto los niveles de FSH como los de LH se ubican por encima de las concentraciones pre-menopáusicas. Los cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal producen: un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, la pérdida rápida de masa ósea, inestabilidad vasomotora, síntomas psicológicos, y atrofia de los tejidos con respuesta a estrógeno.

Durante el período posmenopáusicos, las concentraciones séricas de lípidos aterogénicos tienden a incrementarse, con un aumento de las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total y una reducción de la lipoproteína de alta densidad, lo que lleva a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos son los marcadores bioquímicos que podrían ser favorablemente alterados por la terapia de reemplazo hormonal, pero no hay mejora en la evolución de la enfermedad cardiovascular^{2,3}.

Hay una pérdida rápida de hueso en el momento de la menopausia como consecuencia de la retirada de estrógenos, que comienza a partir de la cuarta década de la vida. Se produce un modesto aumento en suero de calcio ionizado sin ningún cambio en la hormona paratiroidea (PTH), lo que sugiere un posible

cambio más bien en el punto de ajuste de la PTH. También hay una disminución en los componentes estrógeno-dependientes de la absorción intestinal de calcio y de la reabsorción tubular renal de calcio. La resorción ósea asociada con PTH normal también sugiere un aumento de la sensibilidad del hueso a la PTH.

La terapia de reemplazo de estrógeno mantiene la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas durante el período de la menopausia inmediata, cuando la tasa de pérdida ósea es mayor. Los bifosfonatos se utilizan también para mantener la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, estos actúan por inhibición de la resorción ósea más que facilitando la formación de hueso, y el raloxifeno, que es un modulador selectivo del receptor de estrógeno actúa selectivamente sobre los perfiles de los huesos y los lípidos.

Los síntomas vasomotores se originan en el hipotálamo con un reajuste del sistema termorregulador y el sofoco es precedido por un pico de LH. Con la disminución de los niveles de estrógenos se reducen también los niveles de serotonina, lo que resulta en una modificación en la regulación de los receptores 5-HT_{2A}, que lleva a un cambio en el punto de regulación de la temperatura lo que a su vez resulta en los fogajes o sofocos. Sin embargo, el mecanismo exacto no se entiende aun completamente^{3,4,20}.

Estos episodios se reducen con la terapia de reemplazo hormonal, pero no se eliminan por completo. Durante la menopausia se presenta una mayor frecuencia de trastornos cognitivos, lo cual podría estar relacionado con cambios en los niveles de estrógeno. Sin embargo, los estudios han muestra-

do resultados contradictorios sobre el efecto de la terapia de reemplazo de estrógenos sobre la función cognitiva en las mujeres posmenopáusicas^{3, 13, 20}.

La disminución de los niveles de estrógeno en mujeres posmenopáusicas produce atrofia de la mucosa vaginal, disuria, frecuencia urinaria e incontinencia. La terapia de reemplazo de estrógeno local o sistémico puede mejorar estos síntomas. La pérdida de la libido en las mujeres posmenopáusicas se produce en parte debido a una disminución tanto en los niveles de estrógeno y la testosterona, porque la función ovárica cesa^{15, 20}.

La terapia de reemplazo hormonal puede llevar a un riesgo ligeramente mayor de accidente cerebrovascular isquémico, eventos coronarios, trombo-sis venosa, y posiblemente el cáncer de mama¹⁵. Con el fin de minimizar estos riesgos, la terapia de reemplazo hormonal debe ser considerada solamente para los síntomas menopáusicos severos y durante el menor tiempo posible en mujeres que estén plenamente informadas de estos riesgos.

ANDROPAUSIA

Durante muchos años se debatió sobre el hecho de si los niveles séricos de testosterona total eran realmente menores en hombres mayores sanos, o si esta disminución era resultado de efectos de confusión debido a enfermedades crónicas y medicamentos. Sin embargo, estudios transversales y longitudinales han demostrado una disminución gradual, pero progresiva dependiente de la edad en los niveles

de testosterona en hombres sanos, a lo cual se ha denominado andropausia^{8, 10}.

En los hombres mayores la reducción de los niveles séricos de testosterona se debe principalmente a la caída de las tasas de producción, que se desarrolla a todos los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-testicular. Tanto los niveles en suero de LH y FSH muestran un aumento relacionado con la edad en estudios longitudinales, pero la disminución en los niveles de testosterona relacionada con la edad no es frecuente y se corresponde más bien con los cambios en las concentraciones de LH en suero. El envejecimiento provoca la disminución de la respuesta de la testosterona a la LH, y el ritmo circadiano de la secreción de testosterona en plasma se da con niveles más altos en la mañana que por la noche en los hombres mayores. El fenotipo típico asociado con la disminución de los niveles de testosterona en hombres de edad avanzada incluye un aumento de la masa grasa, la pérdida de masa muscular y ósea, fatiga, depresión, anemia, la disminución de la libido, disfunción eréctil, incremento de la resistencia a la insulina, y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Estas características clínicas son similares a los cambios asociados con la deficiencia de testosterona en hombres jóvenes, por lo que se ha descrito el *Síndrome de deficiencia de andrógenos en el contexto del envejecimiento masculino (ADAM)*. Sin embargo, este fenotipo también puede ocurrir en hombres mayores con niveles de andrógenos normales, por lo que el síndrome de ADAM no ha sido aceptado universalmente^{30, 31}.

Varios estudios clínicos han sido llevados a cabo para determinar si es que la suplementación con testosterona puede beneficiar a las personas que envejecen. A pesar de varios intentos tras el examen de diversos parámetros, incluyendo la composición corporal, fuerza muscular, densidad ósea, el metabolismo, y el perfil lipídico, aún no hay consenso sobre si el tratamiento con andrógenos puede ser beneficioso en los hombres mayores ³².

En relación con los datos de grandes ensayos clínicos en hombres ancianos y los beneficios a corto plazo y largo plazo de la terapia de reemplazo de testosterona es necesario realizar una evaluación crítica, pues hacen falta más estudios.

ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA ENDOCRINO Y FUNCIONALIDAD

Los cambios atrás descritos en el sistema endocrino, así como la importancia y variedad de sus diferentes estructuras, han hecho que muchos expertos consideren que los procesos de envejecimiento del ser humano puedan en gran medida ser regulados por especies de relojes biológicos quizás orquestados por el sistema endocrinológico. Si tomamos como paradigma de envejecimiento patológico al síndrome de fragilidad se hace evidente que los cambios marcados en ciertas hormonas, sumado al aumento de los marcadores inflamatorios representan dos sistemas cuya disregulación permiten que el organismo envejecido entre en esta situación de difícil retorno.

Con una visión direccionada hacia la funcionalidad se debe tener en cuenta que la hormona de crecimiento (GH) es un importantísimo anabolizante endógeno del organismo, el mismo que ejerce una acción crítica en la síntesis proteica y en la lipólisis.

Asociado a esto se tiene que la caída de los niveles de GH, en el contexto del envejecimiento, puede llevar a una notable disminución de la síntesis de proteínas con la aparición de mayor o menor grado de desnutrición; así como a una reducción del catabolismo lipídico, que puede a su vez llevar a un incremento de la masa corporal grasa lo que desde el punto de vista de funcionalidad en el adulto mayor incrementa el riesgo de fragilidad y lleva inclusive a pérdida del equilibrio, alteración de la marcha y el potencial riesgo de sufrir una caída, promovida por la existencia de sarcopenia resultante de este proceso fisiológico endocrino; el mismo que se torna bastante difícil diferenciarlo del patológico, pues sabemos que fisiológicamente se pierde 1% de masa muscular desde los 40 años de edad ^{33,36}.

De igual forma otros cambios hormonales vistos con el envejecimiento normal y exagerados con el envejecimiento patológico son la disminución de los niveles de IGF-1, DHEA y DHEA-S, testosterona, estrógenos en la mujer, con aumento de cortisol y de resistencia a la insulina, cambios estos que en mayor o menor grado afectan la función del organismo maduro y como ya se expresó en casos extremos condicionan disminución funcional, sarcopenia, fragilidad y discapacidad.

Bibliografía

1. Masoro EJ. Physiology of aging. In: Brocchurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
2. Miller R. Biology of Aging and Longevity. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Halter H, Ouslander J, Tinetti M, Studensky S, High K, Asthana S eds. 6th ed McGraw Hill 2009.
3. Gruenewald D, Mataumoto AM. Aging of the Endocrine System and Selected Endocrine. In: Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Halter H, Ouslander J, Tinetti M, Studensky S, High K, Asthana S eds. 6th ed McGraw Hill 2009.
4. Chahal H, Drake W. Aging and the Endocrine System. In: Brocchurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
5. Timiras P. Aging as State of Life, common terms related to aging, Methods used to study aging. In: Timiras P (ed) Physiological Basis of Aging and Geriatrics 3th ed 2003.
6. Bayer A. Methodological Problems of research in older people. In: Brocchurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
7. López JH. Fisiopatología del envejecimiento. En López JH. (Ed) Semiología geriátrica: Anamnesis y examen físico del anciano. Bogotá : Editorial Médica CELSUS. 2010.
8. González E. Bases moleculares del envejecimiento, (Revista trimestral) Elementos No. 37, Vol. 7, Febrero-Abril 2000, www.elementos.huap.mx/num_37/htm/bases.htm.
9. Timiras P. The Adrenals and Pituitary. En: Timiras P (ed). Physiological basis of aging and Geriatrics. Third edition. CRC Press 2003.
10. Münzer T, Harman SM, Sorkin JD, Blackman MR. Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:3833-41.
11. Savine R, Sonksen PH. Is the somatopause an indication for growth hormone replacement? *J Endocrinol Invest* 1999; 22 (5 Suppl):142-149.
12. Velazquez M, Gómez B, Conteras R. El envejecimiento y los radicales libres. *Ciencias*; 2004; 75: 36-43.
13. Chu LW, Lam KS, Tam SC, Hu WJ, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human growth hormone in the treatment of malnourished elderly medical patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86:1913-20.
14. Corujo E, Perez D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. En: Tratado de Geriatria para Residentes Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Accedido en : www.segg.es/page/tratado/de/geriatria/para/residentes.

13. D'Hyver C. Proceso de Envejecimiento En : - D'Hyver C, Gutierrez LM (eds) Geriatria 2a ed Manual Moderno 2009.
14. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med.* 2007 ;146:104-15
15. Torres M. Fisiología del Envejecimiento. En: Guillen F, Perez J. (eds) Síndromes y Cuidados en el Paciente Geriátrico. 2 Edición 2007 Cap 4. Pg 31-45.
16. Brazzinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005; 9:41-50.
17. Tavares F, Tavares A, Nóbrega O, Karnikowski M. Envelhecimento tireoidiano: Aspectos fisiológicos e patológicos. *Interciencia* 2009; 34: 684-688.
18. López JH Fisiología del envejecimiento 1ª ed impreandes Bogotá 1998.
19. Johnson AG, Crawford GA, Kelly D, Nguyen TV, Gyory AZ Arginine vasopressin and osmolality in the elderly *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:399-404.
20. Phillips PA, Bretherton M, Risvanis J, Casley D, Johnston C, Gray L. Effects of drinking on thirst and vasopressin in dehydrated elderly men *Am J Physiol.* 1993; 264:R877-81.
21. Buffington C. DHEA: Elixir of Youth or mirror of age?. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 301-2.
22. Abbasi A, Duthie E L, Wilson C, Sasse E, . et al. Association of DHEA Sulfate, body composition and physical fitness in independent community dwelling older men and women *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 263-273.
23. Huppert FA, Van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD000304.
24. Liberman, S. Envelhecimento do sistema endócrino. In: Freitas, EV, Py L, Néri AL, Cançado F, Gorzoni ML, Rocha, SM (eds). Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002
25. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 4279-84.
26. Timiras PS. The endocrine pancreas, diffuse endocrine glands and chemical mediators. In: Timiras P (ed) *Physiological Basis of Aging and Geriatrics* 3th ed 2003.
27. López JH. Sistema endocrino y metabolismo. En López JH. (Ed) *Semiología geriátrica: Anamnesis y examen físico del anciano.* Bogotá: Editorial Médica CELSUS, 2010.
28. 18 Tenover JL. Sexuality, sexual function, androgen therapy and the aging male. In: Hazzard's *Geriatrics Medicine and Gerontology* 6th edition. McGraw Hill. 2009.
29. Wu FC. Guideline for male testosterone therapy: a European perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92: 418-419.
30. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV et al. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3870-3877.

Tiroides y paratiroides

9

Jorge H. López R.

INTRODUCCIÓN

Muchas de las manifestaciones y molestias que aquejan al individuo mayor asociadas al envejecimiento comparten en mayor o menor grado similitud con las quejas presentes en personas de cualquier edad que padecen hipotiroidismo, entre ellas sobresalen la piel seca, la caída del pelo, cansancio fácil, aumento de peso, aletargamiento, estreñimiento, depresión, deterioro cognitivo, disminución de los reflejos osteotendinosos e hiperlipidemia. Además se calcula que 14% de mujeres y 6% de los varones mayores de 60 años tienen niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima de los valores aceptados como normales para la población general ¹.

Un estudio del Reino Unido hecho en cerca de seis mil ancianos de la comunidad cuya finalidad era observar la prevalencia de enfermedad tiroidea manifiesta y subclínica no diagnosticada, para lo cual se excluían individuos con diagnóstico de patología tiroidea, obtuvo los siguientes resultados: 94% tenía valores normales; 0,3% hipertiroidismo; 0,4% hipotiroidismo manifiesto; 3% te-

nía hipotiroidismo subclínico y 2% hipertiroidismo subclínico. El hipotiroidismo subclínico fue mayor en el sexo femenino y aumentaba con respecto a mayor edad. Otros estudios han encontrado que la prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica varía de 1,4% a 7,8%, y estas divergencias pueden ser explicadas según el grupo étnico, ingesta de yodo en la dieta y la presencia de anticuerpos antitiroideos en la población ².

En personas de cualquier edad que padecen diferentes patologías, o que reciben una amplia gama de medicamentos, o en variados estados nutricionales, no es raro observar alteraciones en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas y de TSH. A estos cambios bioquímicos de perfil tiroideo debido a condiciones extrínsecas al eje hipotálamo - hipófisis - tiroides se le denomina síndrome de enfermedad no tiroidea. En el anciano suele presentarse con frecuencia cambios en estos parámetros explicados por comorbilidades, uso frecuente de ciertos medicamentos y desnutrición de tal forma que las al-

teraciones en hormonas tiroideas y en TSH pueden deberse a estas condiciones más que al envejecimiento per se. Por ejemplo el estado nutricional afecta la secreción de TSH y el metabolismo de hormonas tiroideas; el mal estado de salud se asocia con bajos niveles de T3 libre para citar solo dos ejemplos frecuentes en este grupo etario³.

No sorprende entonces que tiempo atrás se pensó que había una relación directa entre hipofunción tiroidea y envejecimiento y que incluso se haya propuesto administrar suplencia tiroidea para combatir algunas de estas quejas⁴. Este campo ha merecido gran atención en las últimas décadas y recientemente se han aclarado algunos aspectos importantes al respecto, los cuales se discuten en este capítulo.

CAMBIOS ESTRUCTURALES

Algunos autores describen aumento del tamaño tiroideo con la edad mientras otros lo han encontrado disminuido, esta discordancia se debe a variaciones geográficas asociadas a diferentes cantidades de yodo en la dieta de las poblaciones estudiadas. Si se excluyen ancianos con bocio multinodular, el tamaño de esta glándula muestra una mínima disminución en edades avanzadas. Sin embargo un hallazgo común en ancianos es la presencia de nódulos tiroideos demostrados hasta en 90% de mujeres y en 60% de varones en la octava y novena décadas de la vida⁵. Estos nódulos se caracterizan por áreas involutivas en algunos focos y áreas estimuladas en otros focos. Cuando las células tiroideas están inactivas, como sucede en personas hipotiroideas así como también en

individuos muy viejos, éstas presentan acúmulo de coloide que se almacena en sus folículos lo cual conlleva a hiperplasia celular. También se ha visto mayor grado de fibrosis e infiltrado linfocítico en edades avanzadas. El tamaño de los folículos glandulares disminuye así como su contenido de coloide. El epitelio glandular se torna atrófico⁴.

CAMBIOS FUNCIONALES

En el hipotálamo se produce la hormona liberadora de TSH (TRH) la cual actúa sobre la hipófisis para estimular la secreción de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH). En la glándula tiroides se hace la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas L tiroxina (T4) y triyodotironina (T3).

La TSH estimula la hiperplasia e hipertrofia de la tiroides, acelera el metabolismo intermediario de esta glándula y estimula la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. A su vez las mismas hormonas tiroideas, cuando se encuentran en concentraciones adecuadas en el organismo, inhiben directamente la secreción de TSH y además pueden actuar en los receptores tirotróficos de la hipófisis antagonizando la acción de TRH. (figura 9.1).

En sangre más del 99% de las hormonas tiroideas se encuentran unidas a proteínas siendo la más importante la TBG (Proteína Ligadora de Tiroxina), aunque también participan la TBPA (Prealbúmina Ligadora de tiroxina) y la albúmina. El 80% de T3 presente en el plasma proviene de la desyodinación de T4 y el restante 20% es secretado directamente por la glándula tiroidea, en

CONTROL HORMONAL: Hipotálamo – Hipófisis – Tiroides

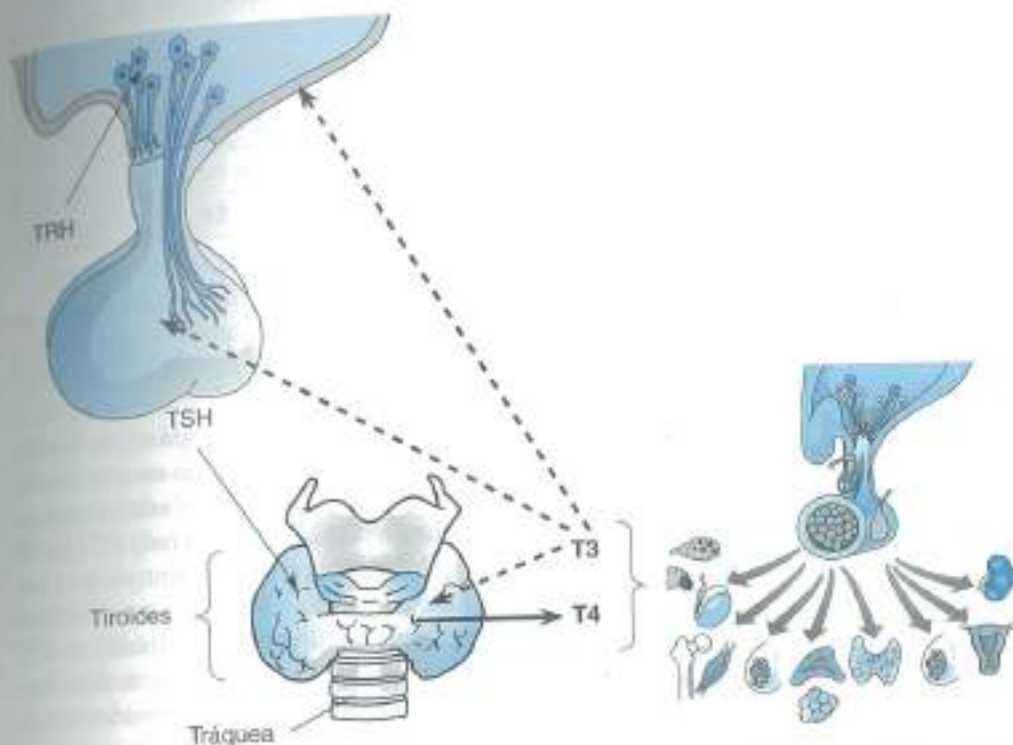


Figura 9.1. En el hipotálamo se produce la hormona liberadora de TSH (TRH) la cual actúa sobre la hipófisis para estimular la secreción de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH). En la glándula tiroides se hace la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas L Tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), estas hormonas tiroideas actúan periféricamente sobre los tejidos y cuando se encuentran en concentraciones adecuadas en el organismo, inhiben directamente la secreción de TSH y además pueden actuar en los receptores tirotróficos de la hipófisis antagonizando la acción de TRH (Las flechas continuas indican estímulo positivo. Las flechas discontinuas indican retroalimentación negativa).

En contraste T3 tiene 3 a 4 veces la potencia metabólica de T4. El *feedback* negativo a la hipófisis anterior se hace principalmente a través de T4 proveniente de la circulación y convertida en las células tirotróficas a T3 por medio de una desyodinasas. A nivel periférico la desyodinación de T4 depende del estado fisiológico del organismo lo cual permite cierto grado de autonomía de respuesta de los

tejidos a estas hormonas. Así por medio de la desyodinación se convierte T4 a T3 la cual, como ya se explicó, es una hormona más activa⁶.

Con la edad la depuración de las hormonas tiroideas disminuye, sin embargo como su producción también tiende a disminuir el resultado final es que los niveles de T4 no cambian. Para algunos

autores los niveles de T3 tanto libre como total disminuyen debido a que la conversión de T4 a T3 es menor⁷, sin embargo otros consideran que la presencia de bajos niveles de T3 libre en el anciano se debe a patología y no a cambios intrínsecos propios de la edad⁸, lo anterior es una muestra de las grandes divergencias que persisten en la actualidad al interpretar el comportamiento de las hormonas tiroideas en el contexto de envejecimiento normal, donde intervienen factores dietéticos, comorbilidad, interacciones medicamentosas y dificultades técnicas en la medición de las hormonas⁴.

Algunos investigadores han encontrado que la TSH presenta una ligera disminución con la edad, que T4 libre no cambia, disminución en T3 libre y aumento de T3 reversa, lo cual sugiere un hipotiroidismo parcial de origen central, sumado a una menor actividad de desyodinasas, la enzima que convierte T4 a T3. Sin embargo un estudio en el cual se excluían a personas con autoanticuerpos tiroideos no encontró variaciones en los niveles de TSH⁹.

La tabla 9.1 muestra los cambios encontrados en los niveles de TSH en un grupo de personas sanas; en él se incluyeron 38 centenarios y se observó una tendencia a la disminución en los niveles de TSH con la edad, pero siempre conservando los rangos de normalidad para esta hormona¹⁰.

Los investigadores que han documentado una disminución dependiente de la edad en la secreción diaria de TSH sugieren que esto sea debido a mayor sensibilidad de células tirotrópicas al *feedback* negativo de T4, aun-

Tabla 9.1
NIVELES DE TSH EN UN GRUPO
DE ADULTOS SANOS

Muestra (n)	Edad (años)	TSH (mUI /L)
38	100 - 110	0,97
33	65 - 80	1,17
98	20 - 64	1,7

Adaptado de la referencia 10.

que otros proponen sea debido a menor liberación de TRH⁷.

La capacidad de la glándula hipófisis para producir TSH no cambia con la edad. En la tiroides de un adulto sano se producen diariamente 80 mcg de T4 y 30 mcg de T3, esta cifra disminuye en el anciano, alcanzando valores aproximados de 60 mcg y 20 mcg respectivamente. El mecanismo propuesto es una disminución en contenido de yodo tiroideo con la edad⁸.

En ratones se ha encontrado que la densidad de receptores de TRH es mayor en animales viejos que en jóvenes pero no hay diferencia en lo que respecta a la afinidad a este receptor. En estos mismos animales se ha visto que los niveles de TSH tanto en plasma como en la hipófisis se conservan estables, lo cual indica un posible defecto en la respuesta a TRH en la hipófisis como la base para el defecto del receptor descrito antes. En modelos caninos no se ha visto diferencia significativa en la concentración de TSH sérica con el envejecimiento mientras que los perros viejos tenían niveles de T4 total significativamente menores que los perros jóvenes.

El efecto inhibitorio de los glucocorticoides sobre la secreción de TSH está atenuado en hombres ancianos. Además el ritmo circadiano de TSH (por ejemplo los niveles diurnos y el pulso nocturno) se han visto abolidos parcial o totalmente en individuos mayores de 80 años cuando se han comparado con personas jóvenes¹⁰.

En el estudio INCHIANTI, el cual es un estudio sobre envejecimiento de una poblacional italiana, se evaluaron 1171 personas con edades entre 23 y 102 años. A estas personas se les hizo valoración de la función cognitiva por medio del Mini-mental y se exploró la función tiroidea midiendo niveles en sangre de TSH, T3 libre y T4 libre. Al dividir los sujetos en dos grupos tomando como base la edad de 65 años, se observó que los niveles de TSH y T3 libre disminuyeron de manera progresiva y significativa con la edad mientras que los niveles de T4 libre aumentaron también de manera significativa y progresiva. Los autores atribuyen este perfil a un posible descenso de la actividad de 5 desyodinasas hepática, la hormona encargada de degradar T4 a T3 a nivel periférico, datos que han sido documentados en ratas; los valores bajos de TSH podrían ser debidos a menor secreción de esta hormona a nivel hipofisario. Sin embargo anotan los mismos investigadores que estos cambios son sutiles y no relevantes desde el punto de vista clínico.

En el mismo estudio en las personas mayores de 65 años se encontró que 87% eran eutiroides, 0,6% tenían hipotiroidismo manifiesto, 2,7% hipotiroidismo subclínico, 1,6% hipertiroidismo manifiesto, 7,8% hipertiroidismo subclínico.

Se demostró que la enfermedad tiroidea subclínica era significativamente más prevalente en los viejos que en los jóvenes.

Además este estudio encontró que en personas con hipertiroidismo subclínico los puntajes del Mini-mental fueron significativamente menores que en individuos eutiroides (22,6 vs 24,7). Al hacer análisis de regresión multivariado ajustado para múltiples factores de confusión, la probabilidad de padecer deterioro cognitivo asociado con hipertiroidismo subclínico comparado con estado eutiroides fue de 2,2 (95% IC: 1,3- 3,9; $p = 0,003$)¹¹.

Un estudio noruego que incluyó cerca de 65.000 personas > de 20 años encontró que los niveles de TSH mostraban aumento con la edad como se muestra en la tabla 9.2.

Se demuestra como el porcentaje de personas con niveles de TSH entre 4 y 10 mU/L (hipotiroidismo subclínico) aumenta con la edad, por ejemplo entre los varones de 40 a 49 años de edad el 1,9% presenta esta alteración bioquímica, mientras que la cifra es de 6,1% entre los 70 y 79 años y casi duplica en mayores de 80 años con un porcentaje de 11,3%. En las mujeres el comportamiento es similar¹².

Estos resultados concuerdan con lo encontrado en un estudio hecho en Colorado (USA) en cerca de 24.000 adultos, donde la prevalencia de TSH alta aumentaba progresivamente con la edad y en especial en las mujeres¹³.

Puede verse que a pesar de una buena cantidad de investigación en lo referente a la glándula tiroidea y el en-

Tabla 9.2
HIPOFUNCION TIROIDEA EN PERSONAS SIN DIAGNÓSTICO
PREVIO DE ENFERMEDAD TIROIDEA

EDAD EN AÑOS	TSH > 10 mU/L		TSH > 4 y < 10 mU /L	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
	%	%	%	%
40 - 49	0,45	0,63	1,9	3,7
50 - 59	0,32	0,79	2,4	4,6
60 - 69	0,24	1,24	4,4	5,9
70 - 79	0,50	1,09	6,1	6,5
> 80	0,44	1,14	11,3	8,3

Adaptado de Referencia 12.

vejecimiento humano, los estudios presentan algunas variaciones en relación al comportamiento de TSH y hormonas tiroideas con el envejecimiento, lo cual parece deberse a la población seleccionada, a la presencia de enfermedad tiroidea de base, al estado nutricional, al consumo de yodo y a la presencia de comorbilidades. Esto sin contar los cambios importantes que diferentes medicamentos pueden producir en las hormonas tiroideas. Por ejemplo los corticoides y el octreotido disminuyen la secreción de TSH; mientras que el yodo, el litio y la amiodarona pueden aumentar o disminuir los niveles de hormonas tiroideas ¹⁴.

Aunque parece que la respuesta tisular a las hormonas tiroideas cambia durante el envejecimiento, en la actualidad hay aspectos importantes poco aclarados como por ejemplo el efecto de la edad en el número, densidad, distribución, actividad transcripcional y propiedades de las vías de señal de los receptores de hormonas tiroideas ³. De igual manera como apunta una edito-

rialista: "Aunque una disminución de T3 y TSH séricos y un aumento de rT3 (parcialmente independiente de enfermedad no tiroidea asociada) han sido consistentemente informados después de la novena década de vida, sigue siendo desconocido, si y en qué medida, este fenómeno representa un mecanismo fisiológico adaptativo a diferentes necesidades metabólicas, o es una disfunción sutil que contribuye al proceso de envejecimiento" ¹⁵.

TIROIDES Y AUTOINMUNIDAD

La presencia de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa) aumentan progresivamente con la edad, siendo los títulos más altos en el sexo femenino. Los niveles de estos auto-anticuerpos fueron significativamente más altos en individuos entre 70 y 85 años cuando se compararon con personas menores de 50 años ¹⁶. Sin embargo en personas longevas (por ejemplo mayores de 80 años) los valores de autoanticuerpos tienden a ser

bajos. Un estudio encontró presencia de estos en 4% de centenarios, porcentaje significativamente menor que el visto en personas con edades comprendidas entre 70 y 90 años donde los valores fueron de 10%. En personas en la tercera década de la vida se detectaron autoanticuerpos en el 14%¹⁶.

De esta manera se especula que la presencia de autoanticuerpos antitiroideos puede estar más relacionada a enfermedad que al proceso de envejecimiento per se y que los ancianos longevos sanos con títulos bajos de autoanticuerpos representan una población selecta con un sistema inmune eficiente⁹.

FUNCIÓN TIROIDEA Y LONGEVIDAD

Diferentes estudios de la última década han dado luz a la relación existente entre los valores obtenidos al medir las hormonas tiroideas y la presencia de morbilidad y mortalidad especialmente cardiovascular. Una investigación que enroló una gran cohorte de personas mayores de 85 años, las cuales fueron seguidas anualmente por cuatro años, encontró que los sujetos con hipotiroidismo subclínico tenían menor mortalidad cardiovascular y de todas las causas que los eutiroides y no hubo efectos negativos sobre la función física ni el estado de ánimo. De manera interesante, no se encontró ningún efecto sobre la mortalidad o rendimiento incluso en los pacientes con hipotiroidismo manifiesto no tratados. Por el contrario, un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular se asoció con bajos niveles de TSH y mayores concentraciones de T4 libres séricos¹⁷.

Un estudio investigó sobre las consecuencias en la salud de disfunción tiroidea sutil en edad avanzada en 403 hombres con edades entre 73 y 94 años y analizó la mortalidad durante los siguientes cuatro años. Los resultados mostraron que niveles séricos bajos de T4 libre y T3 (con rT3 normal) se asociaron con una mejor supervivencia a cuatro años y mejor rendimiento físico. Por otro lado, las personas con T3 bajo y rT3 alto (es decir, cumplían con los criterios para el "síndrome de T3 bajo") presentaban menor actividad física. También se observó menor rendimiento físico en los sujetos con rT3 aislado en suero en los límites altos y con T4 libre igualmente alto. Todo parece indicar que los sujetos ancianos con concentraciones bajas de T3 en suero podrán dividirse en dos grupos: aquellos con T4 libre bajo y rT3 normal, que corresponde a sujetos en buen estado de salud en los cuales se espera una supervivencia más larga, y aquellos con peor estado de salud que tienen rT3 y T4 libre altos en suero lo que probablemente refleja un estado sutil de enfermedad no tiroidea y un estado catabólico elevado¹⁸ (figura 9.2).

Algo similar se ha visto en relación a enfermedad coronaria. Un meta-análisis reciente diseñado para identificar la verdadera asociación entre hipotiroidismo subclínico y la presencia de enfermedad coronaria incluyó 15 estudios con cerca de 2.500 individuos con hipotiroidismo subclínico y 26.500 eutiroides. De manera interesante se encontró que la incidencia de enfermedad coronaria era mayor para los individuos con hipotiroidismo subclínico pero solo si estos eran menores de 65 años. En el grupo mayor



Figura 9.2. Los ancianos con niveles bajos de T3 se dividen en dos grupos según los niveles de T4 libre y T3 r. Aquellos con T4 libre y T3 r elevados parecen tener un estado catabólico posiblemente por enfermedad subclínica¹⁹.

de 65 años la incidencia de enfermedad coronaria fue igual entre personas con hipotiroidismo subclínico y eutiroides. De igual forma al analizar la incidencia de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa, los menores de 65 años con hipotiroidismo subclínico presentaron mayor mortalidad que los eutiroides, pero en el grupo de mayores de 65 años no hubo diferencia entre eutiroides y personas con hipotiroidismo subclínico¹⁹.

Un editorialista propone la siguiente hipótesis: En adultos jóvenes el hipotiroidismo puede hacer sinergismo a través de disfunción endotelial o dislipidemia, con factores genéticos o ambientales que incrementan el riesgo de enfermedad coronaria. De otro lado las personas longevas (por ejemplo mayores de 85 años) representarían un grupo seleccionado con menor riesgo cardiovascular y los cuales se beneficiarían de los efectos ahorradores de energía derivados de un grado sutil de hipofunción tiroidea. Además el adulto joven con mayor riesgo cardiovascular e hipofunción tiroidea moriría antes de alcanzar edades avanzadas; lo cual daría un efecto de selección que tam-

bién explicaría la baja prevalencia de autoanticuerpos antitiroideos en personas longevas²⁰ (ver figura 9.3).

Estos resultados apoyan el concepto de que cierto grado de disminución en la actividad tiroidea a nivel tisular podría tener efectos favorables en las personas muy viejas, mientras que la hiperfunción sutil de esta glándula puede ser perjudicial. Una importante implicación práctica de este concepto, según algunos expertos, sería no tratar a personas muy ancianas con hipotiroidismo subclínico y dar dosis mínimas de reemplazo de T4 cuando hay hipotiroidismo manifiesto¹⁹.

PARATIROIDES

La glándula paratiroides tiene como función principal la secreción de la parato-hormona (PTH). Esta hormona se encarga principalmente de mantener los niveles plasmáticos de calcio en rangos adecuados para el funcionamiento del organismo, de tal forma que cuando los niveles de calcio plasmático disminuyen, se estimula la producción de PTH la cual se encargará de: movilizar calcio del hueso, estimular la ab-

Relación hipotética entre edad en relación a hipotiroidismo leve como factor de riesgo para enfermedad coronaria

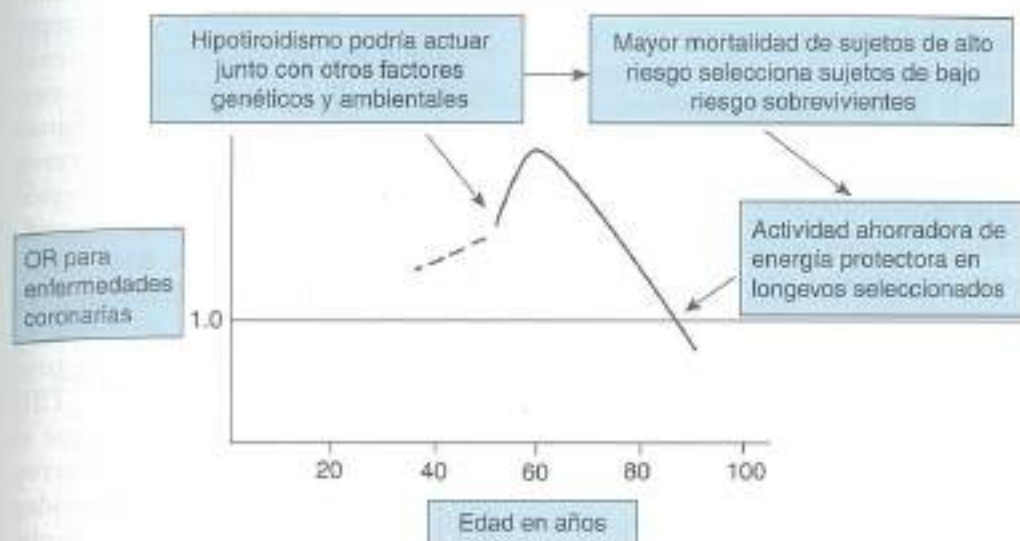


Figura 9.3. En adultos jóvenes el hipotiroidismo podría incrementar el riesgo de enfermedad coronaria. Las personas muy viejas se podrían beneficiar de los efectos ahorradores de energía derivados de un grado sutil de hipofunción tiroidea. Adaptado de Referencia 20.

sorción de calcio del intestino delgado y en el riñón aumentar la reabsorción de este ion. Aunque con la edad se ha documentado que la ingesta de calcio tiende a disminuir y la absorción de calcio en el intestino disminuye de manera notoria, los niveles plasmáticos de calcio se conservan normales aun en edades avanzadas⁴. Algunos estudios sugieren que los niveles de PTH disminuyen en varones de raza blanca después de los 60 años pero no en mujeres blancas⁴, sin embargo otros estudios han documentado aumento en los niveles de PTH y se considera que en el anciano los valores de PTH están aumentados a veces hasta un 35% más altos que en adultos jóvenes. La causa de esta elevación parece ser multifactorial entre estos factores

estarían: una disminución en la producción de 1,25 di-hidroxi vitamina D en el riñón; menor ingesta dietaria y menor absorción de calcio a nivel intestinal; menor exposición a la luz solar especialmente en países sometidos a las estaciones o en ancianos institucionalizados²¹.

Con el envejecimiento se ha documentado una disminución en los niveles de vitamina D, la cual interviene de manera importante en el mantenimiento del calcio corporal. Si se tiene en cuenta que casi la mitad de ancianos sanos tienen niveles sub-óptimos de vitamina D, se espera que haya un leve hiperparatiroidismo en este grupo de edad y algunos autores consideran que los rangos de PTH deben calcularse según los niveles plasmáticos de OH-D3²².

TIROIDES Y ENVEJECIMIENTO. ASPECTOS FUNCIONALES

Puede inferirse de los párrafos anteriormente discutidos que la interpretación de las pruebas de función tiroidea puede ser complicada en el anciano ya que los cambios fisiológicos verdaderos no se distinguen con facilidad de enfermedad tiroidea subclínica, pudiendo estos representar en la mayoría de los casos cambios adaptativos y que pueden ser interpretados como patología susceptible de manejo farmacológico. Otra dificultad proviene de los cambios en la función tiroidea derivada de enfermedad aguda o crónica, es decir la presencia de comorbilidad, situación muy frecuente en el anciano y de igual forma los cambios en las pruebas de laboratorio inducidos por múltiples medicamentos que a veces consumen los pacientes geriátricos^{9,14}.

Un estudio reciente hecho en Italia observó el comportamiento de la TSH y hormonas tiroideas en personas entre 60 y 85 años divididas en dos grupos, un grupo correspondía a

hijos o sobrinos de centenarios mientras que el otro grupo no tenía familiares cercanos longevos. Se encontró que hubo menos discapacidad, menor incidencia de enfermedad cardiovascular y de EPOC en los descendientes de longevos. Los autores encontraron por medio de análisis de regresión múltiple que la edad estaba significativamente asociada a una reducción en los valores de T3 libre y T4 libre pero no para TSH. El grupo de hijos o sobrinos de centenarios tuvo valores de T3 libre, T4 libre y TSH significativamente más bajos que el grupo control. Los autores concluyen que los cambios de la función tiroidea con la edad representan un mecanismo fisiológico por medio del cual se reinicia ("resetea") el medio hormonal más que una adaptación para reducir el proceso catabólico y el consumo de oxígeno. Además consideran que si se confirman sus observaciones este sutil estado hipotiroideo sería un marcador de vigor y que un estado hipertiroideo incluso subclínico podría ser marcador de fragilidad²¹.

Bib

1. L
2. V
3. E
4. T
5. J
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.
- 15.
- 16.
- 17.
- 18.
- 19.
- 20.
- 21.

Bibliografía

1. López JH. *Semiología geriátrica: Anamnesis y examen físico del anciano*. Bogotá: Editorial Médica CELSUS, 2010.
2. Wilson S, JV Parie, Roberts LM, Realfe AK, Hobbs R et al. Prevalence of Subclinical Thyroid Dysfunction and Its Relation to Socioeconomic Deprivation in the Elderly: A Community-Based Cross-Sectional Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4809-4816.
3. Habra M, Sarlis NJ. Thyroid and aging. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005; 6:145-54.
4. Timiras P. The Thyroid, Parathyroid, and Pineal glands. En: Timiras P (ed). *Physiological basis of aging and Geriatrics*. Third edition. CRC Press 2003.
5. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev*. 1995; 16: 686-715.
6. López JH *Fisiología del envejecimiento* 1ª ed impreandes Bogota 1998.
7. Chahal H, Drake W. Aging and the endocrine system. In Brocklehurst Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
8. Miller M. Disorders of the thyroid In Brocklehurst Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
9. Latrofa F. Aging and the thyroid. 2005. http://www.hotthyroidology.com/editorial_
10. Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77: 1130-4.
11. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S et al Thyroid Function Abnormalities and Cognitive Impairment in the Elderly. Results of the In CHIANTI Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 ; 57: 89-93.
12. Bjuro T, Holmen J, Krueger E, Midthjell K, Hunstad K et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT) *Eur J Endocrin*. 2000; 143 639-647.
13. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G & Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine* 2000 160 526- 534.
14. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med*. 1995 ;333: 1688-94.
15. Mariotti S. Editorial: Thyroid Function and Aging: Do Serum 3,5,3 Triiodothyronine and Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations Give the Janus Response? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6735-6737
16. Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, et al. Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism*. 2002; 51:105-9.

17. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591-2599.
18. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, Grobbee DE, Lamberts SWJ. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6403-6409.
19. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver J, Pearce S. The influence of age in the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2998-3007.
20. Mariotti S. J Mild Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: Is Age the Answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2969-2971.
21. Turton J, Stone M, Cole D. Disorders of the Parathyroid glands. In Brocchurst. *Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K eds. 7th ed 2010.
22. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T et al. Vitamin D Status and Redefining Serum Parathyroid Hormone Reference Range in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3086-3090.
23. Corsonello A, Montesanto A, Brardelli M, de Rango F, Dato S et al. A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity. *Age Ageing* 2010; 39: 723-727.

Gustavo Duque

INTRODUCCIÓN

El hueso es un tejido en constante recambio. Durante las primeras dos décadas de la vida, el hueso permanece en crecimiento hasta obtener lo que se conoce como el pico de masa ósea. Este pico de masa ósea va a garantizar que el declive que empieza en la tercera década no sea tan marcado y no se convierta en un predisponente para estados patológicos tan serios como la osteoporosis y las fracturas.

La combinación de factores genéticos y nutricionales así como la actividad física y el recambio óseo determinan la cantidad de masa ósea y, por lo tanto, la resistencia del hueso¹. Después de alcanzar el pico de la masa ósea durante la tercera década de la vida se produce un declinar progresivo de aproximadamente un 0.5% por año lo que es considerado como un cambio "fisiológico" relacionado con la edad². Esta progresiva pérdida de masa ósea por sí sola no predispone necesariamente a sufrir fracturas. Sin embargo múltiples factores, incluyendo los mencionados previamente, en combinación con esta pérdida de masa ósea incrementan el riesgo de fracturas en muchos individuos³.

El esqueleto está organizado en dos compartimentos: periférico y axial. El esqueleto periférico, o cortical, constituye el 80% de la masa esquelética y está compuesto fundamentalmente por placas compactas (laminares) organizadas alrededor de canales centrales de los que se nutren. Los huesos largos están constituidos fundamentalmente por hueso cortical el cual encierra en su parte central a la médula ósea⁴. El esqueleto axial, o central, está compuesto de hueso trabecular (esponjoso) en un 70% de su volumen y en un 35% de su peso, aproximadamente. El hueso trabecular es un panal formado por líneas verticales y horizontales (trabéculas) entre las cuales se encuentra la médula ósea. La metáfisis de los huesos largos también contiene hueso trabecular, pero, en el adulto carece de médula roja. Debido a que el hueso trabecular está en contacto directo con la médula ósea, la proximidad a estos componentes celulares determinará una respuesta más rápida y más intensa del hueso trabecular en la tasa de remodelación ósea⁵.

Los cambios que ocurren en el hueso como consecuencia del enveje-

cimiento son producto de la combinación de alteraciones en el recambio, cambios en la estructura y matriz ósea, reducción en la expresión de proteínas anti-envejecimiento, cambios en la celularidad ósea y, finalmente, reducción en la cantidad de stress mecánico experimentado por el hueso debido a discapacidad y sedentarismo ⁶. En este capítulo se exploran los mecanismos de cada uno de estos componentes. Cabe anotar que toda la información incluida en este capítulo se refiere solamente al proceso de envejecimiento óseo y no al estado patológico de fragilidad ósea conocido como osteoporosis.

EL PROCESO DE REMODELACIÓN DEL HUESO

El recambio óseo es un ciclo continuo de destrucción y renovación de hueso como consecuencia de la acción conjunta de las células formadoras de hueso (osteoblastos) y de las células de resorción ósea (osteoclastos). Los objetivos de este proceso son corregir las microlesiones que sufre el hueso y adaptar la forma y la densidad del mismo en función de las fuerzas mecánicas y de los patrones de uso a los que es sometido. Ambos tipos de células están presentes en unas áreas denominadas unidades de remodelado óseo o unidades básicas multicelulares (UBM). El remodelado óseo comienza con la destrucción del hueso viejo por los osteoclastos seguido por el depósito de osteoide (hueso no mineralizado) por los osteoblastos ⁷. Posteriormente, la matriz orgánica extracelular es mineralizada.

Los osteoclastos son células monocíticas hematopoyéticas que comparten un

precursor común con los macrófagos ⁸. Su membrana tiene una parte ondulada mediante la que se adhiere fuertemente al hueso encerrando una superficie ósea sobre la que tendrá lugar la resorción. La acidificación de este compartimento extracelular dará lugar a la desmineralización del hueso seguida por la activación de las cisteína proteasas, especialmente la catepsina K, que degradan la matriz orgánica ⁹. Los osteoblastos, en cambio, son células fibroblásticas que se originan de precursores estromales en la médula ósea. Estas células tienen la capacidad de formar nuevo osteoide y estimular su mineralización ¹⁰. El remodelado óseo está regulado por múltiples factores como hormonas (por ejemplo: estrógenos, hormona paratiroidea, vitamina D), interleukinas (por ejemplo: IL-1, IL-6, IL-11), citoquinas (TNF- α) y factores de crecimiento (proteínas morfogenéticas del hueso) ⁸. Todo este proceso requiere una estrecha comunicación entre el osteoblasto y el osteoclasto. Los osteoblastos responden a estímulos externos e internos produciendo tanto factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) como expresando, en membrana, ligandos de receptor activados para el factor nuclear κ B (RANKL), los cuales son factores indispensables para la osteoclastogénesis ⁸. RANKL se une a su receptor (RANK) el cual se expresa en la membrana del osteoclasto y de sus precursores. La unión entre RANK y su ligando estimula la diferenciación y la activación del osteoclasto e impide su muerte celular ¹¹. Al mismo tiempo, este proceso es regulado por un receptor señuelo conocido como osteoprotegerina (OPG) el cual es producido por los osteoblastos e inhibe los efectos de la unión ¹². Muchos factores estimu-

lan la expresión de RANKL como son la PTH, vitamina D, citoquinas, interleucinas, prostaglandinas y tiazolidinedionas. Por el contrario, los estrógenos, el TGF- β y la fuerza mecánica inhiben la expresión de RANKL. Recientemente, la señal producida por las efrinas ha sido implicada como parte importante en el acoplamiento osteoclasto-osteoblasto¹³. Esta comunicación celular es bidireccional e incluye al ligando transmembrana conocido como efrina B2, el cual es expresado por los osteoblastos. Esta señal limita la actividad del osteoclasto a la vez que estimula la diferenciación del osteoblasto¹³. Otros factores liberados por el osteoclasto desde la matriz ósea donde se produce la reabsorción modulan la formación osteoblástica y su actividad; éstos incluyen TGF- β , proteínas morfogénicas del hueso, factor plaquetario derivado del hueso y lectina inhibitoria de osteoclastos (OCIL).

Si el ciclo de la remodelación fuese completamente eficiente, nunca se perdería o ganaría hueso. Cada unidad de remodelación ósea renovaría completamente la parte de hueso que inicialmente reabsorbió. Sin embargo la remodelación, como la mayoría de los procesos biológicos, no es completamente eficiente. De hecho, aunque este desequilibrio es minúsculo para una simple unidad de remodelación, produce una importante disminución en la masa total de aproximadamente 0.5% al año, dando lugar a una pérdida progresiva de masa ósea relacionada con la edad⁶.

Después de completar su función inicial, las células de la unidad de remodelación ósea toman diferentes destinos.

Los osteoclastos mueren por apoptosis (o muerte celular programada) y son fagocitados *in situ*¹⁴. En cambio, los osteoblastos pueden tomar diferentes caminos; pueden convertirse en células de revestimiento (o células lineares) migrando a una nueva unidad ósea, pueden quedar atrapados en el osteoide convirtiéndose en osteocitos, o, por último, morir por apoptosis⁶. La predominancia de cualquiera de estas opciones determinará la cantidad de osteoblastos disponibles en la unidad de metabolismo óseo y secundariamente la diferenciación y activación de los osteoclastos.

PÉRDIDA DE MASA ÓSEA RELACIONADA CON LA EDAD

Los cambios de la masa ósea con el envejecimiento son consecuencia de dos procesos: la aposición del periostio que tiene lugar en la parte exterior del hueso y la resorción del endostio que tiene lugar en la parte interior del hueso. Curiosamente, tanto los hombres como las mujeres tienen una declinación similar en la resorción del endostio óseo, sin embargo la aposición del periostio está menos afectada en los hombres¹⁵. Esto podría explicar por qué las fracturas vertebrales ocurren menos frecuentemente en hombres que en mujeres.

La pérdida de masa ósea relacionada con la edad es, además, consecuencia de cambios hormonales y celulares, tanto en cantidad como en función. Como se ha descrito previamente, la disminución de los niveles de hormonas sexuales en ambos sexos (aunque más significativamente en mujeres durante el periodo perimenopausico) es seguida de un incremento en la formación y activación

de los osteoclastos, debido tanto a un aumento de los niveles de RANKL como a una disminución de la apoptosis de los mismos¹⁶. Una segunda hormona íntimamente relacionada con los cambios relacionados con la edad en el hueso es la vitamina D. Existe una insuficiencia generalizada de vitamina D en el anciano, independiente de la latitud¹⁷. La reducción a la exposición solar y la disminución en la ingesta de comida rica en vitamina D contribuyen a esta hipovitaminosis¹⁷. Adicionalmente la capacidad de metabolizar vitamina D en la piel disminuye con el envejecimiento¹⁸. La hipovitaminosis D a menudo produce un hiperparatiroidismo secundario, el cual, a su vez, aumenta la resorción ósea por el osteoclasto¹⁸.

Además de los cambios hormonales, en el hueso se producen cambios celulares como alteraciones en la movilidad y diferenciación de las células madre mesenquimales (MSC)²⁰. Esto da lugar a un aumento en el número de adipocitos con una disminución de los osteoblastos²¹. Tanto los osteoblastos como los adipocitos comparten los mismos precursores en la médula ósea, por lo tanto, la adipogénesis se incrementa a expensas de la osteoblastogénesis²¹. Sumado a lo anterior, un aumento en la apoptosis reduce la vida media de los osteoblastos⁶. En resumen, los cambios celulares durante el envejecimiento óseo reducen el número de osteoblastos disponibles para la remodelación y formación ósea.

Aunque el proceso de pérdida de masa ósea relacionada con la edad es la consecuencia de cambios en la estimulación hormonal y en la celularidad

ósea, una proporción de sujetos sólo la perderá de una manera "fisiológica", mientras que otro porcentaje sufrirá una "pérdida patológica de masa ósea" dando lugar a la osteoporosis. Aunque la dieta, la actividad física y la genética juegan un papel importante en la aceleración de ésta pérdida de masa ósea, probablemente haya otros factores hormonales y moleculares que todavía no se hayan descubierto.

ENVEJECIMIENTO Y HUESO

Aunque se sabe mucho sobre los potenciales mecanismos de pérdida de masa ósea relacionada con la edad, el mecanismo gatillo desencadenante del proceso de envejecimiento óseo permanece incierto. En un modelo de ratón con deficiencia en la reparación y transcripción de DNA, de Boer et al demostraron que el envejecimiento acelerado se acompañaba de cifosis y osteoporosis²². Ratones sometidos a stress oxidativo presentaron un fenotipo óseo similar²³. Además, la preservación de la actividad de la telomerasa, que habitualmente se reduce con el envejecimiento y en las células senescentes, aumenta la supervivencia del osteoblasto y la generación de hueso lamelar²⁴.

Probablemente la más interesante evidencia de un enlace entre envejecimiento y osteoporosis senil es la reciente descripción de mutaciones de la lamina A/C en el Síndrome de progeria Hutchinson-Gilford²⁵. Los pacientes con este síndrome tienen osteoporosis severa y cambios compatibles con envejecimiento óseo²⁶ los cuales son similares a los encontrados en modelos de ratón sin lamina A/C que también tenían caracte-

características de progeria²⁷. Los osteoblastos envejecidos tienen disminuida la expresión de lamina A/C²⁸ y alteraciones en la expresión de lamina A/C *in vivo* inducen una disminución en la actividad osteoblástica y osteocítica²⁷ y alteraciones en la adipogénesis compatibles con lipodistrofia y redistribución grasa²⁹. Aunque se requiere mayor investigación, la regulación de la expresión de la lamina A/C podría convertirse en un importante campo de investigación para la explicación de algunos de los mecanismos moleculares que subyacen la osteoporosis senil.

GRASA Y HUESO

Una extraña pareja

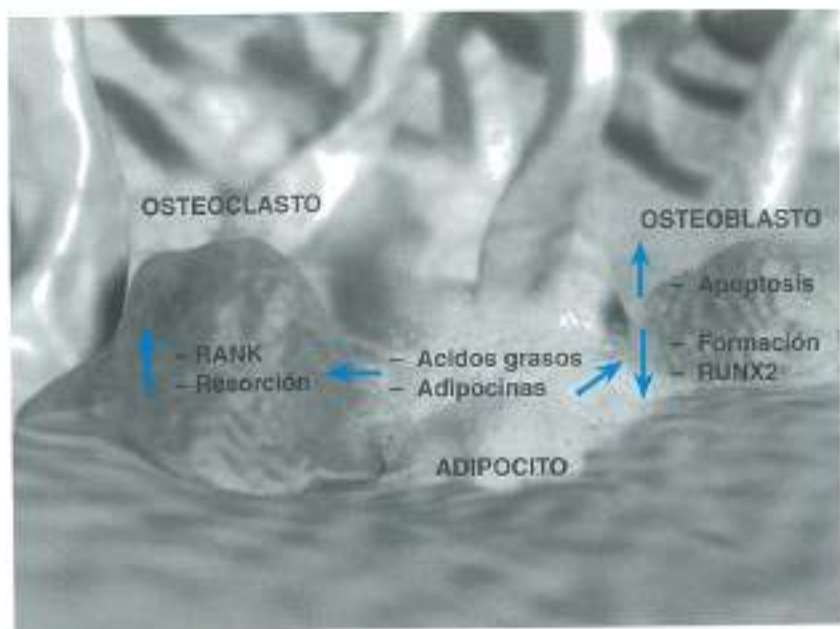
El hecho predominante en la osteoporosis senil es la acumulación de grasa en la médula ósea a expensas

de la osteoblastogénesis³⁰. Esta acumulación parece ser independiente de los estrógenos, ya que la grasa de la médula ósea aparece, incluso, cuando los niveles de estrógenos están todavía normales durante la tercera y cuarta décadas de la vida³¹. Además, ratones sin receptores estrogénicos no presentaron mayor adiposidad en su médula ósea que los ratones salvajes³². Por lo tanto, independientemente de los cambios hormonales, el envejecimiento *per se*, parece contribuir significativamente a la adipogénesis de la médula ósea, planteando la posibilidad de que la osteoporosis senil sea un tipo de enfermedad lipotóxica^{33,34} (figura 10.1). De hecho, se ha sugerido que la pérdida de masa ósea relacionada con la edad representa la "obesidad del hueso"³⁵.

Figura 10.1. Mecanismos de lipotoxicidad en el hueso.

Después de la segunda década de la vida, la médula ósea se ve infiltrada por adipocitos que secretan toxinas (ácidos grasos y adipocinas) que afectan la función y supervivencia del osteoblasto. En contraste, estos factores estimulan la actividad del osteoclasto de manera indirecta, aumentando la resorción ósea y disminuyendo la masa ósea.

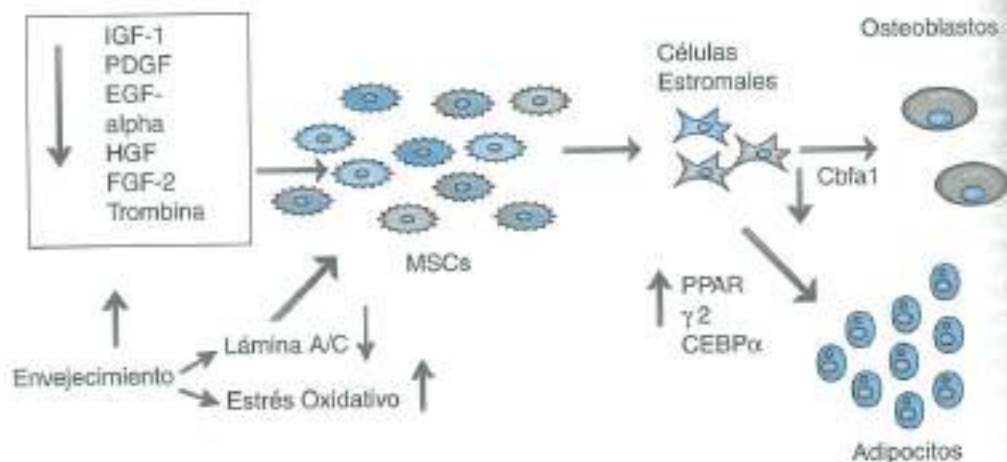
Adaptado de
Referencia 34



El papel de grasa de la médula ósea todavía permanece incierto. Aunque pudiera simplemente ocupar espacio que queda vacío tras la disminución de la hematopoyesis y la reducción de la masa trabecular, podría también jugar un importante papel patológico. Los adipocitos de la médula ósea parecen ejercer un efecto tóxico en los osteoblastos³⁸. Co-cultivos de adipocitos y osteoblastos muestran que los adipocitos inhiben la actividad y la supervivencia de los osteoblastos, posiblemente debido a la liberación de adipoquinas y ácidos grasos por el creciente número de adipocitos en la médula³⁶. Datos recientes obtenidos en humanos tratados con tiazolidinedionas (rosiglitazona) apoyan el papel de la grasa de la médula ósea en la osteoporosis senil. La rosiglitazona induce la expresión de PPAR γ 2, un importante factor de transcripción que

incrementa la adipogénesis medular asociada a la edad³⁷. Estudios epidemiológicos revelan que los sujetos tratados con rosiglitazona no sólo sufren una importante pérdida de masa ósea³⁹ sino que también tienen un mayor riesgo de fractura³⁹. Sin embargo, la inhibición de la actividad de PPAR γ , aunque reduce la acumulación de grasa en la médula del ratón diabético, no previene la pérdida de masa ósea⁴⁰. En resumen, la grasa de la médula ósea induce cambios en la celularidad, especialmente en la línea osteoblástica que podrían explicar la mayoría de los cambios observados durante el envejecimiento óseo. Los bajos niveles de lamina A/C en el núcleo asociados también a stress oxidativo y mayor mortalidad del osteoblasto (figura 10.2) parecen ser los mecanismos determinantes que inician el proceso de envejecimiento del hueso⁴¹.

Figura 10.2. Resumen de los mecanismos de envejecimiento óseo.



El envejecimiento afecta los niveles de expresión de múltiples factores osteogénicos. Adicionalmente, bajos niveles de lamina A/C y stress oxidativo afectan la diferenciación de las células mesenquimatosas pluripotenciales, favoreciendo su diferenciación en adipocitos a expensas de los osteoblastos. Adaptado de Referencia 38.

ENVEJECIMIENTO ÓSEO

Valoración funcional

La identificación de factores de riesgo para pérdida ósea y osteoporosis debe formar parte de la valoración geriátrica integral. Los factores de riesgo enumerados en la tabla 10.1 deben ser identificados en todos los pacientes geriátricos. Si estos factores de riesgo están presentes, el paciente se debe considerar en alto riesgo de osteopenia, osteoporosis o fracturas. Recientemente, se han desarrollado algoritmos para calcular el riesgo de fracturas en pacientes ancianos. El más utilizado es el FRAX⁴¹, al cual se

puede acceder en la web (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp>). Este instrumento calcula el riesgo absoluto de fracturas aun sin requerir los resultados de la densidad ósea.

Como parte de la valoración integral de la masa ósea y el riesgo de fracturas, todo paciente mayor de 65 años (hombre o mujer) debe ser valorado con densitometría ósea. Este método es considerado el patrón de oro para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis y debe ser incluido en todos los programas de evaluación geriátrica integral.

Tabla 10.1
FACTORES DE RIESGO PARA PERDIDA ACELERADA
DE MASA ÓSEA Y OSTEOPOROSIS

Endocrinopatías	Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Síndrome de Cushing Hipogonadismo
Enfermedades de la Medula Ósea	Mieloma múltiple Linfoma Anemia hemolítica Leucemia
Metástasis	
Problemas Digestivos y Hepáticos	Gastrectomía Malabsorción Cirrosis Enfermedad celíaca
Medicamentos	Glucocorticoides Heparina Tiroxina (en exceso) Anticonvulsivantes Furosemida
Deficiencias nutricionales	Deficiencia de vitamina D Hiperhomocisteinemia
Caldas	
Otros	Inmovilización Alcoholismo

Conclusión

El proceso de envejecimiento del hueso comienza posiblemente en la segunda década y se puede cuantificar por densidad ósea a partir de la tercera década de vida. Este proceso empieza con cambios en la diferenciación de células mesenquimatosas predominantemente en adipocitos a expensas de los osteoblastos. Ya en la quinta década de la vida, y tras la llegada de la menopausia en las mujeres, se evidencia un incremento en la resorción ósea y una pérdida acelerada de masa ósea. Finalmente, después de la séptima década de vida, tanto en hombres como en mujeres, se presentan

cambios en la forma y la resistencia del hueso, aumento en la porosidad del hueso cortical y pobre calcificación producto del sedentarismo y bajos niveles de vitamina D. Aunque un 75% de personas mayores puede presentar osteopenia como consecuencia del envejecimiento normal, queda un 25% de personas que están en alto riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas. Este subgrupo debe ser identificado durante la valoración geriátrica para garantizar una buena calidad ósea y prevenir fracturas que tienen consecuencias catastróficas en la población geriátrica.

Bibliografía

1. Brown LB, Streeten EA, Shapiro JR, McBride D, Shuldiner AR, Peyser PA, et al. Genetic and environmental influences on bone mineral density in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1849-56.
2. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int*, 2000; 11: 897-904.
3. Colon-Emeric CS, Saag KG. Osteoporotic fractures in older adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20: 695-706.
4. Dempster DW. Bone microarchitecture and strength. *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 5: 54-6.
5. Kim CH, Takai E, Zhou H, von Stechow D, Müller R, Dempster DW, et al. Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 2116-25.
6. Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: old bone, new facts. *Gerontology* 2002; 48: 62-71.
7. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Intracortical remodeling during human bone development--a histomorphometric study. *Bone* 2007; 40: 274-80.
8. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol*. 2003;38:605-14.

9. Tro
200
10. Ell
200
11. Ro
200
12. Ve
an
13. Mi
14. W
64
15. Gi
og
16. M
20
17. L
B
18. K
3
19. L
e
2
20. I
c
0
21. C
22. J
23.
24.
25.
26.
27.

9. Troen BR. The regulation of cathepsin K gene expression. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:165-72.
10. Ellies DL, Kramlauf R. Bone formation: The nuclear matrix reloaded. *Cell* 2006;125:840-2.
11. Roodman GD. Regulation of osteoclast differentiation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:100-9.
12. Yeung RS. The osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand family: role in inflammation and bone loss. *J Rheumatol.* 2004;31:844-6.
13. Mundy GR, Elefteriou F. Boning up on ephrin signaling. *Cell.* 2006;126:441-3.
14. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med.* 2000;108:153-64.
15. Garn SM, Rohman CG, Nolan P. The developmental nature of bone changes during aging. In: Birren JE, ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.
16. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:385-409.
17. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:620-5.
18. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. Vitamin D and the skin. *J Dermatol.* 2003;30:429-37.
19. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
20. Docheva D, Popov C, Mutschler W, Schieker M. Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and the integrin system. *J Cell Mol Med.* 2007;11:21-38.
21. Gimble JM, Zvonici S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem.* 2006;98:251-66.
22. de Boer J, Andressoo JO, de Wit J, Huijmans J, Beems RB, van Steeg H, et al. Premature aging in mice deficient in DNA repair and transcription. *Science.* 2002;296:1276-9.
23. Mitsui A, Hamuro J, Nakamura H, Kondo N, Hirabayashi Y, Ishizaki-Koizumi S, et al. Overexpression of human thioredoxin in transgenic mice controls oxidative stress and life span. *Antioxid Redox Signal.* 2002;4:693-6.
24. Yudoh K, Nishioka K. Telomerized presenescent osteoblasts prevent bone mass loss in vivo. *Gene Ther.* 2004;11:909-15.
25. De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, Cau P, Navarro C, Arriol J, Bocaccio I, et al. Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science.* 2003;300:2055.
26. de Paula Rodrigues GH, das Eiras Tamega I, Duque G, Spinola Dias Neto V. Severe bone changes in a case of Hutchinson-Gilford syndrome. *Ann Genet.* 2002; 45: 151-5.
27. Bergo MO, Gavino B, Ross J, Schmidt WK, Hong C, Kendall LV, et al. Zmpste24 deficiency in mice causes spontaneous bone fractures, muscle weakness, and a prelamin A processing defect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:13049-54.

28. Duque G, Rivas D. Age-related changes in lamin A/C expression in the osteoarticular system: laminopathies as a potential new aging mechanism. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:378-83.
29. Pendas AM, Zhou Z, Cadinanos J, Freije JM, Wang J, Hultenby K, et al. Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in Zmpste24 metalloproteinase-deficient mice. *Nat Genet.* 2002;31:94-9.
30. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:35-43.
31. Perrien DS, Akel NS, Dupont-Versteegden EE, Skinner RA, Siegel ER, Suva LJ, et al. Aging alters the skeletal response to disuse in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R988-96.
32. McCauley LK, Tozum TF, Kozloff KM, Koh-Paige AJ, Chen C, Demashkichev M, et al. Transgenic models of metabolic bone disease: impact of estrogen receptor deficiency on skeletal metabolism. *Connect Tissue Res.* 2003;44 Suppl 1:250-263.
33. Duque G. As a matter of fat: new perspectives on the understanding of aged-related bone loss. *BoneKey osteovision.* 2007;4:129-40.
34. Ng A, Duque G. Osteoporosis as a lipotoxic disease. *BoneKey-Osteovision* 2010;7:108-123.
35. Gasparrini M, Rivas D, Elbaz A, Duque G. Differential expression of cytokines in subcutaneous and marrow fat of aging C57BL/6J mice. *Exp Gerontol.* 2009;44:613-8.
36. Musacchio E, Priante G, Budakovic A, Baggio B. Effects of unsaturated free fatty acids on adhesion and on gene expression of extracellular matrix macromolecules in human osteoblast-like cell cultures. *Connect Tissue Res.* 2007;48:34-8.
37. Duque G. Will reducing adipogenesis in bone increase bone mass? PPARgamma2 as a key target in the treatment of age-related bone loss. *Drug News Perspect.* 2003;16:341-6.
38. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3349-54.
39. Hampton T. Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA.* 2007;297:1645.
40. Botolin S, McCasbe LR. Inhibition of PPARgamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *J Cell Physiol.* 2006; 209:967-76.
41. Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21:369-74.

Sistema muscular

11

Marcelo Carlos Shapira

INTRODUCCIÓN

Con el envejecimiento, la masa muscular magra disminuye. Esto es causado en parte por la pérdida de tejido muscular (atrofia). La extensión de dichos cambios parece ser genéticamente determinada. Las modificaciones musculares frecuentemente se originan al comenzar la década de los 20 en el hombre y la de los 40 en las mujeres. La lipofuscina, el cual es un lípido oxidado, también llamado "pigmento del envejecimiento", y la grasa se depositan en el músculo. Las fibras musculares se encogen, el tejido muscular es regenerado más lentamente y la pérdida de tejido muscular puede ser reemplazada por tejido fibroso más "duro".

Los cambios en el tejido muscular, combinados con el envejecimiento normal en el sistema nervioso, lideran una reducción del tono muscular y de la contractilidad.

El músculo se vuelve más rígido con el envejecimiento y puede perder tono aún si se realiza ejercicio en forma regular, determinando cambios en la fuerza y en la resistencia ¹.

Mecanismos cuantitativos y cualitativos de la plasticidad muscular

Es ampliamente reconocido que la estructura y función del músculo esquelético se encuentran ampliamente afectadas por el envejecimiento y la disminución de la actividad neuromuscular.

Tanto en el envejecimiento como en el desuso, la debilidad muscular, es el mayor determinante en estas condiciones, siendo reconocida su dependencia principalmente a la pérdida de masa muscular y del área de sección transversal de la fibra muscular ².

Junto a las modificaciones en la masa muscular, "cambio cuantitativo", ha sido también reconocido desde hace tiempo que los mecanismos cualitativos se encuentran también involucrados en las adaptaciones del músculo esquelético ³.

Desde el descubrimiento de las isoformas de la miosina en los años ochenta se ha clarificado que las adaptaciones funcionales del músculo esquelético

podrían ocurrir a través de modificaciones de su expresión, independientemente de las modificaciones de la masa muscular⁴.

Existen diferentes tipos de fibras musculares llamadas fibras tipo 1, 2A, 2X y 2B; cuyas propiedades energéticas y contráctiles dependen principalmente del contenido de las isoformas de miosinas de cadenas pesadas (MHC).

Las que poseen mayores propiedades energéticas y contráctiles, tales como la velocidad de acortamiento, poder y consumo de adenosin trifosfato (ATP), se incrementan de tres a nueve veces en el orden siguiente según el tipo de fibra:

$$1 \rightarrow 2A \rightarrow 2X \rightarrow 2B$$

También la fuerza es mayor en las fibras más rápidas comparadas con las más lentas⁵.

Con el envejecimiento y el desuso ocurren adaptaciones en el contenido de las isoformas de las MHC. En el envejecimiento, se postula que existiría un cambio de dirección:

$$\text{MHC-2X} \rightarrow \text{MHC-2A} \rightarrow \text{MHC-1}$$

Una de las hipótesis más apoyada se basa en la pérdida de las unidades motoras rápidas con la consecuente denervación de las fibras rápidas seguida por la re-inervación de las unidades motoras lentas⁶.

Más adelante se hace la descripción de las unidades motoras

ESTRUCTURA DE LA FIBRA MUSCULAR

Existen muy buenas revisiones de la estructura celular muscular y su función.^{7,8}

Todo el esqueleto muscular se encuentra compuesto por células multinucleadas llamadas fibras. Cada fibra incorpora proteínas contráctiles como son la miosina y la actina entre otras numerosas proteínas reguladoras, las cuales se encuentran organizadas dentro de los filamentos gruesos y finos. Los filamentos de miosina y actina se encuentran organizados dentro de bandas periódicas llamadas sarcómeros. La repetida estructura de sarcómeros conforman las miofibrillas.

Cada fibra muscular contiene gran cantidad de miofibrillas paralelas, y la fuerza generada por la fibra muscular es proporcional al número de miofibrillas que contiene. El músculo, a su vez, es innervado por neuronas motoras. En el caso de los músculos pequeños utilizados para el control motor fino, las neuronas motoras pueden innervar sólo escasas fibras musculares.

En los grandes músculos, la fibra muscular es innervada por una rama única de la neurona motora, y la neurona motora innerva muchas fibras musculares.

La combinación de la neurona motora y las fibras musculares innervadas por sus ramas es llamada unidad motora. La organización jerárquica del tejido muscular es organizada en la manera esquematizada en la figura 11.1.⁹

La unidad motora muscular es activada cuando el estímulo es generado por la corteza cerebral motora derivada a través de la médula espinal siendo transmitida como un potencial de acción a través de las neuronas motoras a cada fibra en la unidad motor

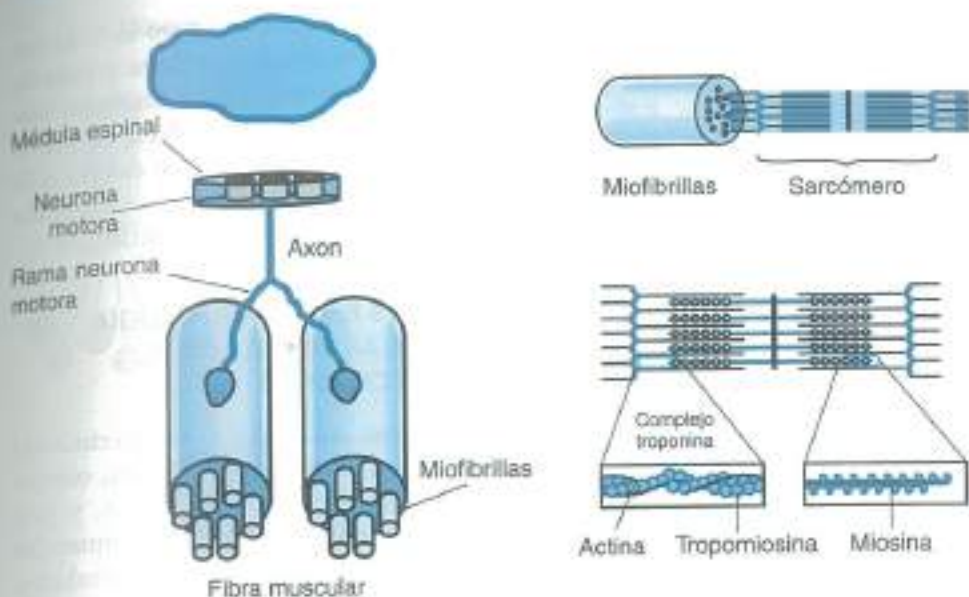


Figura 11.1. Esquema de la estructura muscular con unidad motora y fibras musculares.

resultando en la contracción simultánea de las fibras.

Cuando el impulso nervioso alcanza la unión entre la rama de la neurona motora y la fibra muscular, se libera acetilcolina desde el terminal axonal. El cambio en la onda eléctrica producto de la liberación de acetilcolina y su unión al receptor celular de la fibra, causa liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico el cual activa a la maquinaria contráctil generando fuerza.

La fuerza generada en la contracción muscular es provista por la interacción de los componentes de la actina y miosina dentro del sarcómero. En términos generales, esto ocurre cuando los componentes de la miosina se unen a la estructura de la actina. Siguiendo las transformaciones bioquímicas, la actina induce la ruptura del ATP, libe-

rándose energía generando producción de energía y movimiento de la actina dentro del sarcómero, de ese modo se genera en el músculo fuerza y movimiento¹⁰.

Las unidades motoras se diferencian principalmente en tres tipos dependiendo del tipo específico de miosina expresada en la fibra.

Las unidades motoras lentas contienen el número menor de fibras que consisten en miosina *tipo 1*, liberando poca energía. De este modo, la unidad fibra/motora se contrae con relativa baja velocidad. En las unidades motoras lentas, las fibras *tipo 1* son especialmente ricas en mitocondrias y mioglobina confiriéndole un color rojizo, permitiéndole una alta capacidad de liberar en forma sostenida ATP desde el metabolismo oxidativo de los tri-

glicéridos y los hidratos de carbono. El proceso de síntesis del ATP oxidativo es característico de las fibras tipo 1 pudiendo ser sostenido por largos períodos de tiempo, haciendo de estas unidades motoras las adecuadas para el ejercicio aeróbico como por ejemplo para correr largas distancias.

Las unidades motoras rápidamente fatigables, generan más fuerza y poseen mayor velocidad que las unidades motoras lentas dado que poseen mayor número de fibras y porque las fibras tienen mayor área de corte transversal junto con mayor velocidad contráctil. Estas unidades motoras expresan la miosina tipo 2x que libera energía más rápidamente que las fibras de miosina tipo 1. Estas fibras son relativamente pobres en mitocondrias, y su fuente principal de ATP es a través de la glucogenólisis que puede proveer considerable energía en relativamente cortos períodos de tiempo. Las unidades motoras rápidamente fatigables son reclutadas por ejemplo en el levantamiento de pesas o al correr rápido, lo cual requiere una rápida generación de fuerza. A su vez, existe un tercer tipo de unidad motora llamada rápidamente resistente a la fatiga que produce energía a una tasa intermedia entre las unidades motoras lentas y rápidas.

Estas unidades motoras rápidamente resistentes a la fatiga contienen miosina tipo 2a y son intermedias en el área de corte transversal entre las tipo 1 y tipo 2x, y son también intermedias en términos del número de fibras y en la velocidad de contracción. La fuerza contráctil, normalizada por el área de corte transversal, es semejante entre los dife-

rentes tipos de fibras, pero la máxima fuerza, normalizada por fibra y área de corte transversal, de las unidades motoras rápidamente fatigables, es por lo menos cuatro veces mayor debido a la mayor velocidad contráctil comparada con las unidades motoras lentas tipo 1.

CAMBIOS EN LA MORFOLOGÍA MUSCULAR VINCULADA AL ENVEJECIMIENTO

El proceso asociado al envejecimiento conduce a cambios en la masa, composición, propiedades contráctiles, y propiedades materiales del tejido muscular tanto como en la función de los tendones. Estos cambios se traducen en alteraciones en la fuerza y función muscular lo cual conlleva a reducido desenvolvimiento físico, discapacidad, incremento del riesgo de caídas e injurias, y frecuentemente a la fragilidad.

La pérdida de masa muscular relacionada al envejecimiento resulta tanto de la disminución en las unidades motoras rápidas como en las unidades motoras lentas. Sin embargo existe una mayor pérdida de las unidades motoras rápidas. Además, existiría una atrofia de fibras o pérdida del área de corte transversal de las fibras rápidas tipo 2. Como las unidades motoras se pierden vía denervación, existe un incremento de la carga de trabajo transferida a las unidades motoras sobrevivientes. Como respuesta adaptativa, las unidades motoras denervadas reclutadas, cambian su tipo de fibras. Así existe una neta conversión de fibras tipo 2 a fibras tipo 1, es decir mayor número de unidades motoras lentas (ver figura 11.2) ⁹.

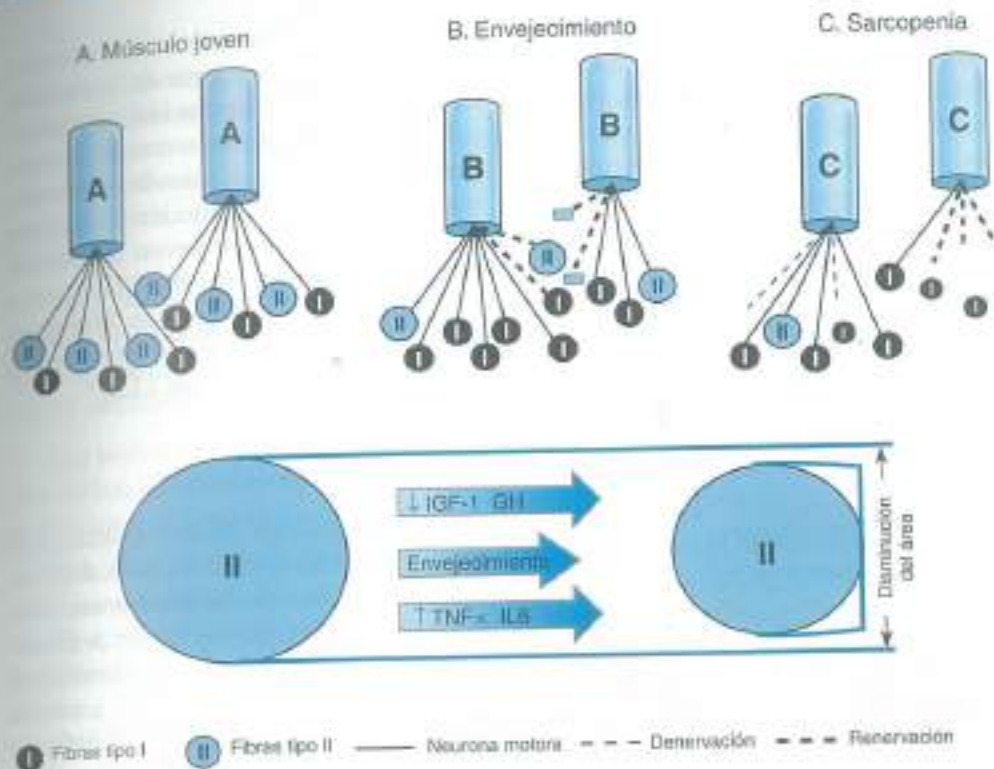


Figura 11.2. Efecto de la edad en la unidad motora. En A se muestran fibras jóvenes; B fibras envejecidas; C fibras sarcopénicas.

Como resultado, aunque existe una modificación relativamente pequeña en el promedio del corte del área transversal de las fibras de *tipo 1*, el porcentaje total del músculo se encuentra ocupado por fibras *tipo 1* tendiendo a incrementarse con el envejecimiento.

La pérdida de fibras *tipo 1* y la acelerada disminución de las fibras *tipo 2* resulta en una clara pérdida de la función muscular. La pérdida de las unidades motoras rápidas y la concomitante pérdida de las fibras *tipo 2*, resulta en una franca disminución en la capacidad para ejecutar ciertas acciones por ejemplo, levantarse de la silla, subir escaleras, o re-

cuperar la postura luego de un episodio de inestabilidad.

Las alteraciones en la fuerza han sido vinculadas primariamente tanto a la disminución en la masa muscular como a la reducción de la fuerza por unidad de área de los componentes tisulares no musculares que reemplazan a las fibras musculares perdidas¹¹.

Otro aspecto morfológico del envejecimiento es la infiltración lipídica del músculo, tanto a nivel del aumento de los adipocitos como de la infiltración de las fibras musculares por los lípidos. Como con las células precursoras de la

médula ósea, las células satélites musculares pueden expresar fenotipos tanto miocíticos como adipocíticos. Recientes estudios han reportado que con el envejecimiento las células precursoras se vuelcan preferentemente hacia su transformación en adipocitos ¹³.

Este tipo de distribución lipídica, frecuentemente llamada lípidos intramiocelulares, puede resultar en una neta acumulación debida a una capacidad oxidativa reducida de la fibra muscular con el envejecimiento ¹³.

FACTORES ASOCIADOS AL EQUILIBRIO PROTÉICO

El esqueleto muscular se encuentra determinado por un equilibrio proteico dinámico entre las síntesis de proteínas y la degradación de las mismas. El mante-

nimiento de la masa muscular requiere que el balance sea a favor de la síntesis. En su defecto, la degradación proteica resulta en una pérdida severa de la masa muscular. El envejecimiento se encuentra asociado a una reducción de factores hormonales que promueven la síntesis proteica. Tanto factores endócrinos como inflamatorios contribuyen en forma negativa al equilibrio proteico favoreciendo su degradación (ver figura 11.3) ⁹.

VALORACIÓN FUNCIONAL

Estos cambios importantes asociados al envejecimiento ocasionan una declinación progresiva de la masa muscular, lo cual a su vez puede llevar a disminución de la fuerza y la funcionalidad. En estos últimos años se ha acuñado el término sarcopenia que es definido

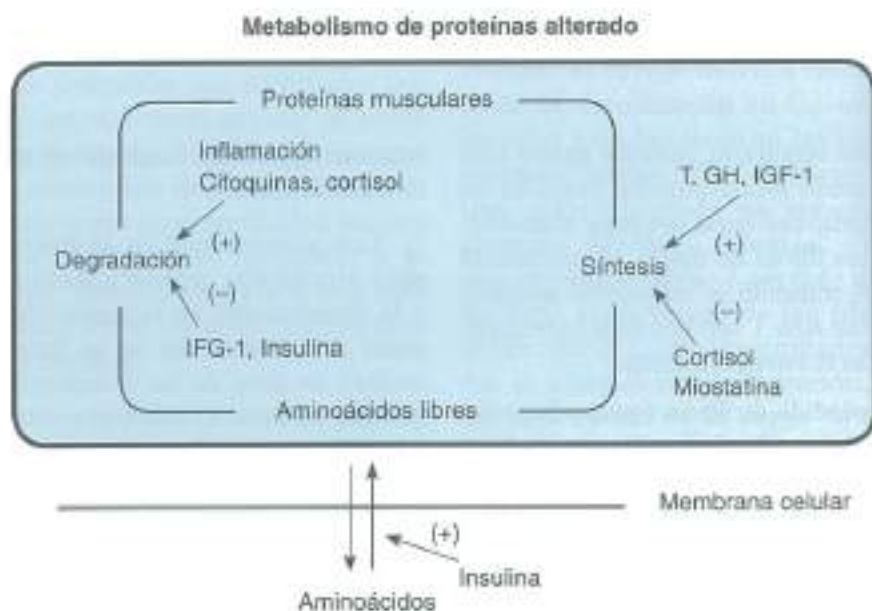


Figura 11.3. Efectos de la edad sobre factores sistémicos que influyen la síntesis y degradación de proteínas del músculo esquelético.

como un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa y fuerza muscular esquelética que determina el aumento del riesgo de eventos desfavorables tales como discapacidad física, pobre calidad de vida y muerte¹⁴.

Para su valoración existen diferentes métodos a utilizar. A continuación se detallan los que probablemente tengan mayor utilidad en el trabajo cotidiano¹⁵.

Los podemos dividir en los métodos que miden la masa muscular, la fuerza muscular y el desenvolvimiento físico.

Comenzando con los de la masa muscular los métodos considerados como estándares de oro son la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear. Su utilidad se encuentra en la investigación pero se hace engorroso su uso en la práctica habitual. Probablemente el más atractivo sea el DXA (del inglés dual energy X-ray absorptiometry). Su interés está puesto no solo en la investigación sino también en el uso clínico. El aparato es el mismo que para la realización de densitometría ósea pero con la modificación del software. A través del mismo se puede diferenciar el tejido graso, el hueso y el tejido magro. El paciente es expuesto a mínima radiación. La principal desventaja es que el aparato no es trasladable.

Para medir la fuerza muscular quizás el método más accesible sea el de la fuerza de prensión. El método más



Figura 11.4. Dinamómetro manual.

estudiado es el dinamómetro manual (figura 11.4). Una baja fuerza de prensión es un marcador de pobre movilidad y un buen predictor clínico de reducida masa muscular¹⁶. También presenta un buen correlato con la discapacidad en la realización de las actividades de la vida diaria.

Para la medición del desempeño físico una de las pruebas más utilizadas es el SPPB (Short Physical Performance Battery) que evalúa marcha, equilibrio, fuerza y resistencia¹⁷.

Para concluir se puede apreciar en el siguiente gráfico la sugerencia del consenso europeo de sarcopenia (figura 11.5)¹⁸.



Figura 11.5. Algoritmo sugerido por la EWG SOP para encontrar sarcopenia.

Bibliografía

1. Pacala J, Sullivan. *Geriatrics Review Syllabus, Seventh Edition*. 2010.
2. Frontera WR, Reid KF, Phillips EM, Krivickas LS, Hughes VA, Roubenoff, Fielding RA. Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study. *J Appl Physiol* 2008; 105: 637-642.
3. Canepari M, Pellegrino M, D'Antona G, Bottinelli R. Review Single muscle fiber properties in aging and disuse. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20: 10-19.
4. Pette D, Staron RS. Cellular and molecular diversities of mammalian skeletal muscle fibers. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 1-76.
5. Bottinelli R. Functional heterogeneity of mammalian single muscle fibres: do myosin isoforms tell the whole story? *Pflugers Arch* 2001; 443: 6-17.
6. Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50(Spec No):11-16.
7. Brooks SV Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ* 2033; 27: 171-182.

8. Faulkner JA, Larkin LM, Claffin DR, Brooks SV Age related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (2007) 34:1091-1096.
9. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Tsaaffe D, Harris T. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* (2010) 21:543-559.
10. Brooks SV, Faulkner JA (1994) Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. *Med Sci Sports Exer* 26:432-439.
11. Doherty TJ Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* (2003) 95:1717-1727.
12. Shefer G, Yablonka-Reuveni Z Reflections on lineage potential of skeletal muscle satellite cells: do they sometimes go MAD? *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* (2007) 17:13-29.
13. Dube J, Goodpaster BH Assessment of intramuscular triglycerides: contribution to metabolic abnormalities. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2006) 9:553-559.
14. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 769-74.
15. Cruz-Jentoft A. et al. Report Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2010; 39: 412-423.
16. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1851-60.
17. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.

dding
Appl

fiber

mus-

myo-

. Biol

Educ

José Fernando Gómez M.

INTRODUCCIÓN

Los cambios relacionados con la edad en los sistemas neural, sensorial y musculoesquelético pueden llevar a deterioro del equilibrio y la marcha, y este deterioro puede tener un tremendo impacto en la capacidad para movilizarse de manera segura en su medio ambiente ¹.

La estabilidad postural

Puede definirse como el mantenimiento del centro de gravedad dentro de la base de sustentación o de soporte del cuerpo, es decir, dentro de los límites de estabilidad, que corresponden al área dentro de la cual el cuerpo se mueve con seguridad, sin cambiar la base de soporte. Estos límites de la estabilidad varían de acuerdo con la biomecánica de la persona (morfología corporal), el rango de movimiento de las articulaciones, los requerimientos de la tarea y las condiciones de la superficie de soporte. La habilidad para mantener la estabilidad postural es crítica para ejecutar en forma exitosa cada una de las tareas de la vida diaria ².

Los componentes sensoriales implicados en la estabilidad postural incluyen visión, función vestibular y sistema

somatosensorial, los cuales actúan enviando la información de la posición y del movimiento del cuerpo en un espacio tridimensional ³. La estabilidad postural se obtiene por una compleja integración entre los diferentes sistemas, en la figura 12.1 se esquematizan los sistemas involucrados en el mantenimiento de la estabilidad postural.

Equilibrio o balance

Se considera como el conjunto de estrategias empleadas por un individuo para mantener la estabilidad y la postura (balance estático), responder a las perturbaciones externas o realizar actividades como caminar o alcanzar un objeto (balance dinámico). Así, el equilibrio normal es la capacidad de corregir un gran desplazamiento, no esperado, en corto tiempo ⁴. Dentro de los objetivos del equilibrio se encuentran:

- Corregir desplazamientos inadvertidos del centro de gravedad.
- Proveer información perceptual de la posición del cuerpo.
- Mantener una imagen precisa del medioambiente mientras el cuerpo está en movimiento.

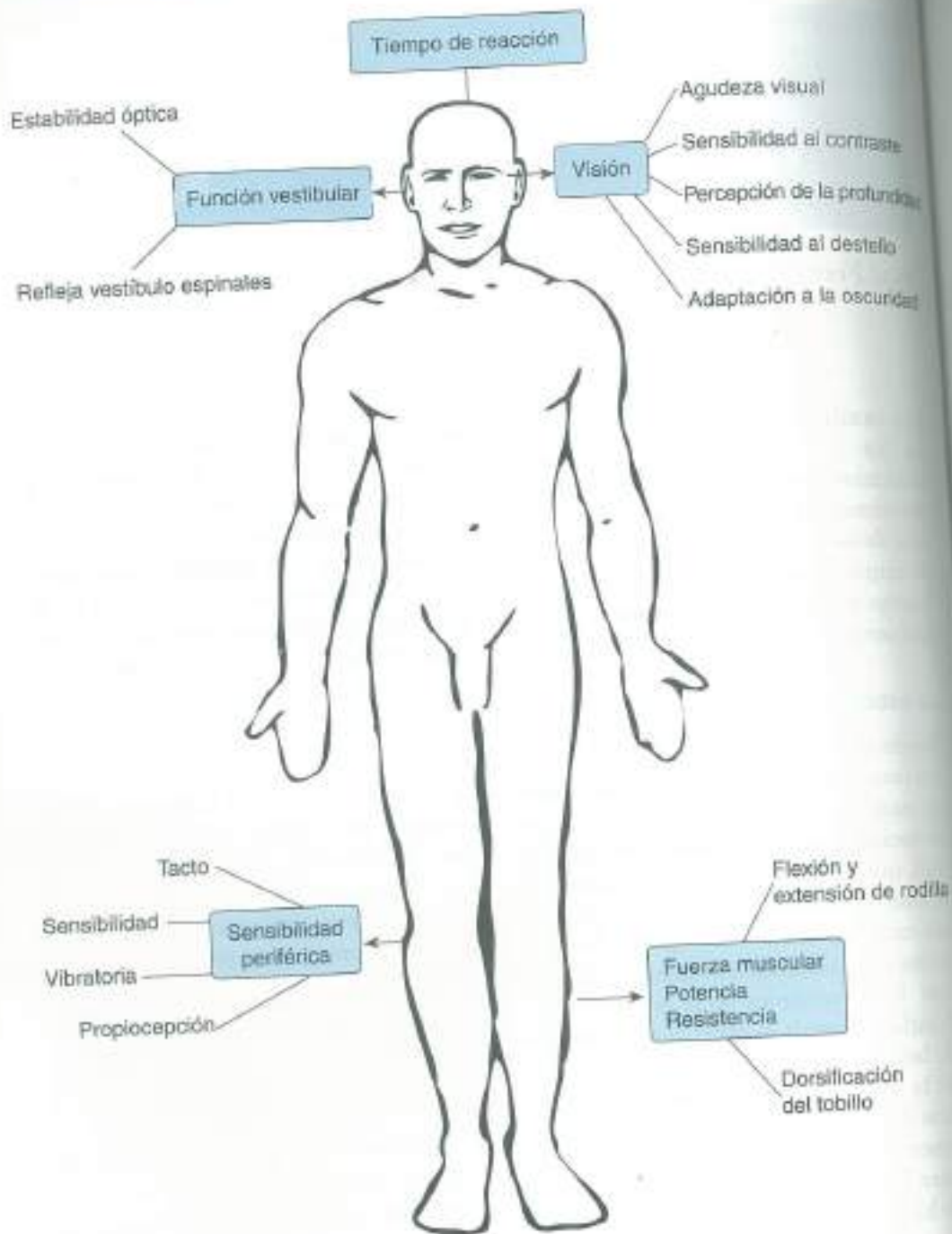


Figura 12.1. Mantenimiento de la estabilidad postural. Adaptado de Referencia 3.

De otro lado, la **marcha** puede ser definida como una serie de caídas continuas donde se persigue el centro de gravedad que permite la deambulación de un sitio a otro dentro de una distancia limitada. Para que un cuerpo mantenga el equilibrio o balance, el centro de gravedad debe estar dentro de la base de sustentación o soporte, lo cual permitirá la marcha normal ⁶.

Los mecanismos de equilibrio y postura referidos anteriormente, son la base para la realización de la marcha normal, la cual tiene cuatro requisitos indispensables:

- Soporte antigravitatorio en posición erecta.
- Equilibrio apropiado.
- Adecuada fisiología y biomecánica del paso.
- Movimiento de paso hacia adelante o propulsión.

El cumplimiento de estos requisitos se traduce en ciclos regulares, con una longitud constante de los pasos, balanceo de los brazos en forma alterna y simétrica, y continuidad de los pasos en la línea de progresión.

El proceso de la marcha comprende un componente voluntario y otro involuntario, el primero es regido por el sistema piramidal, que envía las órdenes necesarias para controlar la cantidad y calidad de las respuestas musculares en cada momento de la marcha. El otro componente, involuntario y automático, regido por el sistema extrapiramidal, es el encargado de dar el soporte antigravitatorio y controlar los reflejos posturales para desplazar el centro de gravedad y

la línea del peso del cuerpo de un lado a otro mientras se camina⁶.

Tanto el equilibrio como la marcha son regulados, por el sistema nervioso central, mediante una serie de mecanismos reflejos, alimentados por estímulos visuales, vestibulares y propioceptivos, los cuales interactúan activándose recíprocamente. Las señales percibidas por cualquiera de los tres sistemas, arriban a diferentes niveles del sistema nervioso central, donde activan una serie de reflejos somato sensoriales para realizar pequeños y continuos ajustes posturales, actúan sobre los músculos del cuello, tronco y extremidades y constituyen la primera línea de defensa contra las caídas. Las dificultades en el ingreso de información y estimulación de los reflejos del equilibrio, originan inestabilidad⁶. Así pues inestabilidad se define como el deterioro de la capacidad de ajustar desplazamientos del cuerpo en el espacio y constituye la queja más frecuente de alteración postural en los ancianos ⁷.

Desde el punto de vista fisiológico, el mantenimiento del equilibrio se debe a los siguientes procesos (ver figura 12.2).

- Primero, una persona recibe información continua sobre la posición del cuerpo y la trayectoria en el espacio a través del sistema sensorial.
- Segundo, el cuerpo determina anticipadamente una respuesta efectiva y a tiempo (procesamiento central).
- Tercero el cuerpo ejecuta una respuesta por vía del sistema efector (fuerza, rango de movimiento, flexibilidad, resistencia).

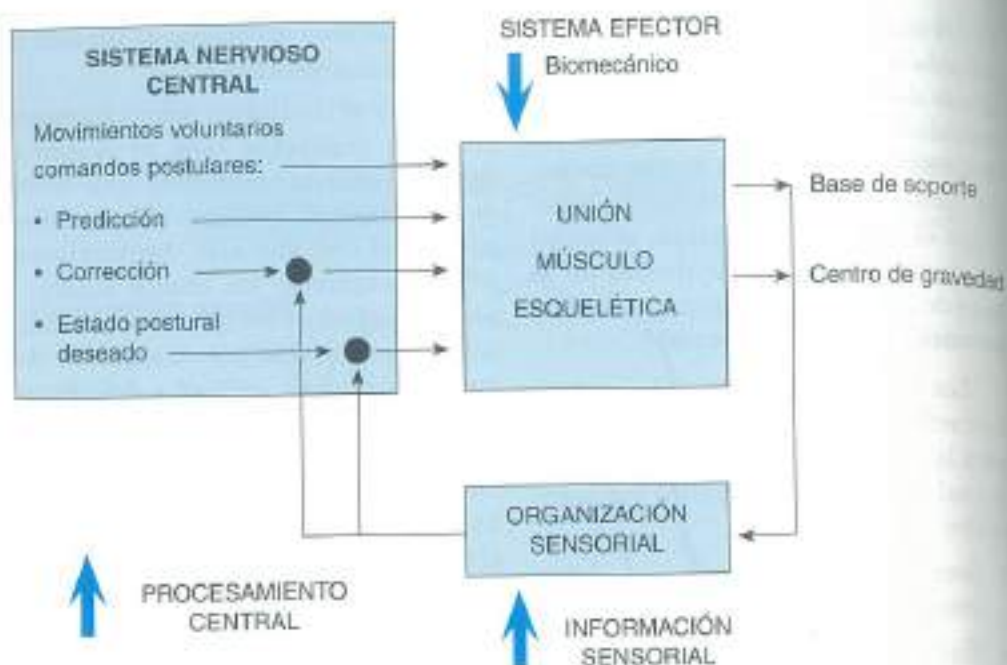


Figura 12.2. Procesos fisiológicos para el mantenimiento del equilibrio (Adaptado de Referencia 1).

En los últimos años ha tomado considerable fuerza el papel de la función ejecutiva dentro de los procesos fisiológicos de la marcha, se ha evidenciado que declinaciones en la capacidad verbal, tiempo de reacción y memoria inmediata está asociada con aumento en la prevalencia de caídas. Así mismo, alteraciones en la marcha aparentemente predicen y de alguna manera anteceden la aparición clínica de cambios cognoscitivos. Al mismo tiempo las alteraciones cognoscitivas parecen estar asociadas con alteraciones en la estabilidad postural y en la marcha, además de ser predictivas de caídas⁸. Ahora es evidente que cuando un anciano se distrae o intenta hacer algo que distraiga su atención del caminar y de los pasos que da, tanto la ejecución de la marcha

como la estabilidad postural pueden verse afectada.

CAMBIOS RELACIONADOS CON LA FUNCION SENSORIAL AL ENVEJECER

Visión

Para el mantenimiento de la **estabilidad postural**, al ser una tarea de orientación espacial, el principal sistema utilizado es la visión. A través de los reflejos oculomotores es posible mantener fijo el campo visual (estabilización de la mirada) mientras se hacen desplazamientos, así, se permite la percepción de la distancia, la profundidad y los componentes del entorno, adecuando los movimientos a las condiciones

externas. La visión ayuda a orientar el cuerpo en el espacio tomando como referencia los ejes vertical y horizontal de los objetos. En la posición bípeda, la visión ayuda a detectar cambios de sitio repentinos, brindando información al sistema nervioso central sobre la posición y movimientos de los segmentos corporales en relación consigo mismo y con el medio externo. Los componentes de la visión clínicamente importantes para el equilibrio y la marcha incluyen:

- Agudeza visual.
- Sensibilidad al contraste.
- Visión periférica.
- Percepción de profundidad.

La agudeza visual se refiere a la habilidad para detectar diferencias sutiles en formas, mientras que la sensibilidad al contraste es la habilidad para detectar diferencias en tonos y patrones, por ejemplo la habilidad para discriminar pisos cubiertos con una alfombra. La visión periférica es la habilidad para ver al lado mientras se mira al frente y la percepción de profundidad lo es para distinguir distancias, por ejemplo entre un escalón y otro. En consecuencia, la visión juega un papel preponderante en el mantenimiento del equilibrio, el sistema nervioso central le da prioridad a la información suministrada por ésta, sobre la vestibular y la propioceptiva⁹.

Dentro de los principales cambios con el envejecimiento en la visión se encuentra el deterioro en la información recibida de las referencias visuales debido a la disminución de la agudeza visual, la restricción del campo visual, el aumento de la susceptibilidad a en-

candilarse y la pobre percepción de profundidad. Especialmente el deterioro de la sensibilidad para los contrastes y de la percepción de profundidad, son factores de riesgo para caer. La pérdida de la acomodación visual origina dificultad para determinar distancias, lo que altera la orientación espacial. Además, la inestabilidad postural aumenta cuando disminuyen las referencias visuales del entorno, por ejemplo, sutiles irregularidades del terreno. Así mismo, la incongruencia en la información sensorial, puede generar sensación de inestabilidad y temor de caída inminente, además, las alteraciones inesperadas en el ingreso visual producen cambios en el control postural. Existe un deterioro paulatino de la percepción de contrastes, distancias y profundidades, que lleva al incremento del tiempo que toma el sistema visual para alertar al sistema nervioso central acerca de una potencial caída. Finalmente, con el envejecimiento se presenta dificultad para lograr fijar detalles de objetos en movimiento o de objetos estáticos mientras el sujeto se moviliza, probablemente por deterioro de los sistemas de integración, aspecto de particular importancia en los ancianos que conducen autos⁹.

Función vestibular

El sistema vestibular genera movimientos compensatorios de los ojos y respuestas posturales durante los movimientos de la cabeza, ayuda a aclarar información conflictiva de imágenes visuales y movimientos actuales, y proporciona la alineación y enderezamiento del cuerpo. La mayor contribución del aparato vestibular a la postura y al equilibrio es el mantenimiento

de los reflejos de enderezamiento, que permiten mantener el cuerpo alineado con la cabeza. También participa en el control postural, de acuerdo con la información que le suministran los sistemas visual y propioceptivo. Además, ofrece un sistema de orientación interno que es crítico en la resolución de conflictos entre estímulos y puede generar respuestas posturales ¹⁰.

Con el envejecimiento, los receptores vestibulares, también los propioceptivos y visuales, tienen una latencia más prolongada y un umbral más alto, además hay menos dendritas (lo cual disminuye la efectividad de las sinapsis y por tanto del funcionamiento de las neuronas), reducción de la excitabilidad de la unión mioneural y disminución del tiempo de reacción, estos cambios lentifican la generación de programas motores y su correspondiente ejecución. El anciano tiene menor capacidad para corregir pequeñas alteraciones de la estabilidad, o de hacer uso de la información visual, propioceptiva o vestibular. Dentro de las actividades altamente sensibles a las alteraciones del equilibrio con la edad son: salir de la cama, incorporarse de una silla, sentarse y girar estando de pie ¹⁰.

Función propioceptiva

La propiocepción proporciona la información de la posición y del movimiento en cada articulación y permite el soporte antigravitatorio en posición erecta. El sistema somatosensorial además de proporcionar el soporte antigravitatorio (información propioceptiva) brinda información del movimiento del

cuerpo con respecto a la superficie de apoyo y del movimiento de unos segmentos con respecto a otros a partir de receptores articulares, tendinosos y musculares ¹¹.

La postura característica del anciano y las alteraciones en los propioceptores, especialmente del cuello, modifican las respuestas posturales y de control del equilibrio, además los reflejos posturales en ancianos están deteriorados, especialmente durante el movimiento. Las correcciones posturales son más lentas, menos coordinadas y no hay compensación completa. Existe además un deterioro del procesamiento central de la información propioceptiva, que proviene especialmente de dorsiflexores de pie y extensores de cadera y rodilla. Otro cambio con la edad es el aumento del umbral de percepción de movimientos pasivos en cadera, rodilla y tobillo, sin embargo esto no sucede con las extremidades superiores. La propiocepción en miembros inferiores disminuye con la edad, especialmente en metatarsianos y rodilla. El deterioro del sentido de posición y de la sensibilidad táctil, están asociados con alteraciones del control postural y con la presencia de caídas ¹².

En caso de existir fallas en el sistema propioceptivo, se requiere un mayor apoyo de la información suministrada por la visión, igual sucede en caso contrario, por ejemplo cuando se entra en una sala oscura. Los daños articulares y las neuropatías periféricas, producen alteraciones propioceptivas, por tanto mayor riesgo de caídas. Al mismo tiempo, la pérdida de la sensibilidad vibra-

toría observada en ancianos, colabora con el aumento de la inestabilidad. Los ancianos parecen estar en desventaja cuando deben usar en forma exclusiva la propiocepción en condiciones de estrés, como al ascender escaleras en penumbra¹⁸.

CAMBIOS RELACIONADOS CON EL PROCESAMIENTO CENTRAL AL ENVEJECER

El procesamiento central es otro de los componentes principales del control del equilibrio, se considera como el proceso de "montaje" de la respuesta postural. Se ha determinado que el sistema nervioso central determina la localización del centro de gravedad y organiza y adapta la respuesta al desequilibrio, programando las estrategias posturales sensorio motoras. Estas estrategias se basan en las necesidades biomecánicas del cuerpo, en la disponibilidad de información sensorial, el contexto ambiental y experiencias previas¹.

En términos simples, el sistema nervioso recibe información sensorial, la procesa en el contexto de respuestas previamente aprendidas y ejecuta una respuesta postural correctiva automática que es guiada por, o expresada a través de estructuras mecánicas.

Tiempo de reacción

El tiempo de reacción se define como el tiempo requerido para recibir un estímulo, procesarlo y dar una respuesta. En los ancianos existe una lentificación del tiempo de reacción del 20% entre los 20 y los 60 años, especialmente para tareas

que requieren un procesamiento rápido de estímulos y una activación de programas motores apropiados. Así, el tiempo de reacción está prolongado por el incremento del tiempo premotor (ingreso de la información sensorial) y el de procesamiento de esa información.

Con la edad hay déficit en la eficiencia de la integración central de la información sensorial y motora, lo que se traduce en lentificación de las respuestas del equilibrio, pobre organización de la marcha y dificultades para mantener el control postural. También, la alteración del equilibrio se incrementa cuando los ancianos deben aumentar la velocidad del movimiento, lo cual sugiere cambios en la postura y en la coordinación con la edad. Así, por las dificultades en la integración sensorial y la lentificación de las respuestas motoras, al aumentar la velocidad de los movimientos se disminuye la precisión y viceversa, es decir o lo hace despacio pero bien o rápido y mal. De otro lado, las tareas de equilibrio más difíciles para los ancianos son el equilibrio en un pie y equilibrio con ojos cerrados. Además se debe tener en cuenta que la lentificación de las respuestas también está dada por procesos psicológicos: temor a caer, temor al error y factores protectores como evitar riesgos.

Función cognoscitiva

Cambios normales con el envejecimiento en la función cognoscitiva como son la disminución en la atención, el deterioro en el procesamiento psicomotor y en la capacidad de resolución de problemas tienen considerable impacto en el equilibrio y la marcha. El deterioro

en la atención y en la función ejecutiva influyen en la estabilidad postural y en la velocidad de la marcha, especialmente cuando se deben ejecutar dos tareas al mismo tiempo (denominado "doble tarea" o "atención dividida"), en resumen se plantea que cuando se requiere una demanda atencional a una tarea cognoscitiva, se disminuyen los recursos disponibles para mantener la estabilidad postural o la ejecución adecuada de la marcha. Así se ha visto que el riesgo de caídas aumenta en los ancianos que paran de caminar mientras van conversando, que lentifican la velocidad de la marcha en la prueba de vaso con agua y en quienes lentifican la marcha mientras hacen al mismo tiempo tareas cognitivas verbales (recitar el alfabeto de manera continua y alterna) ⁸.

CAMBIOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA EFECTOR AL ENVEJECER

Fuerza muscular, potencia y resistencia

La disminución de la fuerza muscular al envejecer está fuertemente correlacionada con la disminución de la masa muscular, la cual a su vez está asociada con el nivel de actividad. Es así como después de alcanzar un pico máximo entre los 20 y 30 años ocurre una disminución continua de la fuerza 1% por año después de los 30, tanto la isométrica como la isotónica, y esta situación se acelera al envejecer, sin embargo con el mantenimiento de un programa regular de ejercicio se logra retardar el proceso. Se cree que el deterioro en la ejecución muscular es causado por los cambios en

los hábitos dietéticos y por la adopción de un estilo de vida más sedentario, que llevan a una disminución de masa muscular por inactividad.

Esta pérdida de masa es mayor en los grupos musculares de miembros inferiores, la habilidad para generar suficiente fuerza motriz, estática y dinámica, está disminuida en la vejez, el músculo es menos excitable y con un período refractario mayor, así, se requieren mayores estímulos para producir contracción y un mayor período de tiempo antes de que el músculo pueda responder a otro estímulo. También hay atrofia de las miofibrillas, especialmente las tipo II de contracción rápida por incremento de los depósitos de fibrina, disminución en las motoneuronas alfa y reducción de la capacidad oxidativa del músculo ante el ejercicio, lo cual lleva a una reducción de la flexibilidad, además, el músculo tiene una capacidad reducida para responder a lesiones. La habilidad para generar respuestas motoras usando la correcta combinación, secuencia y fuerza, especialmente durante los movimientos rápidos esta disminuida.

La disminución de la fuerza se acelera después de los 70 años, cuando empieza una rápida atrofia muscular y se postula que puede deberse a defectos en los mecanismos de excitación y contracción, disminución de las neuronas motoras, o a la reducción en el tamaño de la fibras contráctiles, la disminución de la fuerza se asocia con la reducción en varias actividades de la vida diaria, sin embargo, la magnitud de esta disminución depende de muchos factores, especialmente las caracte-

terísticas del individuo relacionadas con el estilo de vida.

CAMBIOS EN LA MARCHA CON EL ENVEJECIMIENTO

Los dos factores principales en el mantenimiento de una vida independiente en ancianos son la marcha independiente y la marcha a una velocidad funcional. La habilidad para caminar a una velocidad adecuada por un tiempo razonable sin mostrar fatiga, contribuye no sólo a la Independencia sino a una vida confortable, su pérdida o la disminución de la seguridad mientras se camina llevan a inmovilidad y son razones frecuentes para el ingreso a instituciones¹².

La cantidad y calidad de la marcha están relacionadas con la interacción de los sistemas nervioso, músculo esquelético, pulmonar y cardiovascular, los cuales controlan y mantienen el movimiento, las alteraciones y modificaciones en el primer sistema, llevan a modificaciones en la planificación de la marcha, mientras que los cambios en los tres últimos sistemas limitan la capacidad del individuo para mantener la deambulación.

La marcha de los ancianos está estrechamente relacionada con la postura adoptada al envejecer, es realizada a pequeños pasos, con ligera flexión de cuello, tronco, codos y rodillas. Del mismo modo como ocurre con el equilibrio, los cambios en el sistema nervioso, somatosensorial y músculo esquelético, lentifican la generación de respuestas motoras y aumentan el tiempo de latencia, lo que se traduce en lentificación de la marcha¹ (figura 12.3).

Los cambios cinemáticos generales asociados con el envejecimiento son la reducción de la longitud y la velocidad del paso y el aumento en la cadencia. Estos cambios aumentan la fase de doble apoyo y permiten mejorar el balance en posición de pie. Existe variabilidad en la longitud del paso, con tendencia a una marcha asimétrica, además en forma característica hay un aumento, tanto en la fase de doble apoyo como en la de balanceo, especialmente cuando disminuyen las pistas visuales.

Hay disminución de la frecuencia y altura del paso, tienden a caminar más despacio y arrastrando los pies, lo que hace más difícil el ascenso de escaleras y el sortear obstáculos. La disminución del balanceo de brazos durante la marcha, los hace más susceptibles a caídas en terrenos sinuosos o con obstáculos. También, el aumento de la base de sustentación, hace más difícil el traslado del peso del cuerpo de un lado a otro y el desplazamiento de la línea de gravedad, por tanto permanecen más tiempo en la fase de doble apoyo. La rotación pélvica y la excursión de las articulaciones es más lenta y con menos amplitud, hay tendencia a ejecutar los movimientos en bloque. Hay mayor extensión de hombro, flexión de codo y abducción de cadera y una menor rotación vertical del tronco y la pelvis en la fase de dedos fuera, como mecanismos para compensar la hipercifosis y la flexión de cuello, con el fin de llevar el centro de gravedad hacia adelante. La flexión compensatoria de rodilla, en el balanceo inicial, se hace imposible por la postura característica del anciano.

Ciertos cambios en la capacidad de

mantener la marcha a una velocidad dada, son más pronunciados en edades avanzadas debido a la disminución en la capacidad aeróbica que acompaña al envejecimiento. Sin embargo los ancianos regulan su consumo de energía caminando más despacio. El costo de energía de actividades como subir una escalera puede exceder la capacidad máxima de algunos ancianos. Además, los cambios en el control motor durante la marcha y el reducido control postural contribuyen a disminuir la eficiencia de la marcha en el anciano.

Respecto a la velocidad de la marcha, ésta disminuye 0.2% por año hasta

los 63, después el deterioro se acelera hasta 1.6% por año en ancianos sanos. La alteración en la velocidad de la marcha, puede deberse a la disminución del número de fibras *tipo II*, a la reducción del número de unidades motoras y a la disminución de la habilidad para generar la fuerza necesaria en el tiempo requerido; por ello, la disminución en la velocidad de la marcha se considera un cambio protectorio y compensatorio. Por lo general, hacia los 75-80 años todos los ancianos tienen alguna alteración de la marcha, pero es la presencia de enfermedad lo que más la afecta, desde una simple infección de vías urinarias,

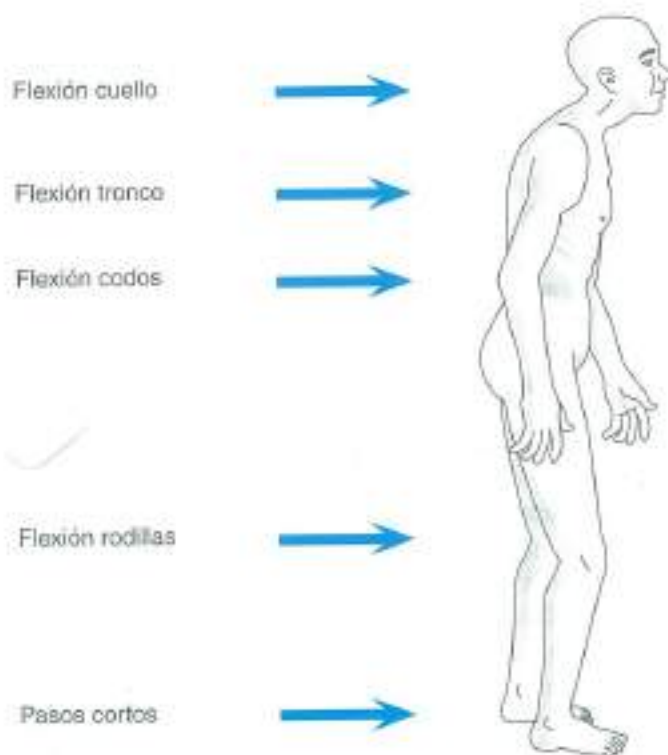


Figura 12.3. Esquema demostrando los principales cambios de la postura y la marcha con la edad.

hasta un severo trastorno neurológico. La debilidad de los músculos del tobillo, especialmente los dorsiflexores, es una causa muy frecuente de alteración de la marcha en los ancianos, puesto que son los que estimulan la propiocepción para mantener la estabilidad postural. También la alteración de la propiocepción origina cambios en el patrón de la marcha, puesto que la torna asimétrica.

El acortamiento de la longitud del paso, la lentificación en la marcha y el aumento de la fase de doble apoyo, son las principales estrategias de adaptación ante un trastorno del equilibrio. Además, son características la flexión de la columna dorsal superior y de la cabeza. La presencia continua de pasos irregulares y titubeantes es un indicador de posibles caídas en un futuro próximo. Las alteraciones aisladas en propiocepción, visión o sistema vestibular, se compensan bien si existe un sistema nervioso intacto y pueden llevar a una marcha cautelosa si se combinan con alteraciones músculo esqueléticas o disminución de la capacidad física.

Existe mayor deterioro de la marcha en tres grupos particulares: mujeres, especialmente si han usado tacones, aunque ahora usen zapatos bajos, ancianos con deterioro de la visión y aquellos con deterioro cognoscitivo severo. Se han encontrado diferencias en la marcha relacionadas con el género: las mujeres realizan pasos más cortos que los hombres y para aumentar la velocidad las mujeres dan más pasos mientras que los hombres aumentan la longitud del paso. En ausencia de enfermedades específicas, las alteraciones tanto en la marcha como en el

equilibrio, producen discapacidad en más del 13% de los ancianos⁵.

VALORACIÓN FUNCIONAL DEL EQUILIBRIO Y LA MARCHA

La escala de valoración clínica más utilizada actualmente para equilibrio es la desarrollada por M. Tinetti, que valora el equilibrio, tanto sentado como al incorporarse y en posición de pie, consta de 12 ítems con tres posibles calificaciones, en una escala nominal de normal, regular y anormal (ver tabla 12.1). Entre sus ventajas se encuentran: fácil aplicación, no requiere entrenamiento previo ni equipos especiales y no se limita a una simple descripción sino que permiten integrar los ítems de valoración con la ejecución de tareas comunes en la vida diaria del anciano¹³.

Otras pruebas de equilibrio utilizadas y validadas en el medio son el alcance funcional, el equilibrio estático en posición de pie (Rombreg Modificado) e incorporarse de una silla¹⁴ (ver tabla 12.2).

BALANCE ESTÁTICO EN POSICIÓN DE PIE. PRUEBA DE ROMBERG MODIFICADA

Sólo se realiza si la persona puede asumir y mantener la posición de pie. Se hace con los ojos abiertos, NO se permiten personas que ayuden o colaboren, los brazos pueden estar en cualquier posición. Se debe hacer demostración. Se evalúa la capacidad de mantener cada posición durante 10 seg. En caso de fallar una posición en cualquier momento (inestabilidad considerable) se suspende la prueba.

Tabla 12.1.
ESCALA DE TINETTI. PRUEBA DE EQUILIBRIO

Maniobra	Normal (2)	Regular (1)	Anormal (0)
Equilibrio en posición sedente en silla	Seguro Estable	Se agarra o se apoya en la silla para mantenerse erguido	Se desliza hacia abajo en la silla
Incorporarse de una silla	Puede levantarse en un solo movimiento sin utilizar los brazos	Apoya los brazos para levantarse o moverse hacia delante en la silla, antes de intentar la posición bípeda	Requiere muchos intentos o no es capaz de levantarse sin ayuda de otra persona
Equilibrio en el momento de adoptar la posición de pie (primeros 3-5 seg.)	Seguro, sin agarrarse de ningún objeto que sirva de apoyo	Estable pero usa caminador u otro objeto como medio de apoyo	Cualquier signo de inestabilidad
Equilibrio en posición de pie (después de 5 seg.)	Seguro, puede sostenerse en posición bípeda con los pies juntos sin apoyarse	Estable pero no puede colocar los pies juntos	Algún signo de inestabilidad sin tener en cuenta la postura o apoyo en algún objeto
Equilibrio con ojos cerrados (pies tan juntos como pueda)	Seguro, sin apoyarse en ningún objeto.	Seguro, pero con aumento de la base de sustentación	Algún signo de inestabilidad o se apoya en algún objeto
Equilibrio al girar 360 grados	No se tambalea, no necesita agarrarse y realiza el giro de forma fluida	Los pasos son discontinuos apoya completamente un pie en el piso antes de levantar el otro	Algún signo de inestabilidad o se apoya en algún objeto
Empujón sobre el esternón. Pies juntos tanto como pueda, suave presión en el esternón, se observa la habilidad refleja para resistir el desplazamiento. Realizar un intento.	Firme, es capaz de resistir la presión	Necesita mover los pies para mantener el equilibrio	Puede caer o requiere ayuda para mantener el equilibrio
Equilibrio en un pie. Se evita en caso de inestabilidad en equilibrio en posición de pie.	Puede permanecer en posición bípeda apoyado en un solo pie durante 5 seg.		No puede adoptar la posición
Extensión de espalda (tanto como sea posible sin apoyarse en un objeto)	Realiza buena extensión sin apoyo y sin tambalearse	Intenta realizar la acción pero presenta disminución en la movilidad o necesita un objeto como apoyo	No lo intenta, no extiende la espalda o se tambalea

Maniobra	Normal (2)	Regular (1)	Anormal (0)
Alcanzar un objeto alto (aunque requiera empujarse)	Puede tomar el objeto sin apoyarse y sin desestabilizar su posición	Puede tomar el objeto pero necesita la ayuda de un aditamento para sentirse seguro	No lo logra
Agacharse a recoger un objeto del piso.	Es hábil para agacharse y tomarlo, regresa a la posición inicial en un solo intento sin necesidad de impulsarse con los brazos.	Puede tomar el objeto en un solo intento pero necesita apoyo	No puede agacharse o levantarse a pesar de muchos intentos
Sentarse en una silla	Realiza la acción con un movimiento suave	Necesita usar los brazos para acomodarse en la silla o el movimiento es brusco	Cae en la silla, calcula mal las distancias. No cae en el centro

	Capaz	Incapaz
a) Pies separados	_____	_____
b) Pies tan juntos como pueda	_____	_____
c) La punta del pie dominante al lado del talón del no dominante	_____	_____
d) Un pie tras otro en línea recta. El dominante detrás	_____	_____

Tabla 12.2
ALCANCE FUNCIONAL

Antes de iniciar la prueba es necesario fijar el metro a la pared, a la altura del hombro del entrevistado y en sentido horizontal. Se le pide que estire el brazo dominante hacia adelante (no arriba), tanto como pueda con el puño cerrado y sin mover los pies. Si la persona mueve los pies o intenta dar un paso, la prueba se descarta y se hace de nuevo, se realizan dos intentos y se registran. La medida se toma teniendo en cuenta los nudillos o articulación carpometacarpiana y no las interfalángicas.

NO OLVIDE REGISTRAR LA MEDIDA INICIAL, SOLAMENTE CUANDO ESTIRA EL BRAZO SIN INCLINARSE Y LUEGO LA FINAL DESPUÉS DE ESTIRARLO SOBRE EL METRO INCLINANDO EL CUERPO

a) Primer intento _____ cm. inicial _____ cm. final Diferencia _____ cm.

b) Segundo intento _____ cm. inicial _____ cm. final Diferencia _____ cm

INCORPORARSE DE UNA SILLA

Antes de realizar cada prueba haga una **DEMOSTRACIÓN** para asegurarse que el anciano entendió que debe hacer. La silla debe ser firme con espaldar recto y con apoya brazos. El anciano debe estar sentado recostado (en lo posible) y con los pies apoyados en el piso.

Se registra el tiempo requerido para alcanzar la posición de pie desde la posición sentado, con los brazos cruzados. Se hacen dos intentos y se registran. Si el entrevistado no puede mantener los brazos cruzados se le permite ayudarse con ellos o usar una ayuda como bastón, andador, muleta u otra persona.

Se toma el tiempo desde el momento que se inicia la acción de incorporarse hasta que se levanta y queda en posición de pie estable:

- a) Tiempo requerido:
Primer intento _____ seg.
Segundo intento _____ seg.
- b) Método utilizado:
Con brazos cruzados _____
Con ayuda de brazos _____
Con ayuda Externa _____
- c) No lo hace. Razón:
Irritabilidad _____
No quiso _____
En silla o cama _____
Otra. Especifique _____

La velocidad de la marcha es considerada como la más importante medida basada en la ejecución de marcha, además con la cual se han hecho mayor cantidad de estudios en cuanto fragili-

Tabla 12.3
VELOCIDAD DE LA MARCHA

Evalúe las características de la marcha del anciano:

- a) No requiere ayuda _____
- b) Requiere ayuda (andador, muleta, bastón) _____
- c) Requiere ayuda de una persona (con o sin el ítem anterior) _____
- d) Requiere una persona ofreciendo las manos (con o sin ayuda) _____
- e) Requiere la asistencia de dos personas _____
- f) En silla. (Si está en silla y se moviliza se considera con ayuda) _____
- g) En cama _____

Se ejecuta un solo intento:

- a) Tiempo utilizado en caminar 6 MT _____ segundos
- b) Número de pasos dado _____ número

Si fue suspendida llene los siguientes datos:

- a) Distancia caminada _____ MT.
- b) Tiempo _____ seg.
 • Cansancio _____
 • Inestabilidad _____
 • No deseo _____
 • Otra (especifique) _____

dad, caídas, tratamiento médico y rehabilitación en diferentes poblaciones. En la tabla 12.3 se muestra las instrucciones para realizarlas.

Tabla 12.4.
ESCALA DE TINETTI. EVALUACIÓN DE LA MARCHA

Componente	Normal (-1)	Anormal (0)
Iniciación del paso (se le pide al paciente iniciar la marcha)	Comienza a caminar inmediatamente sin vacilación con paso suave y fluido	Vacila, realiza múltiples intentos e inicia el paso con movimiento brusco
Altura de paso. Se empieza a observar después de los primeros pasos, se mira un pie, luego el otro y después en vista lateral.	El pie se levanta completamente del piso, pero no más de siete (7) cm.	El pie no se levanta completamente del piso (puede escucharse el roce del zapato) o se levanta más de siete (7) cm.
Longitud del paso. Se mira la distancia entre los dedos del pie apoyado y el talón del pie que se encuentra en fase de balanceo. Se observa en vista lateral.	La longitud del paso debe ser mínimo la longitud del pie, aunque puede ser mayor.	La longitud del paso debe ser menor que la longitud del pie.
Simetría del paso. No se tienen en cuenta los primeros ni los últimos pasos, sólo los intermedios, se evalúa la vista lateral.	La longitud del paso es igual o similar en ambos pies durante la marcha.	La longitud del paso varía de un pie a otro, o para cada paso el paciente avanza con el mismo pi.
Continuidad del paso	Mientras levanta el talón de un pie el talón del otro pie hace contacto con el piso, no interrumpe el paso y la longitud es igual durante los ciclos de la marcha.	Hace apoyo completo de un pie talón-punta sobre el piso antes de levantar el otro pie, o para completamente antes de iniciar el siguiente paso, o la longitud del paso varía en cada ciclo de la marcha.
Dirección del camino. Se evalúa desde atrás, observando la dirección del pie después de varios pasos y la relación con respecto a una línea recta del piso (baldosas).	Sigue en línea recta a medida que se desplaza.	Se desvía de un lado a otro o hacia otra dirección.
Estabilidad del tronco. Se observa desde atrás. Movimientos del tronco de un lado a otro pueden ser normales, es necesario diferenciarlos de inestabilidad.	El tronco no se balancea, las rodillas o espalda no se flexionan, los brazos no se abducen como mecanismo compensatorio para mantener la estabilidad	Están presente cualquiera de las características referidas en el aspecto normal.
Base de sustentación durante la marcha (se evalúa desde atrás)	Los pies casi se tocan al dar el paso.	Los pies están separados al dar el paso.
Girar mientras se camina	No se tambalea, no se detiene para hacer el giro, los pasos son continuos.	Se tambalea, se detiene para iniciar el giro o los pasos son discontinuos.

Por último en la tabla 12.4 se muestra la escala de Tinetti para evaluación de la marcha, que tiene un puntaje total de 9 puntos y que permi-

te hacer una cuidadosa valoración de los aspectos claves de la marcha en los ancianos.

Bibliografía

1. Maki BE, McIlroy WE. Postural control in the older adult. *Clin Geriatr Med*; 1996; 12: 635-658
2. Konrad HR, Girardi M, Helfert R. Balance and aging. *Laryngoscope* 1999;109:1454-60
3. Lord S, Sherrington C, Menz H, Close J. Falls in older people. Risk factors and strategies for prevention. 2nd edition. Cambridge University Press. 2008. P 26-49
4. Matsumura BA, Ambrose AF. Balance in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 395-412.
5. Ondo W. Gait and balance disorders. *Med Clin N Am* 2003; 87: 793-801
6. Shkuratova N, Morris ME, Huxham F. Effects of age on balance control during walking. *ArchPhys Med Rehabil* 2004;85:582-8
7. Altamar G, Curcio CL, Rosso V, Osorio JL, Gómez F. Evaluación del mareo en ancianos en una clínica de inestabilidad, vértigo y caídas. *Acta Med Col* 2008; 33: 2-10
8. Alexander NB, Hausdorff JM. Linking thinking, walking, and falling. *J Gerontol: Med Scie* 2008, 63A: 1325-1328
9. Lord SR, Smith S, Menant JC. Vision and falls in older people: risk factors and intervention strategies. *Clin Geriatr Med* 2010; 26: 569-581
10. Hobeika CP. Equilibrium and balance in the elderly. *Ear, Nose & Throat J*; 1999; 78: 558-566
11. Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 2003; 60: 835-839
12. Gómez JF, Curcio CL. Marcha en el anciano. En: Valoración integral de la salud del anciano. 2nd. Edición. Gráficas Tizán. Manizales; 2002. Paga. 254-266.
13. Salva A, Bolibar I, Lucas R, Rojano, Luque X. Utilización del POMA en nuestro medio para la valoración del equilibrio y la marcha en una población de personas mayores residentes en la comunidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40(Supl 2):36-44
14. Curcio, C. L., Gómez, J. F., & Galeano, I. C. Validez y reproducibilidad de las medidas basadas en la ejecución. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2000; 35: 82-88.

Dairo Javier Marín Zuluaga

INTRODUCCIÓN

La cavidad oral empieza a desarrollarse a la cuarta semana de vida intra-uterina, en forma de una depresión (estomodeo) en el revestimiento ectodérmico, por debajo del extremo anterior del tubo nervioso y por encima del primer arco branquial. Hacia los 44 días de desarrollo embrionario, inicia la formación de los dientes a partir de agregaciones celulares (gérmenes dentarios) que se organizan en tres zonas (órgano del esmalte, papila dentaria y saco dentario) que darán origen a los diferentes tejidos que constituirán el diente maduro (esmalte, dentina, cemento y pulpa dental). En este capítulo, presentaremos de forma breve las características normales de la boca y los cambios que presenta debidos al proceso de envejecimiento normal, usando para ello la literatura más reciente y de mayor evidencia científica de la que disponemos sobre este tema.

El diente

Es un órgano duro debido a su alto contenido mineral. Se encuentra posicionado dentro de los alvéolos maxilares,

con los cuales conforma un tipo de articulación llamado *gonfosis*, conformada por el cemento dentario, el hueso alveolar y el ligamento periodontal. Durante su desarrollo, los dientes se encuentran protegidos por una delgada lámina ósea (lámina dura) que ejerce un efecto similar a una cáscara de huevo. Luego de la erupción dental, la presencia de la lámina dura se asocia a estabilidad periodontal¹. Estudios radiográficos han mostrado que el espesor de la lámina dura es mayor en individuos jóvenes y que ésta no es prevalente en los adultos mayores^{2,3}. En un individuo saludable y con acceso a los servicios de salud, los dientes debieran durar toda su vida, su pérdida está siempre asociada a patologías orales como la caries y la enfermedad periodontal, a limitación del acceso al sistema de salud, a prácticas profesionales inadecuadas o a aspectos culturales y falsas creencias. Respecto a este último elemento, el tercer estudio nacional de salud bucal en Colombia, reveló que un 14% de los encuestados consideraba que los dientes tenían una duración limitada y otro 9% no lo



La boca es un elemento central de la identidad facial, desempeña o participa en múltiples funciones tanto biológicas como sociales. Como el resto de órganos y sistemas, ésta también cambia a lo largo de todo el ciclo vital, sin embargo, bajo condiciones de envejecimiento normal, estos cambios son siempre compatibles con todos los requerimientos del individuo.

sabía, mientras esta situación no cambie, la pérdida dentaria con la edad seguirá viéndose como una situación normal en nuestra población ⁴.

Dentina, esmalte y cemento

La composición de la dentina madura consiste en un 65% de material inorgánico (cristales de hidroxiapatita), 20% de colágeno, 2% de citrato, condroitín sulfato, proteínas no colágenas, lactato y lípidos y 13% de agua. La dentina presenta propiedades elásticas, lo cual confiere un grado de elasticidad al esmalte que se encuentra sobre ella, evitando su fractura ante las fuerzas de la masticación⁵. La elasticidad de la dentina, le permite resistir a la fractura y a la expansión de líneas de fractura. Con la edad, se evidencia una disminución de esta capacidad, llevando a que ante fuerzas menores se produzcan

y extiendan fracturas a lo largo de la estructura dental (1,34 Mega-pascuales (MPa) entre los 18 y 35 años de edad y 1,08 MPa en mayores de 55 años) ⁶. Entre tanto, con la edad, el esmalte disminuye en su espesor debido al desgaste funcional normal (atrición). Además se torna menos permeable y más frágil por la pérdida de agua y aumento en la concentración de calcio y flúor. También aumentan las concentraciones de ácido aspártico y nitrógeno, lo que conlleva al oscurecimiento del esmalte dental⁶. Todo lo anterior genera un cambio en el comportamiento biomecánico de los dientes con la edad y la reducción de su tolerancia a daños causados por trauma, planteando retos y consideraciones especiales en la ejecución de tratamientos restauradores en adultos mayores. Finalmente, el cemento radicular, presenta el mayor contenido orgánico con respecto al esmalte y la den-

tina respectivamente. Este tejido que protege la raíz dental, se deposita de forma concéntrica a lo largo de toda la vida, produciendo la erupción continua del diente en compensación al desgaste funcional del esmalte⁸.

Cámara pulpar y complejo pulpo-dentinario

A diferencia del esmalte dental, la dentina es un tejido que se deposita durante toda la vida, generando un proceso de oclusión o disminución de la cámara pulpar y conductos radiculares. Agematsu y cols⁷, mostraron cómo en las mujeres se presenta una disminución de la cámara pulpar ligeramente mayor que en los hombres y que su correlación con la edad también es mayor que en éstos. Proceso que se da en las mujeres entre la cuarta y quinta década de vida y en los hombres entre la quinta y sexta.

LENGUA

Al igual que las células de otros tejidos del organismo humano⁹, las células epiteliales de la lengua también presentan acortamiento telomérico con el envejecimiento. Nakamura y cols., en un estudio con 48 especímenes de epitelio lingual de individuos entre los 0 y los 101 años de edad, encontraron que hay una reducción media anual de 30 pares de bases nitrogenadas en los telómeros de este tipo celular y que esta reducción fue significativamente diferente a la de otros tejidos como la epidermis, la cual presentó una reducción media de 36 pares anuales, concluyendo que la tasa de acortamiento telomérico de estos tejidos tiene una especificidad por tejido⁹.

SALIVA

Los humanos poseen múltiples glándulas salivares, tres pares de glándulas mayores (parótidas, submandibulares y sublinguales) y gran cantidad de glándulas menores distribuidas ampliamente por toda la cavidad oral. Las parótidas y submandibulares producen el 80% del total de la saliva¹⁰. La saliva contiene más de mil proteínas cuyas funciones aun no se conocen completamente¹¹. La saliva desempeña múltiples funciones, entre las cuales se encuentran: ayudar a mantener un pH neutro en la cavidad oral; aportar iones de calcio y fosfato para remineralizar el esmalte dental; proteger los dientes y mucosa oral contra sustancias dañinas; lubricar la boca facilitando la masticación, deglución y habla y reduciendo el trauma; ayudar al sistema de defensa a través de una actividad antimicrobiana local (por su contenido de enzimas, inmunoglobulina A, lactoferrina, histatinas y defensinas); actuar como solvente para facilitar el sentido del gusto y la digestión¹². Actualmente se acepta que la producción de saliva es independiente de la edad en individuos saludables y que la disfunción salival en adultos mayores, es fundamentalmente una consecuencia de enfermedades sistémicas, consumo de medicamentos y radioterapia en zona de cabeza y cuello¹³.

Se han identificado diferencias estructurales y funcionales en las glándulas salivales, asociadas al sexo y a la edad¹³. Entre estos cambios se ha encontrado disminución en el tamaño y el peso¹⁴; disminución en la tasa de flujo salival; así como concentraciones aumentadas de inmunoglobulina A

los funci-
ón cambia
mal, estos

rgo de la
-pascals
(de edad
5 años)⁸
nalte dis-
Además
más frágil
mento en
or: Tam-
ciones de
que con-
alte den-
n cambio
ánico de
edución
ados por
conside-
ción de
adultos
nto radi-
nido or-
y la den-

(IgA) ¹⁵. También hay reportes sobre descenso en la síntesis proteica ¹⁶. Sin embargo otros estudios no han encontrado relación entre el envejecimiento y la alteración funcional de las glándulas salivales ^{17, 18, 19}. La confirmación de estas diferencias resulta difícil debido a la limitada información que aun se tiene derivada de estudios en individuos mayores saludables. Bäck y colaboradores ²⁰, en un estudio de la saliva de 94 voluntarios saludables, encontraron el doble de los niveles de PGE-2 y el triple de los de Metalopeptidasa matriz 9 (MMP-9) en los individuos mayores de 40 años, en comparación con los menores de esta edad. Por el contrario hallaron que los niveles de lisozima y de linfocitos TB-4, no se correlacionan con la edad. Estos resultados sugieren que la respuesta inflamatoria mediada por los componentes salivales está íntimamente ligada a la edad, mientras que no sucede lo mismo con la actividad antimicrobiana lisosomal.

Srivastava y cols ²¹, en un estudio que buscaba evaluar y comparar las diferencias en la expresión genética asociadas con la edad y el sexo en glándulas parótidas humanas, encontraron que hay un grupo de genes con expresión diferencial en adultos mayores, involucrados en un amplio rango de procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares; como crecimiento y desarrollo, transcripción, metabolismo, transducción de señales, transporte de iones, actividad de receptores y la unión de proteínas y ácidos nucleicos. La expresión alterada de estos genes en la glándula parótida puede estar asociada a los cambios morfológicos y funcionales descritos por algunos

estudios ¹⁹. Así mismo detectaron una expresión genética diferencial sexo-específica en todos los cromosomas, lo cual potencialmente puede explicar cómo el sexo modula la salivación en la glándula parótida humana ²¹.

SENTIDO DEL GUSTO

En la actualidad son conocidos cinco sabores básicos (salado, dulce, ácido, amargo y umami) y otros sabores como el agrio y el astringente (reconocidos por el Ayurveda –Medicina tradicional de la India–); los cuales son percibidos por los corpúsculos gustativos presentes en las papilas gustativas. Éstas, se distribuyen uniformemente sobre la cara dorsal y bordes de la lengua y son de tres tipos: caliciformes (perciben el sabor amargo); fungiformes (sabor dulce); y filiformes y foliadas (sabor ácido y salado). Durante mucho tiempo se aceptó como normal la pérdida de papilas gustativas asociada a la edad. Estudios realizados en ratas, monos Rhesus y humanos, han demostrado que no existe diferencia significativa en el número de papilas, ni de corpúsculos gustativos, relacionados con edad o sexo ^{22, 23}. Sin embargo con la edad se presentan diferencias en el umbral de detección y reconocimiento y, en la correcta identificación de sabores entre jóvenes y adultos mayores, mostrando que se presenta un descenso en la sensibilidad al sabor ^{24, 25}. Se ha sugerido que este descenso puede ser debido a una demora en el recambio de las células receptoras del sabor ²⁶. Se ha encontrado además que los adultos mayores perciben con menor intensidad los ingredientes dulces de bebidas de

chocolate²⁷, pero no se han encontrado diferencias en percepción del dulzor de productos de consumo diario²⁸ o en postres y salsas²⁹. Se asumía anteriormente que el descenso en la percepción de los sabores podría modificar el disfrute y la selección de los alimentos³⁰, pero otros investigadores sugieren que se presenta un mecanismo compensatorio que permite al adulto mayor habituarse a estos cambios preservando el disfrute de la comida³¹, lo anterior ha sido corroborado al encontrar que las diferencias en la agudeza en la percepción de los sabores entre jóvenes y adultos mayores no se refleja en diferencias significativas en el disfrute de los mismos alimentos³².

CONTROL NEUROMUSCULAR DE LOS LABIOS

El sistema muscular y nervioso (neuromuscular) presenta un procesamiento neural menos eficiente con la edad, debido entre otras causas a la pérdida de neuronas corticales; a la alteración en conexiones sinápticas; reducción de unidades motoras y fibras musculares; alteración en la respuesta motora reflejada en movimientos más lentos, con menor amplitud y más variables³³. Estos cambios afectan también el sistema motor orofacial, reflejado en movimientos menos precisos y de mayor variabilidad al hablar^{33,34}. Los jóvenes organizan de manera distinta que los adultos mayores los músculos agonistas y antagonistas para mejorar el desempeño motor cuando reciben una perturbación súbita durante el habla³⁵. Un ejemplo de este tipo de perturbaciones en la vida cotidiana del mayor

puede ser el movimiento de una prótesis dental removible parcial o total desadaptada, durante el habla o la masticación. Estas interferencias generan desplazamientos mayores en el labio inferior, probablemente relacionadas con alteración en las estrategias anticipatorias del control neural y en el reflejo perioral; además se ha demostrado que, a diferencia de los adultos mayores, los jóvenes son capaces de activar diferencialmente el labio superior o el inferior³⁶. Otro aspecto central del control neuromuscular es la fuerza ejercida durante la masticación. A este respecto ha podido establecerse que en individuos adultos mayores que han logrado conservar un elevado número de dientes naturales y que tienen una oclusión adecuada, la fuerza oclusal no presenta diferencias significativas con individuos jóvenes³⁶.

TEJIDO GINGIVAL

El estudio microscópico de células epiteliales gingivales ha mostrado la existencia de diferencias significativas en el diámetro nuclear y citoplasmático y en la relación núcleo-citoplasma en hombres y mujeres de diferentes edades. El diámetro nuclear aumenta entre los 21 y 40 años y a partir de esta edad disminuye significativamente en los hombres; entre tanto esta disminución no es significativa en las mujeres. Cuando se compara el diámetro nuclear entre hombres y mujeres éste es significativamente menor en las segundas en todos los grupos de edad. Lo mismo sucede con el diámetro citoplasmático y la relación núcleo-citoplasma. El diámetro citoplasmático es pequeño tanto

en hombres como en mujeres de edades entre los 1 y 20 años, luego aumenta hasta los 60 años pero este cambio no es significativo. Luego de los 60 años el diámetro citoplasmático disminuye. Este mismo comportamiento se observa en la relación núcleo-citoplasma tanto en hombres como en mujeres ²⁷. Los cambios descritos en las mujeres, podrían estar relacionados con las variaciones en los niveles de estrógenos y progesterona que éstas presentan a lo largo de su ciclo vital, dado que estas hormonas promueven el anabolismo proteico y el crecimiento ²⁸. En los hombres, la causa de estos cambios es aun desconocida. Se ha evidenciado además que los niveles de testosterona median los procesos de cicatrización en los tejidos orales. Bajos niveles de testosterona en individuos jóvenes se relacionan con menores tiempos de cicatrización, mientras que en mujeres mayores, los altos niveles de testosterona producen el mismo efecto, además de reacciones inflamatorias menores. Este efecto no se observa en hombres o en mujeres que usan contraceptivos o

que reciben terapia de reemplazo hormonal. Al parecer el efecto deletéreo del envejecimiento sobre el proceso de cicatrización es un efecto secundario de la menopausia ²⁹.

FUNCIONALIDAD

El sistema estomatognático, al igual que todos los órganos y sistemas del ser humano, es dinámico y presenta una serie de cambios normales asociados a la edad, pero que todos ellos, cuando se trata de un envejecimiento fisiológico, permiten responder a las demandas funcionales sin determinar per-se ningún tipo de alteración funcional o patológica. Aun después de formados los dientes y de establecida la oclusión dental en el ser humano maduro, la boca no dejará nunca de cambiar y reflejará la situación de salud física y psicológica del individuo, pues desempeñará funciones biológicas (masticación, deglución, nutrición, defensa) y sociales (comunicación, sexualidad, interacción social, identidad).

Bibliografía

1. White SC PM. *Oral Radiology: Principles and interpretation*. 6th ed. St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2009. 6th ed. ed.: St. Louis, MO: Mosby Elsevier; 2009.
2. Yamaoka M, Ono Y, Takahashi M. Acute inflammation in horizontal incompletely impacted third molar with radiolucency in the elderly. *Clin Interv Aging* 2009;4:337-342.
3. Minora Y, Masahiro T, Kobji I, Takashi U, Kiyofumi F. Age-related disruption of the lamina dura: Evidence in the mandibular horizontal incompletely impacted third molar. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4:451-456.
4. III Estudio Nacional de Salud Bucal - ENSAB III. República de Colombia, Ministerio de Salud. Serie Documentos Técnicos. 1999; anexo II, 2p.
5. Nazari A, Bajaj D, Zhang D, Romberg E, Arola D. Aging and the reduction in fracture toughness of human dentin. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2009 10;2(5):550-559.
6. Hernández de Ramos M. Proceso de envejecimiento. En: BAQUERO C., editor. Rehabilitación oral para el paciente geriátrico. Bogotá D.C.: UNIBILOS; 2001. p. 25-36.
7. Agematsu H, Someda H, Hashimoto M, Matsunaga S, Abe S, Kim HJ, et al. Three-dimensional observation of decrease in pulp cavity volume using micro-CT: age-related change. *Bull Tokyo Dent Coll* 2010;51(1):1-6.
8. Takubo K, Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Ishikawa N, Sawabe M, Kurabayashi R, et al. Changes of telomere length with aging. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10(Suppl. 1):S197-S206.
9. Nakamura K, Izumiyama-Shimomura N, Sawabe M, Arai T, Aoyagi Y, Fujiwara M, et al. Comparative Analysis of Telomere Lengths and Erosion with Age in Human Epidermis and Lingual Epithelium. *J Invest Dermatol* 2002;119(5):1014-1019.
10. Turner RJ, Sugiya H. Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral Dis Oral diseases* 2002;8(1):3-11.
11. Guo T, Rudnick PA, Wang W, Lee CS, Devoe DL, Balgley BM. Characterization of the human salivary proteome by capillary isoelectric focusing/nanoreversed-phase liquid chromatography coupled with ESI-tandem MS. *J Proteome Res* 2006; 5(6): 1469-1478.
12. Gupta A, Epstein J, Sroussi H. Hyposalivation in Elderly Patients. *J Can Dent Assoc* 2006;72(9):841-846.
13. Percival BS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res* 1994;73(8):1416-1420.
14. Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, et al. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol* 2006;51(12):1055-1060.

15. Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlen A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci* 2006;114(6):494-499.
16. Vissink A, Spijkervet FK, Van Nieuw Amerongen A. Aging and saliva: a review of the literature. *Spec Care Dentist* 1996;16(3):95-103.
17. Wu AJ, Baum BJ, Ship J. Extended stimulated parotid and submandibular secretion in a healthy young and old population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50A(1):M45-M48.
18. Fischer D SJ. Effect of age on variability of parotid salivary gland flow rates over time. *Age Ageing* 1999;28(6):557-561.
19. Eliahoov H, Wolff A, Volovikov A, Gorsky M. Evaluation of unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in Israeli healthy subjects aged 60 years and older. *Refaat Hapeh Vehashinayim* 2005;22(2):44-48.
20. Bäck M, Hlawaty H, Labat C, Michel J-B, Brink C. The Oral Cavity and Age: A Site of Chronic Inflammation? *PLoS ONE* 2007;2(12):e1351.
21. Srivastava A, Wang J, Zhou H, Melvin JE, Wong DT. Age and gender related differences in human parotid gland gene expression. *Arch Oral Biol* 2008;53(11):1068-70.
22. Bradley RM, Stedman HM, Mistretta CM. Age does not affect numbers of taste buds and papillae in adult rhesus monkeys. *Anat Rec* 1985;212(3):246-249.
23. Arvidson K. Location and variation in number of taste buds in human fungiform papillae. *Scand J Dent Res* 1979;87(6):435-442.
24. Kennedy O, Law C, Methven L, Mottram D, Gosney M. Investigating age-related changes in taste and affects on sensory perceptions of oral nutritional supplements. *Age and Ageing* 2010;39:733-738.
25. Fukunaga A, Uematsu H, Sugimoto K. Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A* 2005;60(1):109-113.
26. Sugimoto K IH. Morphological characteristics of the taste bud in aged mice. *Jpn J Taste Smell Res* 1994;1:234-236.
27. Mojet J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Taste perception with age: generic or specific losses in supra-threshold intensities of five taste qualities?. *Chem Senses* 2003; 28: 397-413.
28. De Graaf C, Polet P, van Staveren W. Sensory perception and pleasantness of food flavours in elderly subjects. *J Gerontol* 1994;49(3):93-99.
29. Kremer S, Bult J, Mojet J, Kroeze J. Food perception with age and its relationship to pleasantness. *Chem Senses* 2007;32(6):591-602.
30. Mattes RD. The chemical senses and nutrition in aging: challenging old assumptions. *J Am Diet Assoc* 2002;102(2):192-196.
31. Wysocki CJ, Pelchat ML. The effects of aging on the human sense of smell and its relationship to food choice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1993;33(1):63-82.
32. de Miranda Marzullo A, Pinto Neto O, Ballard K, Robin D, Chaitow L, and Christou E. Neural control of the lips differs for young and older adults following a perturbation. *Exp Brain Res* 2010;206(3):319-327.

33. Amerman JD Parnell MM. Auditory impressions of the speech of normal elderly adults. *Br J Disord Commun* 1990;25(1):35-43.
34. Ballard KJ, Robin DA, Woodworth G, Zimba LD. Age-related changes in motor control during articulator visuomotor tracking. *J Speech Lang Hear Res* 2001; 44(4):763-777.
35. Christou EA, Poston B, Enoka JA, Enoka RM. Different neural adjustments improve endpoint accuracy with practice in young and old adults. *J Neurophysiol* 2007; 97(5):3340-3350.
36. Motegi E, Nomura M, Tachiki C, Miyazaki H, Takeuchi F, Takaku S, et al. Occlusal force in people in their sixties attending college for elderly. *Bull Tokyo Dent Coll* 2009;50(3):135-140.
37. Anuradha A, Sivapathasundharam B. Image analysis of normal exfoliated gingival cells. *Indian J Dent Res* 2007; 18(2):2-66.
38. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 2003;30(8):671-781.
39. Engeland CG, Sabzehei B, Marucha PT. Sex hormones and mucosal wound healing. *Brain Behav Immun* 2009;23(5):629-635.

Tracto gastrointestinal

14

*Ivonne Karina Becerra Laparra
Luis Miguel Gutiérrez Robledo*

INTRODUCCIÓN

Con el envejecimiento de la población mundial, hay un mayor interés en los efectos fisiológicos del envejecimiento. El envejecimiento está asociado con cambios significativos en la función de la mayoría de los órganos y tejidos., en este contexto, el sistema gastrointestinal no es la excepción. El propósito de este capítulo es detallar los cambios gastrointestinales más importantes asociados a la edad.

Es habitual considerar que los cambios clínicos a nivel gastrointestinal al avanzar en edad son consecuencia del envejecimiento normal, sin embargo existe evidencia respecto a cómo muchas de las alteraciones funcionales se asocian en realidad a enfermedad intercurrente y no son consecuencia sólo de los cambios relacionados con el envejecer ¹.

En particular los más recientes hallazgos que confirman como los cambios con el envejecimiento en el tracto gastrointestinal son muy variables entre los individuos, pero en algunos

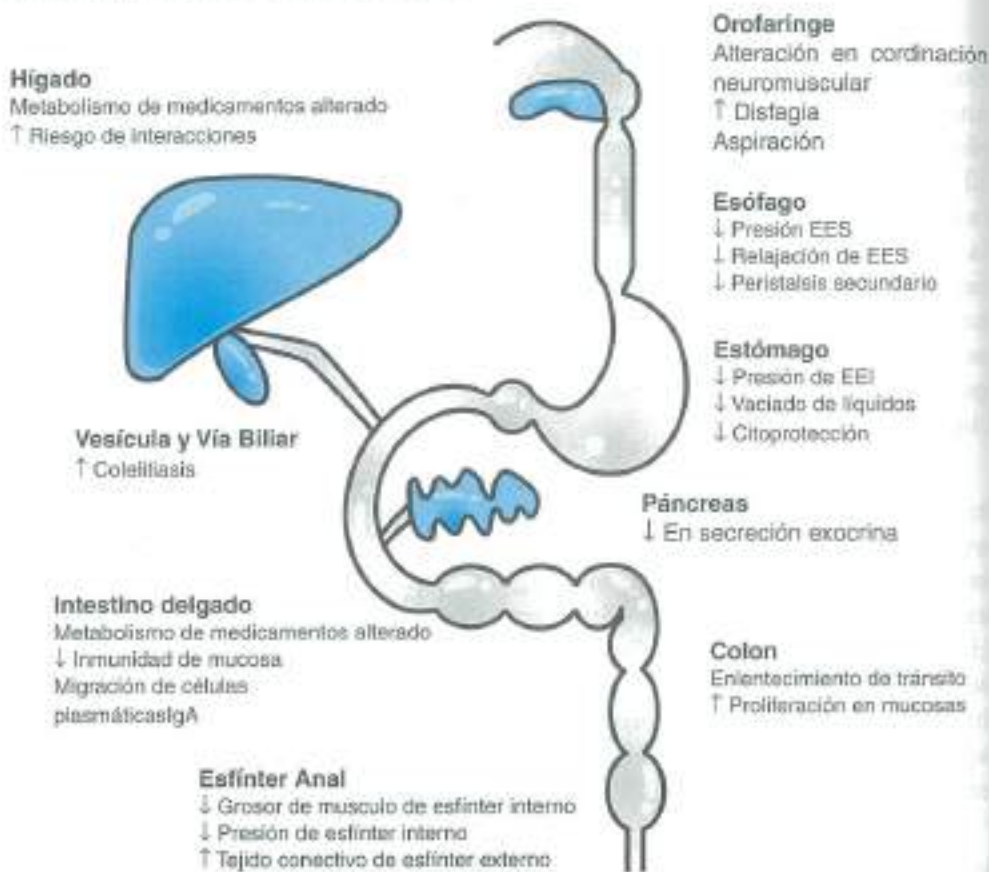
casos son responsables de una variedad de síntomas. Por ejemplo: las alteraciones en la percepción olfatoria y gustativa, el retraso en la motilidad gástrica, la sobrepoblación bacteriana intestinal y los cambios observados en la liberación de algunas hormonas gastrointestinales son la base de la anorexia comúnmente observada en el envejecimiento. Las alteraciones de la deglución propician la neumopatía crónica por aspiración silenciosa y la neumonía. Los cambios en el vaciamiento gástrico desempeñan un papel en la hipotensión postprandial; y cambios en la función gastrointestinal pueden conducir a estreñimiento e incontinencia fecal, así como el debilitamiento de la pared muscular del colon produce divertículos, la aclorhidria se asocia con malabsorción de algunas formas de hierro y calcio y la malabsorción de la vitamina D agrava la hipovitaminosis D que es tan común en las personas de edad. También se han documentado cambios en probióticos que pueden conducir a la diarrea y alterar el siste-

ma inmune. En el hígado, el envejecimiento es asociado con el retraso en el metabolismo de las drogas.

ENVEJECIMIENTO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

El proceso de envejecimiento por sí mismo tiene efectos clínicos significativos a nivel orofaríngeo y en motilidad esofágica superior, en función colónica, en inmunidad gastrointestinal (GI) y metabolismo de fármacos. A pesar de que algunos aspectos esenciales de la

función GI, como la secreción intestinal, son generalmente preservados con la edad, los efectos sobrepuestos de la enfermedad crónica, la exposición ambiental y el estilo de vida, deterioran o afectan la función de esta estructura en adultos mayores. Por ejemplo la modesta disminución en la citoprotección de la mucosa gástrica o de la depuración de ácido esofágico puede ser significativa cuando se sobrepone algún efecto adverso de medicamentos o que se encuentre presenta otra enfermedad crónica².



Efectos fisiológicos del envejecimiento en la función gastrointestinal. Este esquema resume los principales efectos de la edad en varios niveles del tracto gastrointestinal.

EEI: Estímer esofágico inferior, EES: Estímer esofágico superior. Adaptado de Referencia 2.

Estado nutricional

Los adultos mayores pueden presentar disminución en el gusto y el olfato, alteración en múltiples hormonas y sustancias como óxido nítrico, colecistoquina, entre otros varios factores por lo que el apetito se encuentra disminuido, asociados todos a la "anorexia del envejecimiento" ⁴.

Efectos de la edad en la función de orofaringe

El aumento en la probabilidad de deterioro dental y pérdida de dientes asociados a la edad, tienen un efecto obvio en la eficacia y eficiencia de la masticación, éstos además de la alteración en otros factores involucrados en el mecanismo de la deglución pueden contribuir a disfagia; sin embargo existen estudios con videofluoroscopia que demuestran una transferencia anormal del bolo alimenticio desde la cavidad oral a la faringe en más del 60% de adultos mayores sin disfagia ⁵.

La masticación y la deglución se ven afectados por varios factores: existe una disminución leve de la salivación asociada a la edad, la xerostomía que se presenta en el 25% de los adultos mayores, mientras que el 50% refieren sensación subjetiva de boca seca ⁶, medicamentos que presentan como efectos adversos disminución en la secreción salival, o enfermedades propias de las glándulas salivales como el Síndrome de Sjögren, entre otros ⁷.

Con la edad aumenta la capacidad de almacenamiento en la vallécula y del seno piriforme, disminuye la propulsión de la lengua, la peristalsis de la farin-

ge se encuentra preservada o aumentada, la presión y la apertura del esfínter esofágico superior (EES) se encuentra disminuida, y existe un deterioro en el reflejo del esfínter faríngeo-esofágico superior. La coordinación entre el cierre de la vía aérea y la apertura del EES esta preservada. Es importante enfatizar que el reflejo nauseoso se encuentra ausente casi en el 40% de los ancianos sanos ⁸.

Efectos de la edad en la función esofágica

El término "presbiesófago" ha sido utilizado para describir los cambios en función esofágica asociados a la edad, incluyendo la disminución en amplitud de contracción, ondas polifásicas en el cuerpo esofágico, relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI) y dilatación esofágica ⁹.

Los cambios anatómicos esofágicos asociados a la edad son mínimos, el grosor del músculo liso no sufre cambios, pero existe disminución en el número de neuronas simpáticas que se acompaña del aumento en el tamaño de las neuronas a lo largo del esófago, siendo más pronunciado a nivel del tercio superior en la unión con faringe ¹⁰.

Existe disminución en la amplitud de las contracciones peristálticas en el esófago inferior, la inducción de la peristalsis secundaria –un mecanismo de eliminación importante– es "menos fácil" ¹¹ y la peristalsis terciaria es más prevalente que en jóvenes ¹². Respecto a los esfínteres esofágicos, resultados de estudios manométricos en personas sanas han demostrado una correlación inversa de la edad con la presión y longitud de ambos esfínteres (EES/EEI) y

correlación inversa con la amplitud y velocidad de ondas peristálticas ¹³.

Parece ser que los adultos mayores tienen un aumento significativo en la exposición esofágica al ácido y una mayor duración de episodios de reflujo ¹⁴, esto puede ser consecuencia de la disminución de la peristalsis secundaria, que es un importante mecanismo de depuración del reflujo ácido. Las diferentes comorbilidades de los adultos mayores, así como los múltiples medicamentos o sus efectos adversos juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en los ancianos. A pesar de que existen cambios relacionados con la edad que pueden predisponer a enfermedades o síntomas como disfagia y reflujo gastroesofágico (RGE), existe muy poca evidencia concluyente de que estos cambios tengan alguna significancia clínica (tabla 14.1), como se menciona anteriormente las comorbilidades, estilo de vida, medicamentos, etc., juegan un papel importante en la manifestación de síntomas o enfermedad.

Efectos de la edad en la función gástrica

A pesar de algunos datos que demuestran que existe una disminución en vaciamiento gástrico de líquido ¹⁶ y sólidos ¹⁶ y de la frecuencia de contracciones peristálticas ¹⁷, no hay evidencia clara de su significancia clínica: Lo que sí es claro es que la edad es un factor de riesgo para enfermedades fuertemente asociadas a un deterioro clínico importante del vaciado gástrico. La disminución en el vaciado gástrico, aunque modesta, prolonga el tiempo de contacto gástrico con agentes nocivos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y esto puede tener serias consecuencias debido a los cambios en mucosa gástrica asociados a la edad.

La mayoría de adultos mayores sanos tienen una mínima disminución en ácido gástrico y pepsina ¹⁸, estudios recientes que incluyen individuos mayores de 80 años sanos, muestran que el 90% tienen una secreción ácida normal ¹⁹. Haruma et al. ²⁰ reportaron que la edad avanzada no tiene influencia en la secreción ácida en pacientes Heli-

Tabla 14.1
INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Función Motora	Efecto de la edad	Significancia Clínica
Peristalsis esofágica	Disminuida	Dudosa
Presión de EEI	Disminuida	Dudosa
Tiempo de vaciado gástrico	Aumentada	Dudosa
Tiempo del tránsito de ID	Sin cambios	Ninguna
Tiempo de tránsito colónico	Incierto	Dudosa

EEI= Esfínter Esofágico Inferior, ID= Intestino Delgado.

Tabla revisada del artículo Aging and Intestinal Motility. A Review of Factors that Affect Intestinal Motility in the Aged. O'Mahony D, O'Leary P, Quigley E. Drugs Aging 2002; 19(7):515-527.

cobacter pylori-negativos, mientras que sí se ve disminuida en pacientes con *H. pylori*-positivos; por lo tanto la disminución de ácido gástrico en pacientes *H. pylori* positivos depende tanto del aumento en la prevalencia de gastritis atrófica y de citocinas inflamatorias, es conocido que esto inhibe a las células parietales. Y estudios epidemiológicos reportan un aumento en la prevalencia de gastritis atrófica en adultos mayores de 50-70% en > 80 años²¹. Y finalmente largos estudios multicéntricos reportan que tanto la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal están fuertemente asociados a infección por *H. pylori* y no con la edad por se²².

En resumen, la gastritis atrófica está fuertemente asociada con infección por *H. pylori*, esta situación induce hiperclorhidria con sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción. La infección crónica puede provocar gastritis crónica con inflamación crónica de la mucosa gástrica, y esto puede tener consecuencias severas como el aumento en la producción de especies de oxígeno reactivo (EOR)²³, y actualmente existe evidencia de que estas EOR juegan un papel muy importante en el proceso de envejecimiento y daño tisular²⁴.

La inflamación crónica en la mucosa gástrica puede afectar la expresión de la saciedad gástrica inducida por péptidos como la leptina o grelina, mismos que juegan un rol importante en la regulación de la ingesta de alimentos, por lo tanto tienen papel importante en la fisiopatología de la "anorexia del envejecimiento"²⁵.

Por otro lado existe una disminución en los factores citoprotectores de

la mucosa gástrica como las prostaglandinas, bicarbonato, sodio y secreciones no parietales, así como adelgazamiento de la capa de gel mucosa, por lo que los ancianos son más susceptibles de presentar lesiones de mucosa gástrica con medicamentos, especialmente los AINES²⁶.

Finalmente la distensibilidad del antro gástrico se encuentra disminuida secundaria a las alteraciones que presenta el óxido nítrico por la edad, dando como resultado aumento en el estímulo de saciedad con pequeñas cantidades de alimento.

Efectos de la edad en función de intestino delgado

El intestino delgado tiene una gran capacidad funcional debido a su extensa área de superficie mucosa disponible para la secreción y absorción. En los adultos mayores puede estar disminuida la reserva funcional del intestino delgado y presentar más rápidamente un cuadro de desnutrición durante una hospitalización aguda, comparada con adultos jóvenes, y puede requerir un periodo mayor de monitorización intensiva del estado nutricional, debido a su respuesta adaptativa disminuida.

En adultos mayores no se ha demostrado ningún cambio en la arquitectura, ni cambios en la superficie de intestino delgado, profundidad de las criptas, talla de vellosidades, relación cripta-vellosidades, enterocitos, el borde en cepillo y las glándulas de Brunner²⁷.

El envejecimiento puede alterar la quimiosensibilidad o la respuesta a estímulo hormonal, y la regeneración de

la mucosa se encuentra aumentada con el envejecimiento, como resultado de un mayor número de células de la cripta que se encuentran en división celular ²⁶.

En cuanto a motilidad de intestino delgado se han descrito pocos cambios relacionados a la edad, estudios en humanos donde se mide el tiempo del tránsito intestinal por medio de la prueba de aliento de hidrogeno (breath hydrogen test), es más corto en adultos mayores hombres, pero no en mujeres ²⁹.

La absorción intestinal de grasas puede tomar mayor tiempo en los ancianos y los niveles de ácidos biliares post-prandiales pueden estar disminuidos con la edad, por lo que la absorción prolongada de grasas en este grupo de edad, puede inducir a saciedad temprana, disminuyendo la ingesta de alimentos ³⁰. Sin embargo la absorción de lactosa, manitol y lípidos no se encuentra afectada en mayores de 60 años ^{31,32}. La absorción de vitamina D se encuentra alterada, además existe una disminución en la ingesta no solo de vitamina D, sino también de ácido fólico, vitamina B₁₂, calcio, cobre, zinc, ácidos grasos y colesterol ²⁸. La absorción de D-Xylosa se encuentra disminuida, esto puede ser explicado por dos mecanismos: la disminución en la función renal asociada al envejecimiento y la presencia de sobrepoblación bacteriana ³³, y la excreción de D-Xylosa también se encuentra disminuida, ya que depende también de la función renal.

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano en adul-

tos mayores es frecuente, en ausencia de factores predisponentes, teniendo como consecuencia malabsorción, lesión de mucosa y deficiencias nutricionales. La prevalencia de sobrepoblación bacteriana medida por la prueba de aliento de hidrogeno fue de 15.6% en mayores de 60 años comparada con 5.9% en los sujetos jóvenes (24 a 59 años) ³³.

Existen mínimas alteraciones en motilidad que pueden predisponer a la sobrepoblación bacteriana, en conjunto con uso de antibióticos por otras enfermedades, entre otros factores. Pero la consecuencia clínica de esta situación es que se asocia con una pérdida significativa de peso, menos concentración de albúmina sérica, y aumento en prevalencia de diarrea.

Efectos de la edad en la función colorrectal

Se asocia al envejecimiento con diversos eventos en el intestino grueso, incluyendo alteraciones en el crecimiento de células de la mucosa, en diferenciación, en metabolismo y en inmunidad ³⁷. Es muy frecuente asumir que la constipación crónica o las alteraciones en el funcionamiento colónico son consecuencias naturales del proceso de envejecimiento, sin embargo esto ha sido difícil de demostrar, generalmente es el resultado de uso prolongado e intenso de medicamentos laxantes, disminución en la ingesta de fibra, y niveles relativamente disminuidos de actividad física.

El proceso normal de envejecimiento parece reducir la eficacia propulsiva del colon. Los cambios observados tanto en neuronas como en receptores del sistema nervioso entérico (SNE)

pueden ser una de las explicaciones de esta disminución en la propulsión del colon. Existen datos morfológicos de tejido humano que sugieren que la población de neuronas entéricas colónicas comienzan a disminuir relativamente a edades tempranas de la vida, con una disminución marcada tanto en submucosa como en plexos mientéricos³⁴.

Los mecanismos del enlentecimiento en el tránsito colónico asociados al envejecimiento, siguen siendo poco claros, una disminución en el número de neuronas mientéricas sugiere que puede haber una reducción en la liberación de neurotransmisores almacenados, así como un menor número de neuronas que responden a estas señales. Algunos autores proponen la hipótesis de que la edad avanzada se asocia con una disminución en la expresión de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (SON) y una disminución concomitante en la síntesis de óxido nítrico (ON) en el colon³⁷. Takahashi³⁸ reportó una reducción significativa de células inmunoreactivas a SON y en síntesis de SON en el plexo mientéricocolónico de ratas viejas, esta puede ser otra explicación al retraso en tránsito colónico observado en adultos mayores. Otros estudios reportan aumento en la densidad de receptores a opioides en colon de cerdos de guinea³⁶.

La liberación de neurotransmisores excitativos como la acetilcolina se encuentra disminuida en el colon de ratas ancianas, y este efecto aparentemente es debido a la disminución del influjo de calcio a través de canales de calcio de membrana³⁷. Esta alteración en la señalización de calcio, es una alteración fundamental en el envejecimiento³⁹.

Los cambios asociados al envejecimiento observados en recto y ano son muy similares a los encontrados en la orofaringe. En términos anatómicos, el aumento en la edad es acompañada por un adelgazamiento del esfínter anal externo y un, quizá compensatorio, engrosamiento del esfínter anal interno. A través de estudios manométricos se ha observado que la presión para la inducción de la relajación del esfínter anal y para el deseo de defecación están disminuidos en adultos mayores comparados con jóvenes³⁹; estos hallazgos pueden predisponer a los ancianos a incontinencia fecal, especialmente si existen cambios degenerativos o disfunción del esfínter interno o en la inervación de los músculos esfínterianos.

Microflora intestinal y cambios con el envejecimiento

Como se ha mencionado en párrafos anteriores, los diferentes cambios en el tracto GI asociados al proceso del envejecimiento, principalmente la disminución en motilidad intestinal, provocan enlentecimiento en el tránsito dando como consecuencia alteraciones en la defecación, frecuentemente constipación y como consecuencia hay reducción subsecuente en la excreción bacteriana todo lo cual altera el proceso de fermentación intestinal⁴⁰. Esto afecta inevitablemente la homeostasis del ecosistema bacteriano en el tracto intestinal, más aún, la inmunosenescencia es caracterizada por un estado crónico inflamatorio de bajo grado⁴⁰⁻⁴².

En un tracto intestinal "sano" asumimos que la microflora y el sistema

inmuno-intestinal comparten un equilibrio homeostático dinámico, pero el proceso de inflamación asociado al envejecimiento puede alterar este balance, provocando cambios en la estructura y composición de la microbiota intestinal⁴³. Finalmente el impacto que tienen los cambios en conducta de alimentación, la dieta y estilo de vida, contribuyen a la alteración en este balance del ecosistema.

Existe evidencia actual⁴⁴ de que la microbiota y la diversidad del ecosistema intestinal de los adultos jóvenes y los octogenarios es muy parecida, predominando bacteroides y firmicutes los cuales contribuyen al 95% de la microflora y en proporciones menores actinobacterias y proteobacterias. En contraste, los centenarios muestran una microbiota y organización significativamente diferente a la observada en los adultos jóvenes y octogenarios, además de presentar una menor diversidad en la composición de especies. Los bacteroides y firmicutes continúan dominando la microbiota intestinal de los viejos-viejos (93% de toda la flora), sin embargo se observan cambios en la proporción relativa de subgrupos de firmicutes, con disminución de clostridium cluster XIVa, aumento en el bacilo y rearrreglo en la composición del clostridium cluster IV, más aún la microbiota de los centenarios esta enriquecida por proteobacterias (*klebsiella pneumoniae* et rel, *Vibrio*, *enterobacter aerogenes* et rel).

En conclusión podemos decir que existe evidencia de que el proceso de envejecimiento afecta la estructura de la microbiota intestinal humana, así como su homeostasis con el sistema

inmune del "huésped". Debido al papel crucial que juegan estos factores en la fisiología del huésped y su estado de salud, las diferencias relacionadas a la edad en la microbiota intestinal pueden estar relacionados con la progresión de enfermedad y la fragilidad en la población anciana.

Consideraciones farmacológicas

Los medicamentos gastrointestinales, como inhibidores de bomba de protones (IBP) y antagonistas de receptores de histamina-2 (ARH-2), son de los más usados en el cuidado a largo plazo de los adultos mayores. En otras áreas de la medicina este grupo de medicamentos son ampliamente usados con la finalidad de prevenir efectos adversos de "otros" medicamentos indicados para "otras" patologías. La literatura está repleta de información acerca de los riesgos o beneficios que existen para el uso de estos medicamentos, sin embargo es muy importante conocer antes de prescribir, todos los cambios en farmacocinética y farmacodinamia que se presentan con el envejecimiento, para poder realizar una prescripción adecuada, ya que no solamente existen cambios en sistema GI, también en riñones, hígado, etc.

Absorción

Como consecuencia de los cambios fisiológicos en tracto GI asociados a la edad (mencionados en párrafos anteriores) que incluyen aumento en el pH gástrico, retraso en vaciado gástrico, reducción en flujo sanguíneo GI, y enlentecimiento del tránsito intestinal, podemos esperar una disminución en

la biodisponibilidad de medicamentos dependientes del ácido para su absorción, como el hierro; y enlentecimiento en la absorción de medicamentos con capa entérica ⁴⁵.

Metabolismo: primer paso

Existe una disminución del 20% a 30% en masa hepática y flujo sanguíneo pero la perfusión individual de los hepatocitos continua constante. El metabolismo de medicamentos que depende del flujo hepático puede estar disminuido en adultos mayores. Los cambios en la absorción del medicamento con la edad, ha sido atribuido a alteraciones en el metabolismo durante su primer paso a través del hígado ⁴⁶. Las consecuencias prácticas de estas alteraciones en absorción, biodisponibilidad y fase I del metabolismo, resulta en la necesidad de empezar con menores dosis y procurar intervalos largos entre dosis para evitar el riesgo de acumulación del medicamento y toxicidad.

Metabolismo

Eliminación

Los efectos de la edad en el metabolismo hepático de medicamentos asociado a enzimas es menos claro, sin embargo la actividad de las isoenzimas del citocromo P450, 1A2, 2C9, 2E1 y 3A4, puede estar disminuida, aunque no en todos los casos, y resulta en una disminución de la depuración de los sustratos para estas enzimas. La variación en citocromos se relaciona más a cambios en el estilo de vida y comorbilidades relacionadas a disfunción hepática, que a cambios normales

del envejecimiento. El metabolismo de medicamentos por conjugación con ácido glucurónico u oxidación, esta típicamente preservado con la edad ⁴⁶.

Como consecuencia natural de la edad, comorbilidades, cambios en estilo de vida, en dieta, etc, los viejos son más susceptibles de presentar cambios en los efectos de los medicamentos y eventos adversos. El médico debe realizar una selección cuidadosa de los medicamentos a prescribir, para evitar consecuencias gastrointestinales adversas.

FUNCIÓN Y TRACTO GASTROINTESTINAL AL ENVEJECER

Los adultos mayores especialmente los viejos-viejos, están en riesgo de disminuir su ingesta calórica ³. Durante la historia clínica que se debe hacer a los adultos mayores deben investigarse una serie de factores ambientales, sociales, psicológicos, económicos y funcionales, ya que existen varios problemas que limitan la ingesta de alimentos, particularmente en pacientes con enfermedades crónicas; como alteraciones en la movilidad, alteraciones en funcionalidad (como ir al baño, capacidad para transferencias, capacidad para alimentarse, para ir de compras, entre otras), facilidad para comprar los alimentos, facilidad para la preparación de los mismos, etc.

Cualquier trastorno de la alimentación que lleve a obesidad o desnutrición en la edad adulta puede tener graves repercusiones en la funcionalidad y calidad de vida del adulto mayor.

Finalmente la depresión en esta población es una causa frecuente de

pérdida de peso y es un factor importante que debe ser investigado durante la historia clínica con técnicas sencillas y rápidas.

Bibliografía

1. Firth M, Prather CM. Gastrointestinal motility problems in the elderly patient. *Gastroenterology* 2002; 122: 1688-1700.
2. Hall DE: Effect of aging on gastrointestinal function. In: Hazzard WR, Blass JP, et al, eds. 5th ed. Principles of geriatric medicine and gerontology. McGraw-Hill, 2009: 1059-1065.
3. Nydhal M, Andersson J, Sidenvall B, Gustafsson K, Fjellström C. Food and nutrient intake in a group of self-managing elderly Swedish women. *J Nutr Health Aging* 2003;7:67-74.
4. Mojet J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Effect of concentration on taste-taste interactions in foods for elderly and young subjects. *ChemSenses* 2004;29:671-681.
5. Chapman I. Endocrinology of anorexia of aging. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab* 2004; 18:437-452.
6. Frederick MG, Ott DJ, Grishaw EK, Gelfand DW, Chen MY. Functional abnormalities of the pharynx: a prospective analysis of radiographic abnormalities relative to age and symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:353-7.
7. Nagler RM. Salivary glands and the aging process:mechanic aspects, health status and mechanical efficacy monitoring. *Biogerontology* 2004;5: 223-233.
8. Davies AE, Kidd D, Stone SP, MacMahon J. Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. *Lancet* 1995; 345:487-8.
9. SoergelKH, ZboralskeFF, AmbergJR. Presbyesophagus:esophageal motility in nonagenarians. *J Clin Invest* 1964; 43:1472-1479.
10. MecianoFilho J, Carvalho VC, de Souza RR. Nerve cell loss in the myenteric plexus of the human esophagus in relation to age. *Gerontology* 1995; 41:18-21.
11. Ren J, Shaker R, Kusano M, Podvrsan B, Metwally N, et al. Effect of aging on the secondary esophageal peristalsis: presbyesophagus revisited. *Am J Physiol* 1995; 268:G772-9.
12. Dejaeger E, Pelemans W, Bibau G, Ponette E. Manofluorographic analysis of swallowing in the elderly. *Dysphagia* 1994;9:156-61.
13. Grande L. Deterioration of esophageal motility with age: a manometric study of 79 healthy subjects. *Am j Gastroenterol* 1999; 94: 1795-1801.
14. Smout AJ, Breedijk M, van der Zouw C, Akkermans LM. Physiologic gastroesophageal reflux in esophageal motor activity studied with a new system for 24 hr reading and automated analysis. *Dig Dis Sci* 1989; 34:372-378.
15. Kao CH, Lai TL, Wang SJ, Chen GH, Yeh SH. Influence of age on gastric emptying in healthy Chinese. *ClinNucl Med* 1994; 19:401-404.

16. Brogna A, Ferrara R, Bucceri AM, Lanteri E, Catalano F. Influence of aging on gastrointestinal transit time. An ultrasonographic and radiologic study. *Invest Radio* 1999; 34:357-9.
17. Huang CK, Chen GH, Nain HM, Wahn JR, Cheng YP, Chang CS, Liu JH, Ho KS. Use of real-time ultrasound for detection of gastric motility. *Chung Hua Hsiao HuaTsaChih* 1995; 55:137-42.
18. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E. Effects of aging and gastritis on gastric acid in pepsin secretion in humans: a prospective study. *Gastroenterology* 1996; 110:1043-53.
19. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, et al. Gastric acidity in older adults. *JAMA* 1997; 278:659-662.
20. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, Okamoto S et al. Effect of age and helicobacter pylori infection on gastric acid secretion. *J GastroenterolHepatol* 2000; 15:277-283.
21. Pilotto A, Salles N. Helicobacter pylori infection in geriatrics. *Helicobacter* 2002; 7:56-62.
22. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001; 6:294-299.
23. Pignatelli B, Bancel B, Plummer M, Toyokuni S, Patricot LM, Ohshima H. Helicobacter pylori eradication attenuates oxidative stress in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1758-1766.
24. Lenaz G, Bovina C, D'Aurelio M, Fato R, et al. Role of mitochondria in oxidative stress and aging. *Ann NY AcadSci* 2002; 959:199-213.
25. Landi F, Laviano A, Cruz-Jentoft A. The anorexia of aging: is it a geriatric syndrome? *J Am MedDirAssoc.* 2010 ;11:153-6
26. Hall KE, et al. American Gastroenterological Association Future Trends Committee Report: Effects of Aging of the Population on gastroenterology Practice, Education, and Research. *Gastroenterol* 2005; 129:1305-1338.
27. Corazza GR, Frazzoni M, Gatto MR, Gasbarrini G. Aging and small-bowel mucosa: a morphometric study. *Gerontology* 1986;32: 60-65.
28. Smits GJ, Levfebre R. Influence of aging on gastric emptying of liquids, small intestine transit, and fecal output in rats. *Experimental Gerontology* 1996;31:589-596.
29. Salles N. Basic Mechanisms of the Aging Gastrointestinal Tract. *Dig Dis* 2007;25:112-117.
30. Saltzman JR, Kowdley KV, Perrone G, Russell RM. Changes in small-intestine permeability with aging. *J Am GeriatrSoc* 1995;43:160-164.
31. Hayashi H, Sato Y, Kanai S, Masuda M, et al. Lymphatic lipid transport is not impaired in ageing rat intestine. *Mech Ageing Dev* 2000; 113:219-225.
32. Woudstra T, Thomson A. Nutrient absorption and intestinal adaptation with aging. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2002; 16:1-15.
33. Parlesak A, Klein B, Schecher K, Bode JC, Bode C. Prevalence of bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized elder adults. *J Am GeriatrSoc* 2003;51:768-773.

34. Gomes OA, de Souza RR, Liberti EA. A preliminary investigation of the effects of aging on the nerve cell number in thymenteric ganglia of the human colon. *Gerontology* 1993; 43:210-217.
35. Takahashi T, Qoubaitary A, Owyang C, Wiley JW. Decreased expression of nitric oxide synthetase in the colonic myenteric plexus of aged rats. *Brain Res* 2000;883: 15-21.
36. Culpepper-Morgan JA, Holt PR, LaRoche D, Kreek MJ. Orally administered opioid antagonists reverse both m- and k opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig *Life Sci* 1995;56:1187-1192.
37. Roberts D, Gelperin D, Wiley JW. Evidence for age-associated reduction in acetylcholine release and smooth muscle response in the rat colon. *Am J Physiol* 1994;267:G5115-G522.
38. Hall KE, Sheng HC, Srinivasan S, Spitsbergen JM, Tuttle JB, et al. Treatment of aged rat sensory neurons in short-term, serum-free culture with nerve growth factor reverses the effect of aging on neurite outgrowth, calcium currents, and neuronal survival. *Brain Res* 2001;888: 128-137.
39. Brocklehurst JC. Bowel management in the neurologically disabled. The problem of old age. *Proc R Soc Med*, 1972. *Proc R Soc Med*;65:66-70.
40. Franceschi. Inflammaging as a major characteristic of old people. 2007, *Nutr Rev*;65:S173-S176.
41. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: systemic perspective on aging and longevity emerging from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 128:92-105.
42. Larhi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology* 2008;23:64-74.
43. Guigoz Y, Doré J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Op Clin Nutr Metab Care*, 2008;11:13-20.
44. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. 2010;5(5):
45. Elliot DP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Pharmacotherapy self-assessment program*, 5th edition. *Geriatrics and special population book of PSAP-V*. Kansas City (MO): American College of Clinical Pharmacy; 2005 p. 115-26.
46. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56:163-84.

H

Adrián
Paola C

El hígado
el metab
y sustan
hormona
cenamier
síntesis e
gulación.
protección

Hep

Figura 1:
biñar y la

Adrián Gadano
Paola Casciato

INTRODUCCIÓN

El hígado posee un rol bien definido en el metabolismo de drogas, xenobióticos y sustancias endógenas como lípidos y hormonas, además participa en el almacenamiento de diversas sustancias, en la síntesis de proteínas, factores de la coagulación y tiene un importante rol en la protección contra las infecciones.

Histológicamente Kiernan en 1833 introdujo el concepto de lobulillos hepáticos como arquitectura básica del hígado. Describió unos lobulillos piramidales circunscriptos por una tributaria central de la vena hepática y en la periferia el espacio portal que contiene un conductillo biliar, una raíz de

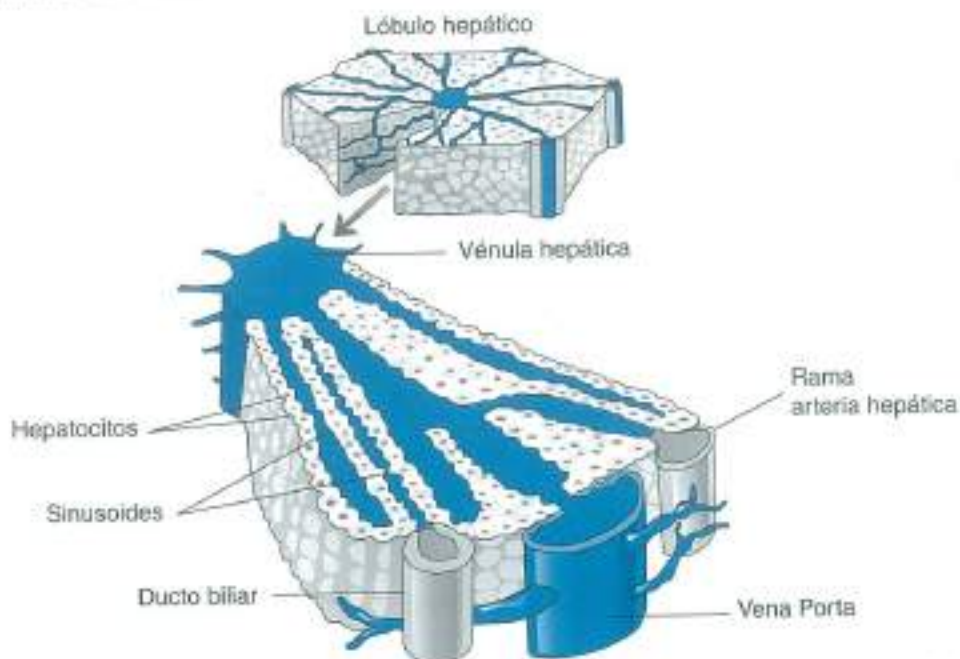
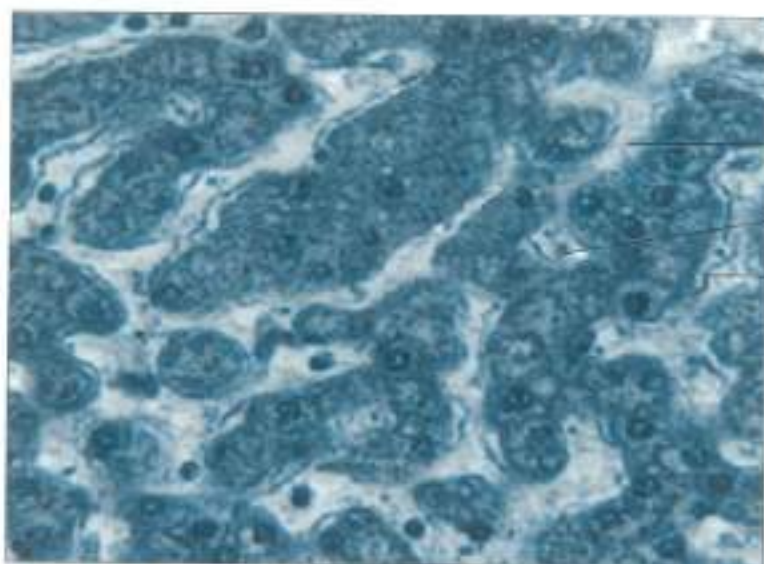


Figura 15.1. Esquema que muestra el lóbulo hepático, los hepatocitos, los sinusoides, el ducto biliar y la vena Porta.

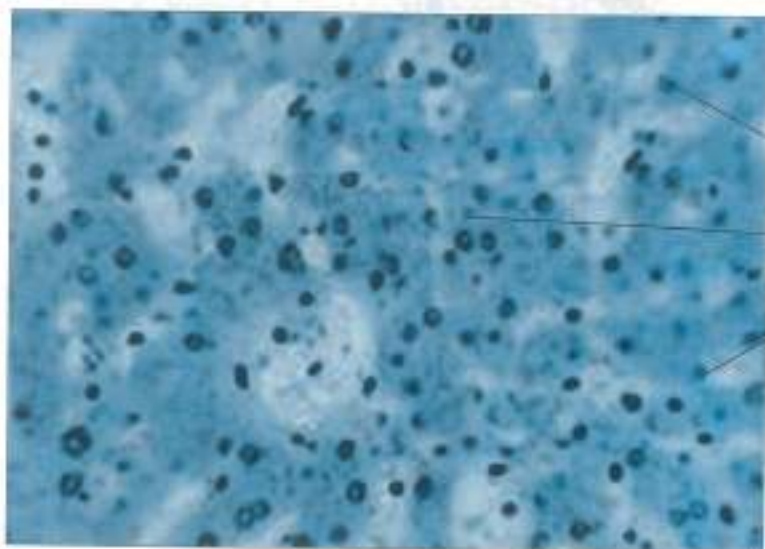
la vena porta y una rama de la arteria hepática. Entre estos dos sistemas se extienden columnas de hepatocitos y sinusoides que contienen sangre. Los sinusoides están dispuestos con irregularidad, por lo común perpendicularmente a las líneas que conectan a las venas centrales. Las ramas terminales de la vena porta descargan su sangre

en los sinusoides, las paredes de estos están formadas por células endoteliales y fagocíticas del sistema reticuloendotelial (los componentes celulares planos se llaman células de Kupffer). El espacio de Disse es un espacio hístico comprendido entre los hepatocitos y las células del endotelio sinusoidal (figuras 15.1 y 15.2).



Hepatocito
Sinusoide
Endotelio
Espacio de Disse

Figura 15.2.
Aspecto
microscópico
del hígado con
los hepatocitos,
sinusoides y espacio
de Disse.



Hepatocitos

Con la edad muchas de las funciones del hígado se alteran lo cual puede provocar efectos sistémicos como consecuencia de las modificaciones en el metabolismo de drogas ¹, el desarrollo de aterosclerosis ², una mayor susceptibilidad a neurotoxinas ^{3,4} y un aumento en la incidencia de infecciones.

La edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares son una de las causas más frecuentes de muerte en países industrializados. Ha sido postulado que los cambios en el endotelio sinusoidal hepático en el hígado envejecido iniciarían el proceso de aterosclerosis debido a cambios en el metabolismo lipídico que esto provoca ⁵ (figura 15.3).

Por otro lado, es sabido que con la edad se reduce la masa y el flujo hepático alrededor de un 30-50%. Muchos de estos cambios podrían explicar por ejemplo las alteraciones en el metabolismo de fármacos en este grupo etario ⁶.

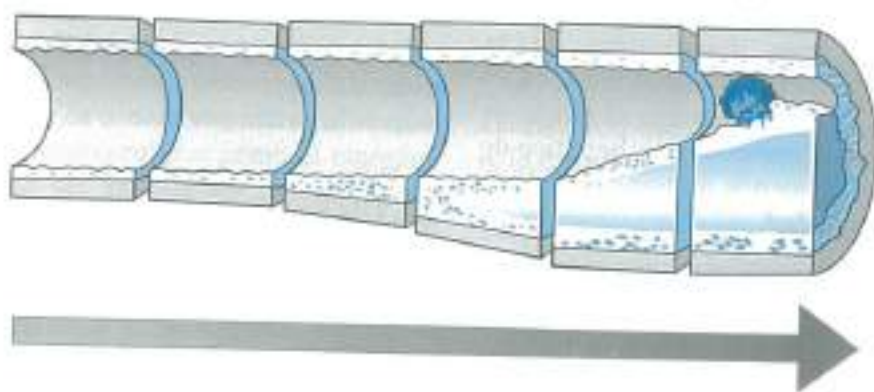
EL HÍGADO SENESCENTE

El sinusoides en el hígado normalmente

es muy delgado y contiene poros llamados fenestraciones con un diámetro de alrededor de 100 nm, no existe membrana basal y el espacio de Disse que lo rodea está libre de colágeno. Estas características estructurales facilitan la transferencia de gran cantidad de moléculas desde la sangre a los hepatocitos. Con el envejecimiento el hígado presenta profundos cambios en el endotelio sinusoidal y en el espacio de Disse ⁶. Estudios en hígados de ratas envejecidas evidenciaron alteraciones marcadas en estas estructuras. Estos cambios han sido llamados pseudocapilarización debido a que el sinusoides se asemeja a los capilares de los lechos vasculares sistémicos.

Por análisis de electromicroscopía se evidenció un 50% de aumento del tamaño del espacio sinusoidal y un 50% de reducción de las fenestraciones del endotelio. El estudio inmunohistoquímico mostró expresión de antígeno relacionado al factor VIII (Von Willebrand), colágeno IV y colágeno I. Estas moléculas no se expresan en el hígado normal y sólo se evidencian en ratas cirróticas o envejecidas ⁷.

Figura 15.3. Aterosclerosis y su proceso hasta formar la placa.



Todavía no se conoce la patogenia de estos cambios, pero se sabe que el hígado recibe la mayor parte de su flujo de la vena porta por lo cual el endotelio sinusoidal está expuesto a altas concentraciones de toxinas derivadas del intestino. Varios xenobióticos (nicotina, endotoxinas, OH) y oxidantes, podrían producir estos cambios en el endotelio sinusoidal a lo largo de la vida^{8,9}.

IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO HEPÁTICO

El metabolismo hepático de drogas probablemente decline con la edad, esto podría modificar la farmacocinética de muchas de ellas que son metabolizadas por el hígado. La mayoría de los estudios evidencian un incremento en la incidencia de efectos adversos con la edad^{10,11}.

Probablemente las alteraciones farmacocinéticas contribuyan en parte al aumento en la incidencia de efectos adversos en este grupo etario. También debe tenerse en cuenta la polifarmacia que reciben los pacientes ancianos y las alteraciones farmacodinámicas que ocurren con la edad.

Por otro lado, otros estudios demostraron una disminución en la depuración hepática de drogas en el anciano^{11,12}. Sin embargo el efecto de la edad en el metabolismo hepático de drogas sigue siendo un tema de debate en la actualidad.

Existen ciertos cambios estructurales que podrían explicarlos. Por ejemplo, se sabe que el volumen hepático disminuye¹³, el peso hepático se reduce

un 6.5% en el hombre y un 14% en las mujeres y el flujo hepático se reduce entre un 30-50%^{14,15}. Todos estos cambios podrían influenciar el metabolismo hepático de fármacos debido a que la depuración de muchos de ellos es dependiente de la masa y el flujo hepático. Ejemplo de ellos son el propranolol, amitriptilina, verapamilo y morfina.

Por otro lado, existen otros factores conocidos que pueden afectar el metabolismo de drogas: el tabaquismo, la presencia de comorbilidades (cardiovasculares, renales, etc), las infecciones y la inmovilidad, entre otros.

Otro problema son las alteraciones en el metabolismo lipídico. Los quilomicrones (QM) son lipoproteínas ricas en triglicéridos que se forman en el intestino y se originan de los lípidos provenientes de la dieta; miden de 100 a 1000 nm y normalmente no atraviesan las fenestras del endotelio sinusoidal. Son metabolizados a quilomicrones remanentes por la lipoprotein-lipasa que se encuentra en el endotelio de los capilares sistémicos; estos atraviesan las fenestraciones debido a su menor tamaño (30-80 nm) y se concentran en el espacio de Disse donde son metabolizados por la lipasa hepática. Posteriormente el QM remanente se une a un receptor de la membrana del hepatocito (receptor LDL) y es metabolizado por este.

En resumen, las fenestraciones filtran QM y otras lipoproteínas acorde al tamaño y la membrana del hepatocito capta selectivamente QM remanentes.

La defenestración, que es lo que ocurre en el hígado envejecido, causa

disminución de la depuración de los QM remanentes luego de las comidas, debido a que éstos no pueden ingresar al espacio de Disse. Esta alteración se manifiesta clínicamente en los ancianos como hiper-trigliceridemia post-prandial.

El envejecimiento se asocia a hiperlipidemia y la dislipemia post-prandial que es dos veces mayor en el anciano que en los pacientes jóvenes. Por otro lado, en el hígado de pacientes ancianos existe una disminución en la expresión del receptor para LDL y es otra de las causas que explican la disminución de la depuración de QM en ancianos.

También se sabe que la Diabetes Mellitus se asocia con cambios estructurales hepáticos cualitativamente similares y que también provocan la disminución de la depuración de QM remanentes y la incidencia de DM tipo 2 es mayor en los ancianos; la consecuencia de la alteración en los lípidos es el desarrollo de aterosclerosis.

Uno de los principales problemas de los cambios hepáticos asociados al envejecimiento es saber que cambios son secundarios a una enfermedad hepática o cuales forman parte del envejecimiento en sí. Los cambios mencionados en los sinusoides como pseudocapilarización es lo más característico, pero también es común encontrar alteraciones microvasculares como el engrosamiento del endotelio y el depósito de colágeno extravascular que podrían alterar la transferencia por difusión de sustratos como el oxígeno. De hecho existe evidencia de hipoxia intrahepática en ratas envejecidas ¹⁶.

Probablemente como consecuencia de la disminución de la masa hepática, hay alteraciones en el funcionamiento total de diversas enzimas. Como ejemplo de ello, un estudio demostró una disminución de la actividad de la Alanina Aminotransferasa (ALT) y evidenció este hecho como fuerte predictor independiente de mortalidad en estos pacientes ¹⁷.

En el hígado envejecido también se ha notado acumulación de lipofuscina, disminución en el número de mitocondrias y retículo endoplásmico; disminución en la capacidad de síntesis de proteínas y aumento en el número de lisosomas. Además hay capacidad de producir gran cantidad de radicales libres lo cual provoca un significativo aumento del stress oxidativo ^{18,19}. Esto origina una alteración en la estructura del ácido deoxiribonucleico y en la fluidez de la membrana provocando apoptosis del hepatocito ^{20,21}. Cuando este proceso es exagerado se presenta una disminución del número total de hepatocitos reflejado por una disminución en la actividad de la ALT ¹⁷. El aumento del stress oxidativo a su vez puede afectar a múltiples sistemas extra-hepáticos lo cual puede resultar en un aumento de la mortalidad.

Como se mencionó antes, la entrega de oxígeno está disminuida y la pseudocapilarización puede ser la causa de esta alteración ¹⁶. Otra alteración importante es la disminución de la función de las células de Kupffer. Debido a que estas células son una importante barrera en la protección contra infecciones principalmente abdominales, esto podría explicar el aumento de la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes ²².

En conclusión, el envejecimiento se asocia con el desarrollo de alteraciones en el endotelio hepático sinusoidal y el espacio de Disse. Las fenestras del endotelio son importantes para el pasaje de QM remanentes desde la sangre al espacio de Disse uniendo receptores de LDL. La pérdida de las fenestras con la edad contribuye entonces a la hiperlipidemia y al desarrollo de enfermedad vascular.

Todos estos cambios forman parte del proceso de envejecimiento hepático, y pueden provocar la susceptibilidad a efectos adversos a drogas, desarrollo de aterosclerosis y otras enfermedades de los ancianos cuya patogénesis puede estar relacionada a alteraciones de la detoxificación o del metabolismo.

Bibliografía

1. Le Couteur DG, Mc Lean AJ. The aging liver : drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:359-373.
2. Le Couteur DG, Fraser R, Cogger VC, McLean AJ. Hepatic pseudocapillarisation and atherosclerosis in aging. *Lancet* 2002; 359:1612-1615.
3. Le Couteur DG, Muller M, Yang MC, Mellick GD, Mc Lean AJ. Age-environment and gene-environment interactions in the pathogenesis of Parkinson s disease. *Rev Environ Health* 2002; 17:51-65.
4. Yang MC, McLean AJ, Le Couteur DG. Age-related alteration in hepatic disposition of the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and pesticides. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90:203-207.
5. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontology* 1998; 53A:B 315-B 320.
6. Wisse W, De Zanger RB, Charels K, et al. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology* 1985; 5:683-92.
7. Le Couteur DG, Cogger VL, Markus AM, et al. Pseudocapillarization and associated energy limitation in the age rat liver. *Hepatology* 2001; 33:537-543.
8. Fraser R, Dobbs BR, Rogers GW. Lipoproteinas and the liver sieve: the role of fenestrated sinusoidal endothelium in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21:863-874.
9. Cogger VC, Mross P, Hosie MJ, et al. The effect of acute oxidative stress on the ultrastructure of the perfused rat liver. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89:306-311.
10. Greenblatt DJ, Sellers EM, Schader Ri. Drug disposition in old age. *New Eng J Med* 1982; 306:1081-1088.
11. Kato R, Vassanelli P, Frontino G, et al. Variation in the activity of liver microsomal drug metabolizing enzymes in rats in relation to the age. *Biochem Pharmacol* 1964; 13:1037-1051.

12. Vesting N, Nordmark E, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
13. Kitaoka T, et al. Pharmacokinetics of diazepam in old age. *Pharmacol Toxicol* 1981; 50:103-108.
14. Wyllie D, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
15. Le Couteur DG, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
16. Le Couteur DG, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
17. Eliranta T, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
18. Ammend DA, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
19. Tian L, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
20. Ricciardi R, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
21. Ikegami A, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.
22. Bryson DR, et al. The effect of aging on the pharmacokinetics of diazepam in man. *Pharmacol Toxicol* 1978; 43:103-108.

12. Vestal RE, Wood AJ, Branch RA, et al. Studies of drug disposition in the elderly using model compounds. In: Kitari K; ed. Liver and aging-1978. Amsterdam: Elsevier/ North-Holland; 1978:343-357.
13. Kitari K. The role of the liver in the pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the elderly. In: Waddington JI, O Malley K, eds. Therapeutics in the elderly. Amsterdam: Elsevier Scientific Publishers; 1985:19-34.
14. Wynne HA, Cope LH, Mutch E. The effect of age upon liver volumen and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989; 9:297-301.
15. Le Couteur DG; Mc Leon AJ. The aging liver: drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinetic* 1998.
16. Le Couteur DG, Cogger VC, Markus AM, et al. Pseudocapsillarization and associated energy limitation in the aged rat liver. *Hepatology* 2001; 33:537-543.
17. Elinav E, Ackerman Z, Maarani Y, et al. Low Alanine aminotransferase activity in older people is associated with greater long-term mortality. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1719-1724.
18. Ames BN, Shigeroga MK, Hagen TM. Mitochondrial decay in aging. *Biochim Biophys Acta* 1995; 127:165-170.
19. Tian L, Cai Q, Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative-damage to macro-molecules in different organs of rats during aging. *Free Radic Biol Med* 1998; 24:1477-1484.
20. Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6465-6467.
21. Ikeyama S, Weng XT, Li J, et al. Expression of the pro-apoptotic gene *bcl-2* is elevated in liver with aging and sensitizes cells to oxidant injury. *J Biol Chem* 2003; 278:16726-16731.
22. Brouwer A, Haron MA, Barelids RJ, Kennok DL. Cellular aging of the reticuloendothelial system. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1986; 5:317-324.

Luis Varela Pinedo
Pedro José Ortiz Saavedra

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han producido una serie de cambios demográficos y epidemiológicos especialmente en países en vía de desarrollo debidos a un aumento marcado en la población mayor de 60 años. Estas modificaciones han ocasionado el cambio en las edades a las cuales se presenta el mayor número de defunciones, de la mortalidad a edades tempranas o en la etapa infantil a la mortalidad a edades avanzadas o en adultos mayores; así como el desplazamiento de las principales causas de morbimortalidad, de enfermedades comunicables o infectocontagiosas a enfermedades no comunicables o crónico degenerativas, entre ellas la muy prevalente Enfermedad Renal Crónica. La prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica en América Latina ha pasado de ser de 258 pacientes por millón de habitantes en 1998 a 478 pacientes por millón de habitantes en el año 2005¹⁻³.

Está demostrado que todos los órganos y sistemas del cuerpo muestran el deterioro funcional y fisiológico asociado al progreso de la edad, sin embargo

la mayoría de las evidencias derivan de investigaciones en animales de laboratorio y de estudios epidemiológicos que pueden poseer sesgos al interpretar algunas conclusiones derivadas de su interacción con múltiples variables de confusión. El presente capítulo intenta resumir los cambios fisiológicos evidenciados a nivel renal haciendo énfasis en aquellos con implicancias clínicas prácticas (figura 16.1).

EFFECTO DEL ENVEJECIMIENTO EN EL RIÑÓN

El riñón es uno de los órganos que más cambios presenta con el progreso de la edad; el envejecimiento renal se asocia tanto a alteraciones anatómicas como funcionales y en general el cambio se muestra por una disminución funcional progresiva, el engrosamiento de la membrana basal glomerular, una expansión mesangial y glomerulosclerosis focal. Los cambios evidenciados alteran y disminuyen la reserva funcional renal y lo hacen más susceptible y vulnerable al exceso o déficit de sodio y agua.

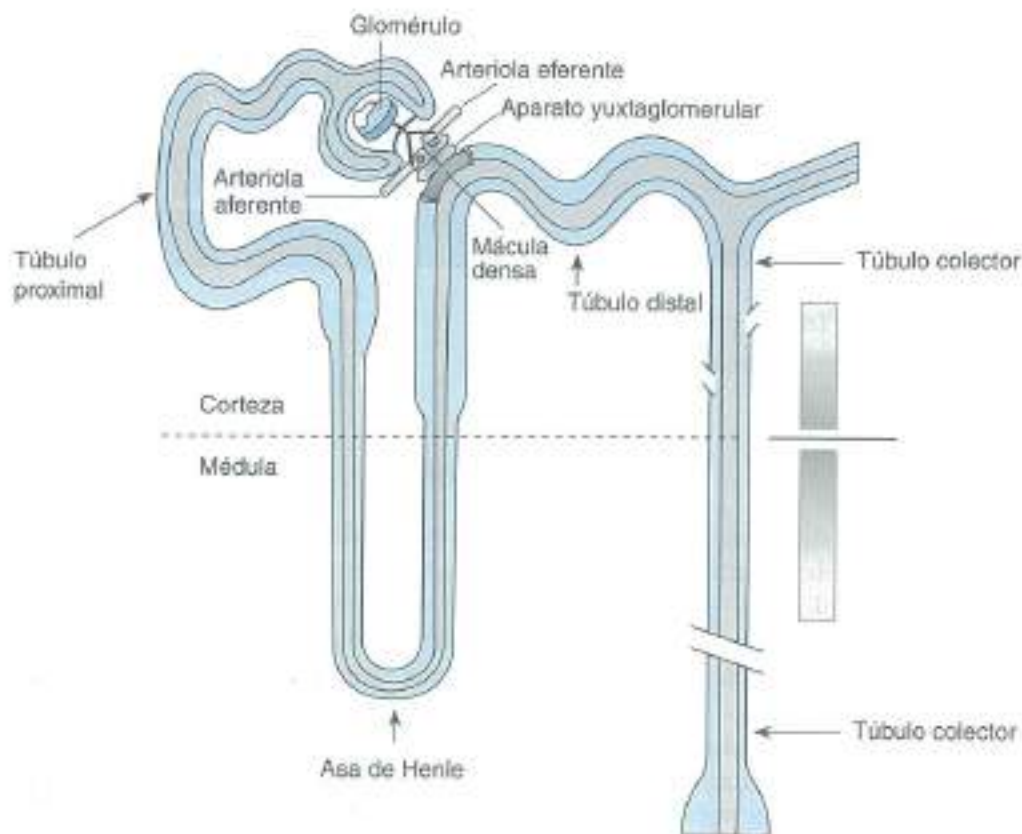


Figura 16.1. Representación esquemática de la nefrona.

El riñón presenta una disminución gradual del peso que se inicia entre la cuarta y quinta década de aproximadamente 10% por cada década subsiguiente, hecho que suele ser ligeramente mayor en hombres. Estos cambios se asocian más al adelgazamiento de la cortical y pérdida de nefronas funcionales que a los cambios en la porción medular, con una disminución progresiva de hasta el 30% al 50% del número de glomérulos, y una esclerosis asociada de los restantes, hechos que evidencian una clara repercusión en la funcionalidad renal ⁴⁶ (tabla 16.1).

Alteraciones anatómicas

Cambios glomerulares

Los mayores cambios a nivel renal se focalizan en los glomérulos. Los cambios evidenciados muestran tempranamente la hipertrofia glomerular que se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal. Aparentemente esta hipertrofia predispone al desarrollo de glomeruloesclerosis que consiste en la expansión del mesangio y la pérdida progresiva de asas capilares. Esta disminución del número de glomérulos funcionantes explica la pérdida de la

tasa de
lencia c
al 5% d
va déca
total. E
loescler
en pro
secund
sanguí
miento.
glomér
salida c
el lume
queda.

Cambio

Los dañ
se dan
renal y

- Hipe
ciade
ño de
cual
minu

Tabla 16.1
PRINCIPALES CAMBIOS RENALES EN EL ADULTO MAYOR

• Disminución de la tasa de filtración glomerular
• Disminución del flujo plasmático renal
• Disminución del agua corporal total
• Disminución en la producción de creatinina
• Disminución en la conservación de sodio
• Disminución en la capacidad de concentrar la orina
• Disminución en los niveles de renina y aldosterona plasmáticas
• Aumento de la hormona antidiurética
• Incremento del péptido atrial natriurético
• Disminución del mecanismo de la sed
• Disminución en la masa renal

tasa de filtración glomerular. La prevalencia de glomeruloesclerosis es menor al 5% durante la infancia y en la octava década ésta puede llegar al 30% del total. Entre las causas de la glomeruloesclerosis se encuentran la dieta rica en proteínas y la isquemia glomerular secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal asociada al envejecimiento. Adicionalmente se presentan glomérulos atubulares, en los que la salida de la cápsula de Bowman hacia el lumen del túbulo proximal está bloqueada por fibrosis⁷.

Cambios tubulares e intersticiales

Los daños a nivel tubular e intersticial se dan principalmente en la médula renal y son principalmente tres:

- Hipertrofia de los túbulos, evidenciada por un incremento del tamaño del túbulo contorneado distal al cual posteriormente aparece la disminución en la longitud tubular.

- Infiltración mononuclear, la cual consiste principalmente en macrófagos y miofibroblastos.
- Fibrosis intersticial, la cual es debida en parte al depósito de colágeno tipo I y III, mediado por la expresión de factor β de transformación de crecimiento.

También se observa un aumento en el engrosamiento focal de las membranas basales tanto glomerular como tubular, debido al acumulo de colágeno de tipo IV^{8, 7, 9}.

Cambios vasculares

Diversos estudios han demostrado una reducción en el flujo sanguíneo renal asociado a un incremento de la resistencia vascular. Las arterias se hacen más tortuosas, pequeñas e irregulares; a nivel de las arteriolas aferentes se desarrollan desviaciones hacia las arteriolas eferentes sin pasar por el glo-

mérulo ("arteriolas aglomerulares"). La pérdida focal de asas capilares glomerulares y peritubulares es frecuente y se debe a una angiogénesis alterada. Un cambio frecuente es la hialinosis arteriolar, que es el engrosamiento de la pared debido al aumento de la capa media, la cual es más evidente en casos de hipertensión arterial⁹.

Otro tipo de alteraciones vasculares encontradas en estudios en humanos es la frecuente embolización e infartos renales tal y como suele ocurrir en el resto de la circulación y los diversos órganos por lo que ante la pérdida acelerada de la función renal nos debe poner alertas ante condiciones vasculares de este tipo¹⁰.

Alteraciones funcionales

Flujo plasmático renal

La función renal es altamente dependiente del flujo sanguíneo, por lo que cualquier injuria que afecte la circulación sistémica en general y la circulación sanguínea renal en lo particular, generará efectos deletéreos en la fisiología normal del riñón y lo tornará susceptible a la enfermedad renal. El flujo sanguíneo renal disminuye progresivamente a una velocidad aproximada del 10% por década a partir de la cuarta década. Es mayor en hombres que mujeres y también mayor en hipertensos. La disminución del flujo plasmático se da en mayor grado a nivel cortical, mientras que en la zona medular se encuentra mayormente preservado^{7,10}.

En ratas Sprague-Dawley, el envejecimiento se asocia a serios disturbios del crecimiento y características de los

vasos, con una redistribución del flujo sanguíneo hacia la médula renal y mayor compromiso de los glomérulos corticales. Los estudios de histoquímica sugieren un aumento en la actividad de las enzimas antiangiogénicas y de las osteopontinas renales, las cuales son marcadores de inflamación túbulo intersticial¹¹.

Los estudios en animales y la observación de autopsias de personas adultas mayores sugieren que el fenómeno de envejecimiento se asocia inicialmente a un deterioro del flujo sistémico expresado en el aumento de la resistencia en la arteria aorta y renal así como en las arteriolas aferentes y eferentes, la redistribución del flujo cortical renal hacia la zona medular y la pérdida de la tasa de filtración glomerular. Estos fenómenos se acompañan de una clara disminución del volumen renal, específicamente del parénquima renal¹².

Tasa de filtración glomerular

La disminución de la tasa de filtración glomerular disminuye en 1% por cada año a partir de los 40 años y se estima que a la edad de 80 años, las dos terceras partes de los adultos mayores tendrán una función renal disminuida en un 40% a 50% aproximadamente. Un promedio calculado de esta disminución es de 0,87 ml por minuto por año, con poblaciones con cambios extremos influenciadas por factores tanto inherentes como ambientales siendo los más importantes en ambos casos elevación de la presión arterial y una dieta con exceso de proteínas; sin embargo un 5% a 10% de la población presenta un deterioro acelerado sin

otra e
como
existe
funcio
no pro
como

La
valor,
ción r
existe
musc
tinina
una d
que ne
tinina
nivele
accept
blecid
merm
Un cá
ción a
ajusta
de la

D
mir
(en m

Es
mado
por lo
su fur
la cre
de fil
liza m
nal co
una #
de la
conoci
Gault
a sub
merul

otra causa evidenciable. En general, como en otros órganos, a nivel renal existe una disminución de la reserva funcional y la sobrecarga de proteínas no produce un aumento en la filtración como ocurre en riñones jóvenes^{4,7}.

La creatinina sérica como único valor, no es un buen indicador de función renal en el adulto mayor ya que existe una disminución de la masa muscular, fuente primordial de creatinina. Con el envejecimiento existe una disminución en la función renal que no se refleja en el valor de la creatinina sérica ya que se mantienen los niveles en sangre dentro de valores aceptables o dentro del rango establecido como normal, a pesar de una merma importante en su excreción. Un cálculo aproximado de esta variación asociada a la edad se manifiesta ajustando la depuración de creatinina de la siguiente forma:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 133 - (0,64 \times \text{edad})$$

(en mujeres, el resultado se multiplica por 0,93)

Esta fórmula solo otorga un estimado aproximado de la función renal, por lo que la mejor forma para estimar su función es calcular la depuración de la creatinina como indicador de la tasa de filtración glomerular, la cual se realiza mediante su cálculo tanto operacional como de laboratorio. Se cuenta con una serie de fórmulas para el cálculo de la depuración de creatinina (la más conocida y popular es la de Cockcroft y Gault) pero la mayoría de ellas tienden a subestimar la tasa de filtración glomerular en la población adulta mayor.

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} \\ = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso, (kg)}}{(72 \times \text{creatinina mg/dl})}$$

(en mujeres, el resultado se multiplica por 0,85)

Aun así, existen datos de que esta fórmula sobre-estima la verdadera función renal en mujeres mayores frágiles con muy baja musculatura residual, ya que aun no se han validado fórmulas para este grupo poblacional especial. En estos casos la depuración medida en orina de 24 horas continúa siendo la prueba más aproximada a la verdadera función renal¹³.

Función tubular

Los cambios observados en la función tubular son el resultado directo del envejecimiento, sugerido por el aumento de las osteopontinas renales, marcadores directos de inflamación intersticial. Existe evidencia de que los adultos mayores presentan alteración en la capacidad de concentración urinaria y en acidificar la orina. Los cambios en la estructura glomerular se asocian a cambios en los túbulos renales, por lo que ocurren alteraciones en el transporte de glucosa y aminoácidos como efecto de la pérdida de nefronas, manteniéndose así un equilibrio glomerular-tubular en la población anciana^{7,8,10}.

La vulnerabilidad ante las noxas es mayor en el adulto mayor dada su alterada capacidad por mantener la homeostasis, por lo que se debe implementar un especial cuidado y monitoreo al utilizar fármacos nefrotóxicos incluyendo sustancias de contraste.

Balace de sodio y potasio

En general los adultos mayores no conservan el sodio tan bien como los jóvenes, existiendo una alteración en el balance de sodio que los predispone a hiponatremia de una forma más fácil que en persona jóvenes. Ante una sobrecarga de sodio, la excreción se encuentra disminuida y, por el contrario, en caso de restricción existe una conservación defectuosa. Entre los mecanismos que se postulan como responsables se encuentran una alteración en el sistema nervioso autónomo y la consecuente disminución de la actividad de la renina y aldosterona por la actividad simpática reducida, alteraciones en el sistema de contracorriente medular y un incremento relativo de la carga de sodio por nefrona a medida que el número de estas disminuye. Un mecanismo adicional es el incremento de la concentración del péptido atrial natriurético, el cual suprime la acción de la renina¹¹.

La reabsorción de sodio se encuentra incrementada a nivel proximal, pero reducida a nivel distal. La hipertensión arterial, que es tan prevalente en la edad avanzada, es sodio-sensible, de tal forma que con la sola restricción de sal se puede conseguir una disminución de la presión arterial mayor a 10 mm Hg^{10, 14}.

El manejo renal del potasio se encuentra alterado en el adulto mayor, probablemente debido a la disminución en el número de túbulos. Esto explica en parte el porqué la hipercalemia es más frecuente en las personas de edad avanzada con el uso de medicamentos como diuréticos ahorradores de potasio,

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de angiotensina II. Otro factor que contribuye a ello es la disminución de la filtración glomerular así como la alteración en el sistema renina aldosterona que produce un hipoaldosteronismo hiporreninémico que conlleva a la menor capacidad de excretar cargas incrementadas de potasio^{7, 10, 14}.

Balace hidrico

El manejo del agua está también alterado y de por sí el agua corporal total se encuentra disminuido. La capacidad del riñón para concentrar y diluir la orina se va perdiendo como consecuencia de los cambios en las actividades de la aldosterona, el péptido atrial natriurético y básicamente la hormona anti-diurética. La hormona anti-diurética se encuentra en valores incrementados para los mismos valores de osmolaridad que en personas jóvenes. Ante una sobrecarga de agua la excreción es más lenta, y por lo tanto hay predisposición a la hiponatremia. La osmolaridad urinaria máxima se encuentra disminuida por una alteración en la capacidad de concentrarla y la respuesta de la sed ante hiperosmolaridad se aplanan como consecuencia de un defecto en los centros de la sed dependientes de opiodes en el sistema nervioso central que conllevan a un riesgo incrementado de hiperosmolaridad e hipernatremia^{7, 10}.

Homeostasis acido-base

Con el paso de los años se ha encontrado un incremento progresivo de la concentración sanguínea de hidrogeniones y una disminución progresiva de la concentración sérica de bicarbonato y de

dióxido
de la
de aci

ENVE FALLA

Entre
como
hacia
como
resto
apar
asoci
16.2).

La
de los
que n
yores
gresi
renal
te cep
Fisch
diver
de p
los es
una I

Tabla 16.2
FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
Edad avanzada	Hipertensión
Sexo masculino	Obesidad
Raza negra	Proteinuria
	Dislipidemia
	Hiperuricemia
	Tabaquismo
	Diabetes mellitus

dióxido de carbono como consecuencia de la pérdida de la función de excreción de ácido en los riñones envejecidos⁷.

ENVEJECIMIENTO Y PROGRESIÓN A FALLA RENAL

Entre los mecanismos más difundidos como factores de riesgo de progresión hacia la falla renal, la edad aparece como factor importante, sin embargo el resto de factores de riesgo influyen en su aparición tanto de forma directa como asociados al envejecimiento en sí⁴ (tabla 16.2).

La predisposición genética es uno de los factores a tener en cuenta, dado que no todas las personas adultas mayores poseen el mismo patrón de progresión del deterioro en la fisiología renal. Estudios en animales de diferente cepa laboratorio (Sprague-Dawley Fischer y Brown Norway) muestran diversas edades de inicio y velocidades de progreso del daño. En humanos, los estudios epidemiológicos muestran una predisposición al daño renal más

severo en razas negras que en caucásicos, sin embargo la respuesta final de los estudios genéticos al respecto aún está pendiente.

En relación a los factores ambientales, la alta prevalencia de comorbilidades tales como hipertensión y diabetes en la población adulta mayor son los determinantes más importantes del progreso a la falla renal, sin embargo se describen noxas productoras de falla renal aguda que determinan el inicio o la progresión hacia la falla renal crónica¹⁰.

Evidencias animales sobre el efecto de la dieta, en la formación de radicales libres y la restricción en la ingesta de proteínas como medida de disminuir la proteinuria muestran hallazgos significativos como marcadores del progreso de la falla renal. En relación a los lípidos existen estudios que previenen y retardan la progresión del daño renal con el manejo hipolipemiente aun en ausencia de otras comorbilidades como hipertensión y diabetes^{14,18}.

ENVEJECIMIENTO RENAL Y FUNCIONALIDAD

Como efecto lógico secundario a los cambios en la función renal en el adulto mayor y dependiendo ésta de las características de envejecimiento de la población ya comentada anteriormente, es de esperar que exista un perfil diferente de las patologías que afectan al adulto mayor en países en vías de desarrollo. Los adultos mayores son especialmente vulnerables al daño renal como repercusión de enfermedades sistémicas que afectan al riñón; esto como consecuencia de la vulnerabilidad y la disminución en la capacidad para responder ante las diversas noxas fisiológicas y patológicas. El mecanismo preciso de las diversas etiologías aun es descono-

cido interviniendo en ella básicamente los factores genéticos y los ambientales, estos últimos altamente modificables.

Es así que, mediante una adecuada valoración de la funcionalidad renal residual asociada a la edad avanzada, un amplio conocimiento de los factores de riesgo asociados al daño renal, y una oportuna previsión del daño producido por el retraso en el manejo de las injurias agudas así como por el uso de drogas nefrotóxicas y la falta en el ajuste de las dosis es que podremos mantener y preservar la función renal y evitar el progreso hacia la necesidad de la terapia de sustitución con la consiguiente morbimortalidad, aun más elevada que en personas jóvenes.

Bibliografía

1. Varela L. Principios en Geriatria y Gerontología. Editorial UPCH. Lima, 2003.
2. Cusumano A, Garcia G, Di Giogia C, Hermida O, Lavorato C, Latin American Registry of Dialysis and Transplantation. *Eth Dis* 2006; 16(S2): 10-3.
3. Stevens L, Viswanathan G, Weiner D. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: Current prevalence future projections and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 293-301
4. Fillit H, Rockwood K, Woodhouse K. *Brockleurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. 7th Edition. Saunders, Philadelphia, 2010.
5. Hazzard W, Blass J, Ettinger W, Hlatzer J, Ouslander J, et al. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th edition. Mc Graw Hill. New York 2009.
6. Kane, R, et al. *Essentials of Clinical Geriatrics*, 5th ed., McGraw Hill, New York, 2004.
7. Greenberg A, Cheung A, Flak R, Coffmann T, Jennette J. *Tratado de las enfermedades renales*. Segunda edición, Harcourt Brace, Madrid. 1999.
8. Ding G, Franki N, Kapasi AA, et al: Tubular cell senescence and expression of TGF-beta1 and p21 (WAF1/CIP1) in tubulointerstitial fibrosis of aging rats. *Exp Mol Pathol* 2001; 70: 43-53

9. T
de
er
10. W
K
11. K
v
n
12. T
m
13. P
a
14. S
Z
15. I
a
16. I
n
17. I
2
18. I
h
c

9. Thomas SE, Anderson S, Gordon KL, et al. Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage. A potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 231-42.
10. Weinstein J, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 302-7.
11. Kang DH, Anderson S, Kim Y-G, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 601-11.
12. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int* 1972; 2: 224-30.
13. Pedone C, Corsonello A, Incalzi R, et al. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age aging* 2006; 35: 121-6.
14. Schlanger L, Bailey J, Sands J. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 308-19.
15. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 223-8.
16. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-24.
17. Lewis D, Hyanes R, Landray M. Lipids in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010; S1: 27-33.
18. Lundberg S, Landahl J, Gunnarsson I, Jacobson S. Atorvastatin-induced modulation of monocyte respiratory burst in vivo in patients with IgA nephropathy: A chronic inflammatory kidney disease. *Clin Nephrol* 2010; 73: 221-8.

Diego Andrés Osorno Chica

INTRODUCCIÓN

La hematopoyesis normal constituye el proceso de producción de diversos tipos altamente diferenciados de células que una vez maduran se ubican a nivel de la sangre periférica y en otros órganos en forma de células altamente especializadas con funciones clave en la fisiología del ser humano ¹.

Durante el envejecimiento, la modulación de la hematopoyesis se convierte en un proceso que por sus características puede llegar a afectar la capacidad de las personas mayores para responder adecuadamente a las demandas fisiológicas que aparecen en diversas circunstancias y que participan en el reemplazo, renovación o activación de células, disparados por estímulos tales como la pérdida de sangre o quimioterapia citorreductora-terapéutica o mecanismos inflamatorios variados, esto puede contribuir al aumento de la prevalencia de anemia que se observa durante el envejecimiento y de otras patologías hematológicas principalmente malignas que son propias del perfil epidemiológico de la vejez ².

La gran variabilidad de las funcio-

nes y unidades organizativas fisiológicas de los diferentes eventos relacionados con la edad, tales como mutaciones genómicas secundarias a diferentes mecanismos como el estrés oxidativo y la regulación deficiente de la producción de citoquinas, pueden contribuir o causar la aparición de clones anormales de las células hematopoyéticas que condicionen la mayor incidencia de enfermedades hematológicas en la vejez como los linfomas, leucemias, paraproteinemias y otras ³.

La hematopoyesis normal fácilmente puede ser interrumpida en el anciano y las características de las células derivadas de la célula madre hematopoyética pueden modificarse tanto a tal punto que el propio sistema hematopoyético, especialmente la médula, se llena de células que se caracterizan por tener algunas modificaciones tanto a nivel cuantitativo como cualitativo tal y cual se espera fundamentados en los principios de la llamada teoría de la confiabilidad o de la falla acumulativa de los sistemas, desafortunadamente al considerar al sistema hematopoyético un sistema de alto recambio en donde los errores

de proliferación celular no se repararán pero generan descendencias celulares que pueden alterar de manera severa e importante las diferentes características de las variadas líneas celulares que residen en diferentes órganos y sistemas ⁴.

Aunque la vejez no implica necesariamente enfermedad a nivel del sistema hematológico, estas funciones tradicionalmente deficientes incrementan el riesgo de enfermedad en el viejo y la posibilidad de malignidad o de alteración funcional como se explicará más adelante es mucho mayor con las respectivas consecuencias para la salud del individuo ⁵.

La transformación leucémica de las células o la aparición de múltiples trastornos hematológicos como los desórdenes mielodisplásicos, las enfermedades mieloproliferativas o las paraproteinemias, representan el extremo de las modificaciones funcionales a nivel del ámbito celular interno y del medio molecular autocrino o paracrino propio de la hematopoyesis no solo a nivel de la médula sino a nivel del bazo y de los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides difusos como el asociado al tubo digestivo ⁶.

Las mielodisplasias son un grupo heterogéneo de enfermedades que son consideradas verdaderos síndromes geriátricos dado que están estrechamente relacionados con el envejecimiento y su fisiopatología muestra las falencias y debilidades fisiológicas del sistema hematológico del anciano ⁶.

La disregulación de los mecanismos de control de la hematopoyesis es por lo tanto una importante característica típica del sistema hematopoyético en los

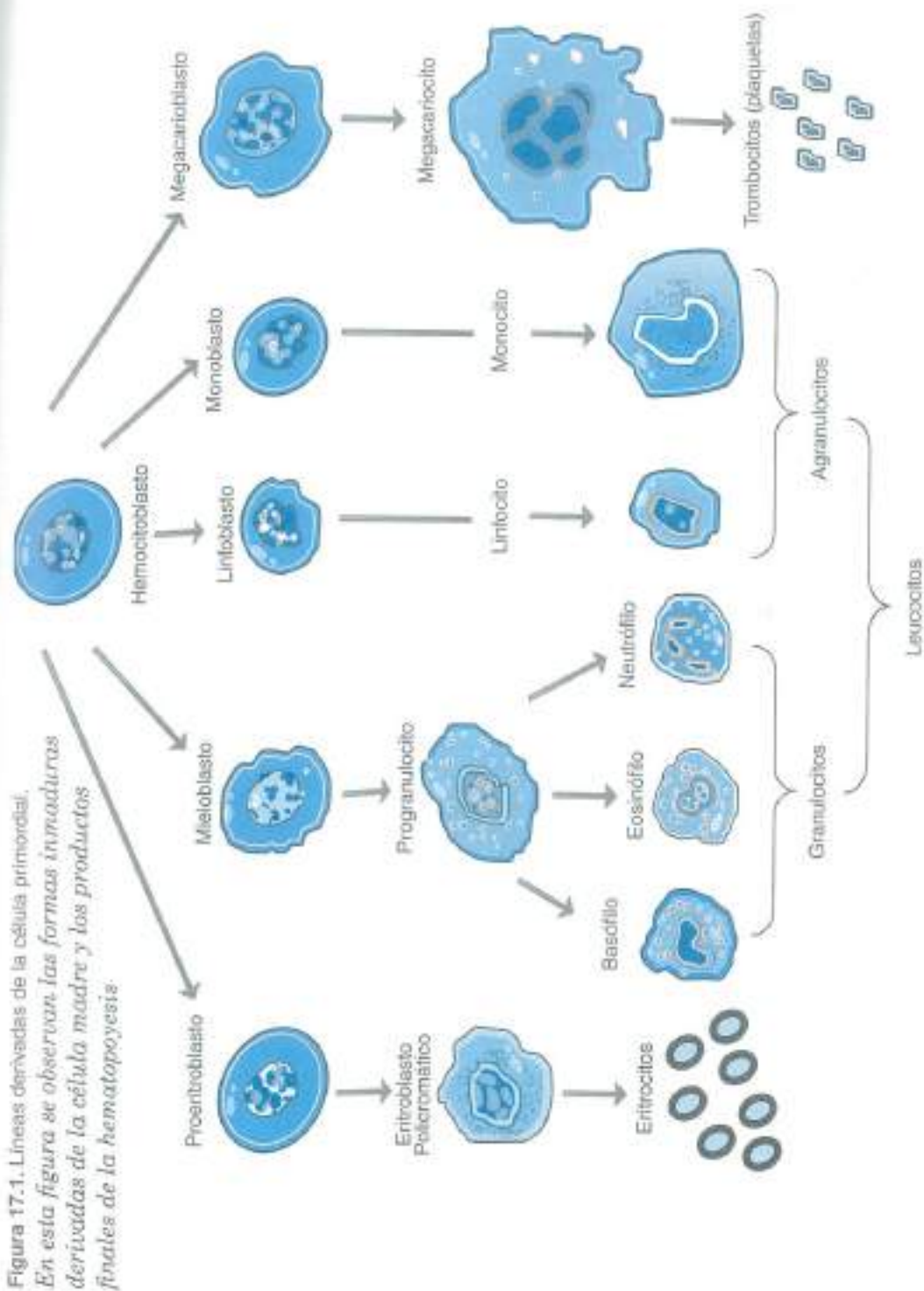
ancianos, pero la respuesta de las células progenitoras a los estimuladores humorales se conserva y cuenta como la principal razón por la cual el uso de diferentes factores de crecimiento de carácter recombinante se siguen empleando como parte de la terapia farmacológica de algunas enfermedades del viejo ⁷.

FISIOLOGÍA HEMATOPOYÉTICA EN LA VEJEZ

La hematopoyesis es un proceso complejo por el cual células altamente diferenciadas de la sangre se desarrollan a partir de unas muy primitivas células progenitoras con el carácter de ser multipotenciales y que tienen su asiento primordial en la médula ósea ⁸.

Por regla la función de los progenitores y su subsiguiente proliferación y diferenciación está bajo el control de una variedad de factores humorales con papel de estimuladores; de ellos muchos de las cuales parecen ser producidos y entregados por diferentes grupos celulares a las células diana con el fin de garantizar al cierre, la producción de descendencia que en virtud de un adecuado ambiente humoral se diferenciarán a glóbulos rojos, granulocitos o plaquetas y luego puesto en libertad en la sangre o en forma de células especializadas en los diferentes órganos y sistemas como las células de Kupffer, las células de Langerhans o la microglia etc ⁹ (figura 17.1).

La vía de los progenitores genera células con carácter y vencimiento cuando están fijas en órganos y tejidos periféricos, su reducción por función o



muerte apoptótica genera un estímulo humoral circulante que actúa sobre el microambiente hematopoyético y modula positivamente el mismo, generando la producción de estimuladores de crecimiento o negativamente por otras proteínas que inducen muerte celular de forma programada (la muerte por apoptosis) lo que conduce a la reducción de la producción de células maduras innecesarias. La interrupción del sistema puede ocurrir en cualquier punto y puede deberse a daños en el microambiente generados por múltiples causas, una de ellas la actividad oxidativa propia del individuo la cual es quizás una de las principales o incluso por otros, como el desencadenado por el uso de medicamentos con efecto no deseado sobre la médula como es el caso de muchos de los empleados para una serie de patologías frecuentes en la vejez, como los antiproliferativos y anti-inflamatorios¹⁰.

El deterioro de la producción o la disregulación humoral de los estimuladores, inducen la pérdida de la capacidad de los progenitores para responder a estímulos necesarios para el reemplazo de la médula normal con clones de células anormales o disfuncionales que usualmente no generan condiciones irreversibles, pero que ante un estímulo considerado perjudicial inducen procesos o parecen contribuir a la mayor prevalencia de anemia en el anciano y los llamados síndromes mielodisplásicos y aunque no todos los viejos padecen de estas condiciones, las características anormales de la hematopoyesis de los mismos los hacen mucho más susceptibles a ellas⁸⁻¹⁰.

La función del sistema hematopo-

yético de las personas sanas de edad avanzada que no están sometidos a estrés hematopoyético, como la pérdida de sangre, la inflamación no infecciosa o la infección se parece mucho a la de los adultos jóvenes. Por ejemplo, las células de la médula ósea se mantienen normales en cantidad, aunque su ubicación es anatómicamente diferente por ejemplo el esqueleto axial en la vejez no cumple función hematopoyética y la médula femoral carece de función hematopoyética. En el viejo la hematopoyesis casi está confinada al cráneo y a los huesos ilíacos¹¹ (figura 17.2).

Estas observaciones de normalidad en estado estacionario (imperturbable) o basal de la hematopoyesis son consistentes con los hallazgos de que el hematocrito, hemoglobina y glóbulos blancos (leucocitos) y el recuento de plaquetas de las personas mayores no difieren de las de los adultos jóvenes, es decir no existen las anemias fisiológicas ni las trombocitopenias fisiológicas. Por lo tanto no se hacen ajustes para la interpretación de los parámetros de laboratorio hematológico a ninguna edad por encima de los 65 años. Sin embargo, algunos estudios han revelado que, durante el estrés hematopoyético las células de la sangre de los más viejos no son reemplazadas tan pronto como sea necesario cuando se compara con el mismo estímulo en individuos más jóvenes, el ejemplo clásico es la reacción leucoeritroblástica posterior a una hemorragia aguda⁸⁻¹⁰.

En consecuencia, la aplicación de estrés hematopoyético al anciano desenmascara el defecto asociado a la edad en la hematopoyesis, que se pue-

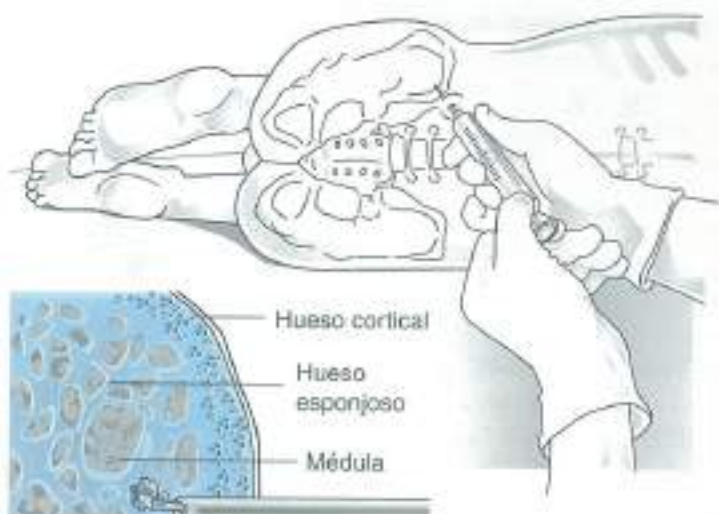
Figura:
Toma de
de med
punción

El esqui
de funci

de de
latent
ingles
poieti

Al
regen
se ha
bajos
se tra
la ca
hema
de ur
de c
un m
que r
quim
estir
citos
cuen
luta
prop
inter
deno

Figura 17.2.
Toma de una muestra
de médula ósea por
punción aspiración



El esqueleto axial en la vejez no cumple función hematopoyética y la médula femoral carece de función hematopoyética, y ésta se hace en cráneo y huesos ilíacos

de denominar defecto hematopoyético latente asociado a la edad (DHLAE del inglés latent age dependent hematopoietic failure o LADHF) ¹¹.

Aunque el DHLAE impacta en la regeneración hematopoyética, lo que se ha observado durante muchos trabajos experimentales es que el defecto se trata de una reducción paradójica en la cantidad absoluta de progenitoras hematopoyéticas. Esto va acompañado de un fracaso en la síntesis de factores de crecimiento hematopoyético (con un número cada vez menor de colonias que responden a los efectos de las citoquinas hematopoyéticas), los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos y otros como consecuencia de una mayor cantidad absoluta circulante de factores humorales propios de la vejez como el caso de la interleucina-6, propia de la condición denominada inflammaging que de una

u otra forma repercute sobre el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas durante la vejez ¹² (figura 17.3).

LA ERITROPOYETINA (EPO) EN EL ANCIANO

Los niveles de eritropoyetina tienden a aumentar significativamente con la edad, en las personas mayores dichos aumentos son mucho mayores en los pacientes que sufren enfermedades crónicas, como hipertensión o diabetes. Sin embargo, los niveles séricos de EPO en el anciano que son anémicos se encuentran inapropiadamente bajos, esta premisa se basa en una comparación de los niveles séricos de EPO entre las personas mayores con anemia crónica y de los adultos más jóvenes anémicos o adultos mayores con deficiencia de hierro. Aunque la prevalencia de anemia en ancianos es mayor sobre todo en las mujeres de edad avanzada, esto no parece deber-

Figura 17.3. Alcance del efecto de la IL-6 en los diferentes órganos y sistemas.



La interleucina-6 repercute de una u otra forma sobre el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas durante la vejez. Algo propio de la condición denominada *inflammaging*.

se a diferencias en el suero de los niveles de EPO.

Las alteraciones en los niveles de citoquinas asociadas con el envejecimiento específicamente el aumento de las concentraciones séricas de IL-6 pueden contribuir a la apoptosis y aumento de los niveles séricos de eritropoyetina que se ven en la vejez ¹⁶⁻¹⁸.

OTROS CAMBIOS

A pesar de lo expuesto anteriormente, en los últimos años ha sido motivo de controversia si el sistema hematopoyético sufre importantes cambios funcionales asociados con la edad. El concepto ya se acepta tal y cual se ha expresado previamente y esto implica que la función hematopoyética se convierte pro-

gresivamente en un proceso menos eficiente bajo condiciones de estrés ¹⁹.

La opinión actual es que las modificaciones relacionadas con la edad de la función de la médula ósea son muy sutiles y muy probablemente irrelevantes bajo condiciones basales para la función hematopoyética. Estos cambios, sin embargo, pueden convertirse, como ya se dijo, en condiciones clínicamente evidentes en situaciones de estrés hematopoyético tales como la administración de ciclos repetidos de quimioterapia y radioterapia ¹⁵.

Los mecanismos subyacentes a la decadencia dependiente de la edad en la reserva hematopoyética no está clara y diferentes hipótesis han sido propuestas para explicar la reducción de capacidad de la recuperación de la ten-

sión ha
enveje

Co
una r
de tej
gran n
activid
miento
fancia
va por
de mé
princip

A
hemat
tura e
del fe
70 añ
tica d
iliacas
que n
adulto
condic
tado b

Ple

Figura

sión hematológica que se asocia con el envejecimiento¹².

Con el envejecimiento se observa una reducción progresiva de la masa de tejido hematopoyético. De hecho, la gran mayoría de zonas óseas presentan actividad hematopoyética en el nacimiento, pero empezando desde la infancia ocurre una sustitución progresiva por componentes grasos de las áreas de médula activa en los huesos largos principalmente, (figura 17.4).

A principios de la edad adulta, la hematopoyesis se limita a la estructura central y los extremos proximal del fémur y el húmero. A la edad de 70 años, la celularidad hematopoyética de la médula ósea de las crestas ilíacas se reduce a cerca de 30% de lo que normalmente se encuentra en los adultos jóvenes, sin embargo, en las condiciones de la hematopoyesis en estado basal los recuentos de sangre pe-

riférica no aparecen significativamente disminuidos con la edad en la mayoría de la población tal y como se explicó en un apartado previo. En este sentido, es interesante señalar el hecho de que la hemopoyesis extramedular idiopática es extremadamente rara en las personas de edad avanzada. En las personas sanas sin reducciones celulares en sangre periférica (citopenias) existe una correlación significativa entre la edad y la presencia de una médula ósea con características diseritropoyéticas y disgranulopoyéticas, junto con una correlación negativa entre edad y número total de células de la médula ósea cuando se hace una cuenta absoluta de masa celular. Por otro lado, el riesgo de síndromes mielodisplásicos primarios aumenta en las personas mayores, y los datos concluyentes indican que la Leucemia Mielocítica Aguda en el anciano se origina en líneas hematopoyéticas biológicas y fenotípicamente diferentes

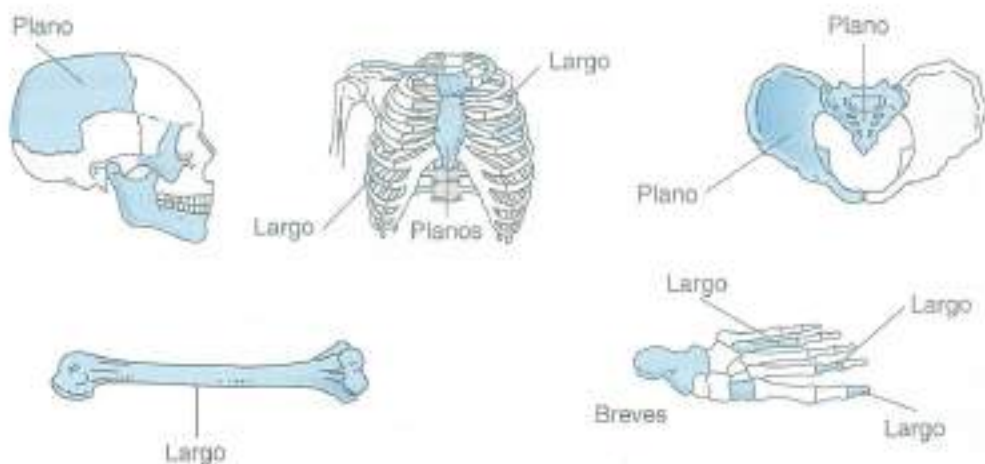


Figura 17.4. Zonas anatómicas responsables de la hematopoyesis fisiológica.

de los que participan en las transformaciones leucémicas que ocurren en los más jóvenes¹.

Estos hallazgos sugieren que el envejecimiento se asocia con cambios en la dinámica de la célula madre hematopoyética y los compartimentos de otros progenitores celulares que, aunque funcionalmente irrelevantes en individuos sanos, pueden influir en la respuesta ósea durante eventos patológicos, como la transformación leucémica, y el estrés relacionado con agresión generada por quimio y radioterapia¹².

Se ha estimado que las capacidades de auto-renovación y proliferación de las células madre hematopoyéticas exceden los límites necesarios para garantizar una adecuada función hematopoyética a lo largo de la vida media de las diferentes especies, actualmente sin embargo, sigue siendo motivo de controversia si las células madre mantienen este comportamiento con la mayoría de edad. El modelo de envejecimiento llamado 'senescencia replicativa' sugiere que las células madre hematopoyéticas son capaces de un número finito de divisiones celulares que con el tiempo conduce a un agotamiento de la replicación. Un marcador de tal fenómeno está representado por la pérdida progresiva de la longitud de los telómeros durante la división celular. En este sentido, se ha demostrado que el envejecimiento se asocia con la pérdida de ADN telomérico en las células madre hematopoyéticas humanas. Estos hallazgos sugieren que el potencial proliferativo de las células madre hematopoyéticas es realmente limitado y disminuye con la edad. Se

ha encontrado que el acortamiento de los telómeros ocurre en extensiones similares en las células con marcador CD34+, neutrófilos y linfocitos T. La tasa de acortamiento de los telómeros es muy alto en el primer año de vida. Este fenómeno podría representar una consecuencia de la proliferación masiva de los tejidos hematopoyéticos durante el primer período posterior al parto. En los años siguientes, el acortamiento de los telómeros se produce a un ritmo más gradual y continuo (aproximadamente 20 pares de bases por año), lo que refleja el estado de la hematopoyesis en estado basal que se caracteriza por una menor actividad proliferativa. Se ha encontrado una asociación entre la expresión de CD28, el envejecimiento y la longitud de los telómeros en las células-T CD28+ con funciones de señalización y que han sido recientemente implicadas en la inducción de la enzima telomerasa. En este contexto, hay un aumento gradual de los T-CD28+ con el envejecimiento, y la longitud de los telómeros de las células CD28+ es significativamente mayor en comparación con CD28-⁸⁻¹².

En consecuencia, los estudios en modelos de ratón indican que la capacidad replicativa de las células madre hematopoyéticas disminuye progresivamente, lo que sugiere que estas células pueden agotarse con la edad¹.

En base a esta evidencia, parece que el envejecimiento de las células madre puede ser, por lo menos en parte, responsable de la mala tolerancia a la quimio y radioterapia en mayores de edad⁵.

En las mujeres hay un fenómeno adi-

ción
con e
ción
prod
50%
ción
res d
mosc
la co
del c
que t
regu
ción
mad
estud
núm
cades
célul
en a
hipot
los t
ción
de s
relac
lulas
emb
dre,
ción
era i
telón

EL A

Los
en e
tam
nucl
para
perv
poyé
cond
se h
signo

cional que caracteriza la hematopoyesis con el envejecimiento. Como la inactivación del cromosoma X (X-inactivación) se produce al azar, aproximadamente el 50% de las células de la sangre de recién nacidas y hasta las mujeres menores de 40 años expresan genes del cromosoma X materno y el 50% expulsan la codificación paterna para los genes del cromosoma X. Estos datos sugieren que un gen del cromosoma X (o genes) regula la reproducción, la diferenciación y/o la supervivencia de las células madre hematopoyéticas. Sin embargo, estudios en ratones sugieren que un número de loci podrían estar implicados en la regulación del número de células madre hematopoyéticas, tanto en animales jóvenes y de edad. Se ha hipotetizado que el acortamiento de los telómeros podría influir en la "elección" de la línea celular en el proceso de sesgo, ya que está directamente relacionado a la renovación de las células y su capacidad proliferativa. Sin embargo, la utilización de células madre, según lo medido por la inactivación del cromosoma X se encontró que era independiente de la longitud de los telómeros¹⁰⁻¹².

EL AMBIENTE HEMATOPOYÉTICO

Los cambios relacionados con la edad en el microambiente hematopoyético también podría determinar una disminución de la capacidad de este tejido para apoyar la proliferación y la supervivencia de células madre hematopoyéticas y las células progenitoras en condiciones de estrés. En este sentido, se ha demostrado que una reducción significativa de la capacidad replicati-

va con la edad se produce en las células del estroma medular. También se ha demostrado que la reducción en el número de unidades formadoras de colonias-fibroblastos (CFU-F) se asocia con una reducción en los niveles de factor de crecimiento transformante TGF que es producido por fibroblastos. Curiosamente, la CFU-F de individuos de edad tienen un mayor número de receptores de TGF, y son más sensibles al efecto del TGF en comparación con UFC-F individuos jóvenes⁹⁻¹⁰.

A pesar de que estos resultados generales sugieren que la hematopoyesis en las personas mayores es menos eficiente en comparación con individuos jóvenes, la evidencia experimental actualmente disponible no es concluyente. Aplicación de técnicas innovadoras tales como perfiles de microensayo de células madre y progenitoras de personas jóvenes y de edad pueden contribuir a una mejor definición de cómo el envejecimiento puede alterar las funciones de la médula ósea en humanos¹².

ASPECTOS FUNCIONALES Y ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA HEMATOLÓGICO

La anemia es un signo de enfermedad subyacente y no una consecuencia del envejecimiento normal, por lo tanto en ancianos, las causas de anemia deben ser estudiadas y tratadas. A medida que las personas envejecen, el tamaño y la viscosidad de la membrana de los glóbulos rojos tienden a aumentar, mientras que la vida media del eritrocito se acorta¹³.

Sin embargo, la edad no afecta el número de glóbulos rojos o los niveles de hemoglobina. En ancianos, se producen alteraciones cuantitativas y cualitativas en la hematopoyesis: reducción en la concentración de células madre, en la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos y en la sensibilidad a la eritropoyetina (EPO) como se mencionó anteriormente ¹⁰.

La producción de EPO se disminuye asociada a la reducción de la función renal asociada a la edad. Asimismo, en ancianos se ha demostrado un incremento en la concentración de citoquinas inflamatorias en sangre, aún en aquellos que no presentan evidencias de enfermedades crónicas. Estas citoquinas estarían asociadas a una reducción en la producción de EPO o a una menor sensibilidad a la misma ¹⁴.

Las causas de anemia son múltiples: las deficiencias nutricionales son responsables de un tercio de los casos, otro tercio sería debido a enfermedades crónicas y el tercio restante suele ser anemia en la que no se encuentra una causa subyacente definida ¹⁴.

En ancianos, las causas de un menor diagnóstico de anemia suelen ser su desarrollo lento, lo que favorece que se desarrollen mecanismos de adaptación que la mantienen asintomático u oligosintomática y a que los ancianos suelen realizar menos actividad física, lo que favorece que no se manifiesten los síntomas y el tabú relacionado con la llamada anemia de la vejez, lo cual ya se aclaró, no existe ¹⁴.

El impacto de la anemia sobre la funcionalidad y morbilidad en pacien-

tes ancianos ha sido ampliamente estudiado. En los pacientes con anemia, se activan mecanismos compensatorios cardiovasculares que favorecen la aparición o descompensación de insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria. Se ha demostrado que la taquicardia secundaria a la anemia crónica o aguda, es un factor de riesgo para mortalidad en mujeres ancianas ¹⁴.

Un estudio hecho en 328 ancianos de la comunidad (edad media 76,8 años) encontró que los niveles de hemoglobina por debajo de 15 g/dL se relacionaban con menor calidad de vida, aun sin presencia de anemia. Además se encontró que la anemia, independiente de enfermedad crónica, era factor de riesgo para depresión y discapacidad ¹⁵.

El estudio InCHIANTI hecho en cerca de 1000 ancianos en Italia encontró que las personas con anemia tenían mayor discapacidad y menor capacidad funcional que los individuos no anémicos. Además los ancianos anémicos tenían menor fuerza extensora de rodilla y menor fuerza de agarre que aquellos con niveles normales de Hb. ¹⁶.

Los signos y síntomas de la anemia en ancianos suelen ser poco específicos. Puede presentarse con descompensación de enfermedades cardiovasculares, síncope, astenia, AIT, empeoramiento de los síntomas de enfermedades neurológicas. En ancianos, aumenta el riesgo de caídas, reduce la funcionalidad y se han demostrado asociación de la anemia con aumento de morbilidad, tiempo de internación, tasa de infecciones, delirium y tasa de mortalidad.

rie
dr
po
de

ev
pe
sol
mc
do
su
a l
en
ge

B

1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.

La anemia también incrementa el riesgo de potenciales interacciones de drogas, debido a que los tejidos en hipoxia serían más susceptibles al efecto de algunas drogas ¹³.

En ancianos, los algoritmos para la evaluación de la anemia son menos específicos que en pacientes más jóvenes, sobre todo aquellos que se basan en la morfología eritrocitaria. Esto es debido a que en este grupo de pacientes, suele haber varias causas subyacentes a la anemia y una gran superposición entre la forma del glóbulo rojo y el origen de la anemia ^{13, 14}.

El déficit de vitamina B12 es la causa del 5-10% de la anemia en ancianos. Sin embargo, puede haber déficit de B12 en ausencia de anemia. La causa más frecuente de esta carencia, es la malabsorción de la vitamina B12 secundaria a una falla en la separación de la vitamina que se encuentra unida a las proteínas de los alimentos. En estos casos, los pacientes mantienen la capacidad de absorber la vitamina B12 libre ¹⁴.

El déficit de ácido fólico suele verse en pacientes con ingesta inadecuada o en aquellos con alto requerimiento, como en psoriasis, hemólisis, diálisis o alcoholismo.

Bibliografía

1. Globerson, A. Thymocytopoiesis in aging: the bone marrow-thymus axis. *Arch. Gerontol Geriat.* 1997; 24: 41-155.
2. Globerson, A. Hematopoietic stem cells and aging. *Exp. Gerontol.* 1999; 34: 137-1463
3. Globerson, A. Hematopoietic stem cell aging. In "A Research Agenda on Aging for the 21st Century," Wiley, Chichester Novartis Found. Symp. 2001; 235: 85-100.
4. Van Zant, G., Manning, E.L., and Geiger, H. Hematopoietic stem cells and aging. In "Advances Cell Aging Gerontology — Stem Cells: A Cellular Fountain of Youth," (M.P. Mattson et al., eds.) 2002; Vol. 9, pp. 19-42. Elsevier, New York.
5. Allsopp, R.C., and Weissman, I.L. Replicative senescence of hematopoietic stem cells during serial transplantation: does telomere shortening play a role? *Oncogene* 2002; 21:3270-3273.
6. Harrison, D.E., Astle, C.M., and Delaittre, J.A. Loss of proliferative capacity in immuno hematopoietic stem cells caused by serial transplantation rather than aging. *J. Exp. Med.* 1978; 147:1526-1531.
7. Chandross, K.J., and Mezey, E. Plasticity of adult bone marrow stem cells. In "Advances Cell Aging Gerontology — Stem Cells: A Cellular Fountain of Youth," (M.P. Mattson et al., eds.) 2002; Vol. 9, pp. 73-95. Elsevier, New York.
8. Malaguarna, M., Di Fazio, I., Vinci, E., Bentivegna, P., Mangione, G., and Romano, M. Hematologic pattern in healthy elderly subjects. *Panminerva Med.* 1999; 41: 227-231.

9. Cossarizza, A., Bonafe, M., and Franceschi, C. Hemopoiesis in healthy old people and centenarians: well-maintained responsiveness of CD34+ cells to hemopoietic growth and remodeling of cytokine network. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55(2), B61-B66.
10. Globerson, A. Commentary on Hematopoiesis in healthy old people and centenarians: well-maintained responsiveness of CD34+ cells to hemopoietic growth factors and remodeling of cytokine network. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000; 55(2), B69-B70.
11. Rothstein, G. Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51(3 Suppl.), S22-S26.
12. Chatta, G.S., and Dale, D.C. Aging and hematopoiesis: implication for treatment with hematopoietic growth factors. *Drugs Aging* 1999; 9: 37-47.
13. Morrison, S.J., Wandycz, A.M., Akashi, K., Globerson, A., and Weissman, I.L. The aging of hematopoietic stem cells. *Nature Med.* 1996; 2: 1011-1016.
14. T.S. Dharmarajan, Pais W, Norkus E. Does anemia matter? Anemia, morbidity, and mortality in older adults: Need for greater recognition. *Geriatrics* 2005; 60: 22-29.
15. Diminished Quality of Life and Physical Function in Community-Dwelling Elderly With Anemia. Thein M, Ershler WB, Artz AS, Tecson J et al. *Medicine.* 2009; 88: 107 - 114.
16. Penninx B, Pahor M, Cesari, M, Corsi A et al. Anemia Is Associated with Disability and Decreased Physical Performance and Muscle Strength in the Elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 719-724.

Nor

Dura
una
va de
sisteFigura
muestr
los cual
en las f
terona;

Nora Magdalena Torres Carrillo

INTRODUCCIÓN

Durante el envejecimiento se presenta una disminución funcional progresiva de una gran variedad de órganos y sistemas¹, dando lugar a alteraciones

en el sistema inmunológico que afectan tanto su funcionamiento como su desarrollo (figura 18.1)¹. Estas alteraciones pueden ocurrir a distintos ni-



Figura 18.1. Alteraciones que afectan el estado inmunológico del ser humano que envejece. Se muestran algunos cambios que se han reportado en los seres humanos con el envejecimiento, los cuales tienen un impacto sobre el estado inmunológico y dan como resultado una deficiencia en las funciones del sistema inmune. GH, Hormona del crecimiento; DHEA, Dehidroepiandrosterona; IGF-1, Factor de crecimiento tipo insulina-1 (Adaptado de Referencia 1).

veles o en diferentes momentos, desde la linfopoyesis hasta la respuesta final del sistema inmune frente a una enfermedad determinada (figura 18.2) ². El deterioro de las funciones del sistema inmunológico que ocurre durante el envejecimiento, se ha denominado "inmunosenescencia" ³, una disminución progresiva de la respuesta inmune que afecta a todos los componentes del sistema inmunológico ⁴ (figura 18.3) ⁵, lo que contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad de los adultos mayores, ya que favorece una mayor incidencia y reactivación de enfermedades infecciosas, así como el desarrollo de patologías autoinmunes y cáncer ^{1,6}.

EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE LA INMUNIDAD INNATA

Como primera línea de defensa, las células y moléculas (citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos) de la inmunidad innata son los centinelas del cuerpo, haciendo guardia frente al ataque de los microbios y sentando las bases para una adecuada respuesta contra el patógeno invasor, y dado que vivimos en un mundo microbiano, continuamente expuestos a los microorganismos, la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobianos de la inmunidad innata, tiene una crucial importancia para el bienestar de los individuos ¹. Sin embargo, al igual que el sistema inmune adaptativo, se ha demostrado que el envejecimiento también tiene un impacto sobre la respuesta inmune innata, ya que muchas de sus funciones, principalmente fagocitosis y citotoxicidad mediada por células, sufren cambios importantes con la edad, contribuyendo así al deterioro general

del sistema inmune ⁶ (figura 18.4) ⁷. A continuación se describen los principales cambios del envejecimiento en las células de este tipo de inmunidad como son las células fagocíticas, las células asesinas naturales o natural killers (NK) y las células dendríticas (DC).

Células fagocíticas

Las células fagocíticas participan en las primeras fases de defensa contra microorganismos infecciosos, a través de una serie de mecanismos funcionales que constituyen el denominado "proceso fagocítico" ⁸ por lo que son las primeras células que producen sustancias bacteriostáticas y bactericidas, al mismo tiempo que favorecen el inicio de la respuesta inmune adaptativa ⁹. Normalmente, los fagocitos migran rápidamente hacia el sitio de infección, a través de un gradiente quimiotáctico compuesto por moléculas tales como productos bacterianos, citocinas y complemento. Una vez en este sitio, se adhieren al endotelio vascular a través de moléculas de adhesión y se extravasan mediante un mecanismo conocido como "diapédesis" ^{8,9}. Finalmente, tras llegar al foco infeccioso, realizan la ingestión o fagocitosis del material extraño, un paso previo a su digestión y destrucción, la cual involucra toda una serie de mecanismos entre los que destacan la producción de radicales libres de oxígeno, principalmente el anión superóxido, un precursor de diversos oxidantes con acción microbicida ⁸.

Por lo tanto, al constituir el primer mecanismo de defensa frente a las infecciones, resulta de fundamental importancia la preservación de la migración quimiotáctica, adhesión celular y

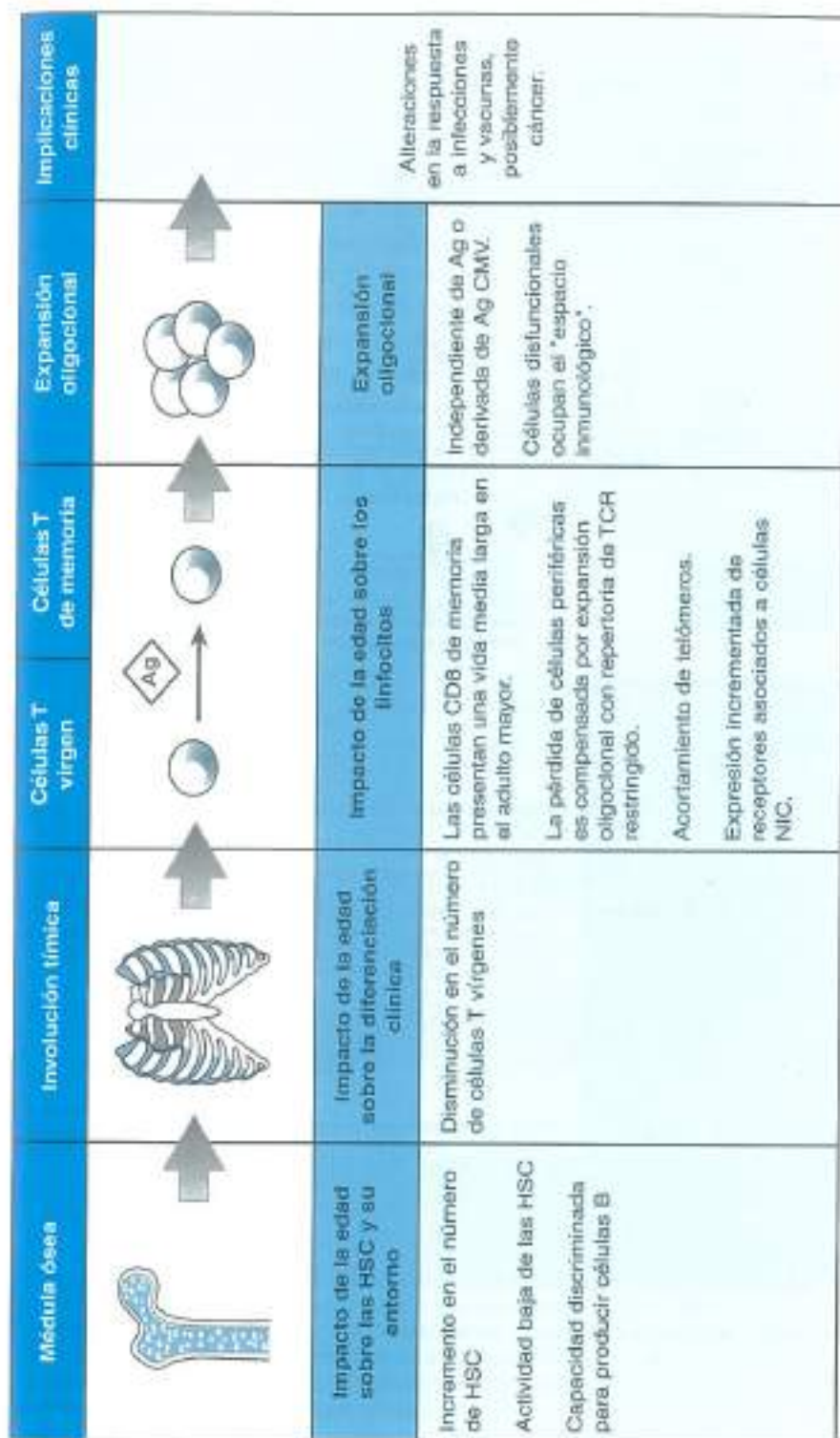


Figura 18.2. Trayectoria del envejecimiento humano. Todos los componentes del sistema inmunológico se encuentran afectados por la edad. Ag, Antígeno; CMV, Citomegalovirus; HSC, Células madre hematopoyéticas; NK, Células matre hematopoyéticas; TCR, Receptor de células T (adaptado de Referencia 2).

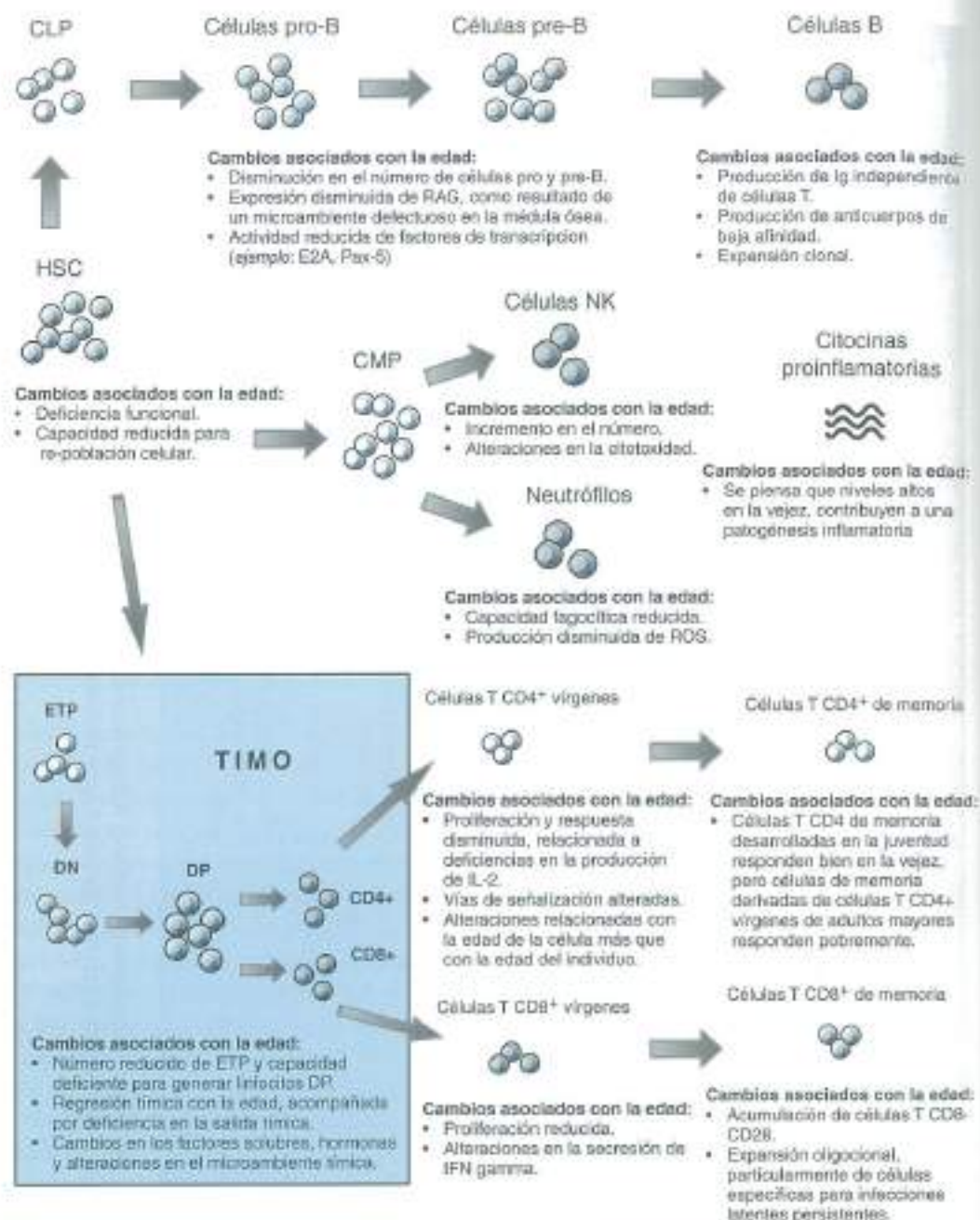


Figura 18.3. Efecto de la edad en los diferentes componentes del sistema inmune innato y adaptativo. Las células madre de la médula ósea dan lugar a los progenitores hematopoyéticos bajo las señales de los diferentes microambientes. Se destacan algunas de las alteraciones asociadas con la edad en las diferentes etapas del desarrollo hematopoyético. CLP, Precursor linfóide común; CMP, Progenitor linfóide común; DN, Doble-negativo; DP, Doble-positivo; ETP, Precursor tímico inicial; HSC, Célula madre hematopoyética; NK, Células natural killer; RAG, Gen de activación recombinante; ROS, Especies de oxígeno reactivo. (Adaptado de Referencia 5).

capa
meta
func
mies
tes
inerv
gocit
asi
dad
cont
infe
dem
pro
men

Figura
den
mac
de
P13K

capacidad fagocítica de estas células, mecanismos críticos para su adecuado funcionamiento⁸. Sin embargo, estos mecanismos sufren cambios importantes con la edad^{8,9}, encontrándose un incremento en la adhesión de los fagocitos al endotelio y otros sustratos⁸, así como una disminución de su capacidad quimiotáctica^{10,11}, hecho que parece contribuir al incremento en el riesgo de infecciones en adultos mayores. Se ha demostrado que la alteración de estos procesos es consecuencia de un incremento en la expresión de moléculas de

adhesión asociado con la edad⁸, así como de alteraciones en la fluidez de las membranas celulares¹², relacionadas con un incremento en los niveles de estrés oxidativo¹³, también asociado con el envejecimiento. Así mismo, con la edad se produce un deterioro de la capacidad fagocítica, así como de la capacidad microbicida^{10,14}, lo que también puede contribuir al desarrollo de procesos infecciosos. Por otra parte, no sólo estos mecanismos se deterioran con el envejecimiento, sino que además se ha demostrado que el deterioro de la fagocitosis en macrófagos

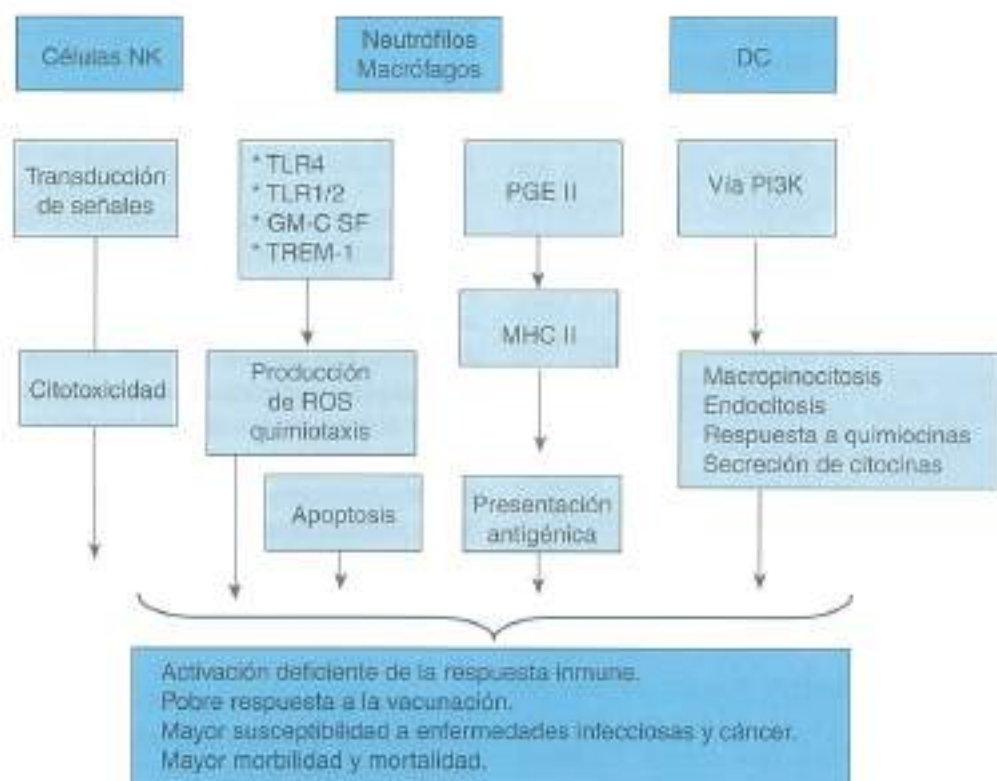


Figura 18.4. Alteraciones en la función de la inmunidad innata asociadas con la edad. DC, Células dendríticas; TLR, Receptores tipo Toll; GM-CSF, Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; TREM-1, Receptor de activación expresado en células mieloides 1; ROS, Especies de oxígeno reactivo; PGE2, Prostaglandina E2; MHC, Complejo principal de histocompatibilidad; PI3K, Fosfoinositol 3 cinasa (Adaptado de Reference 7)

murinos se acompaña de una disminución en la esperanza de vida de estos animales ^{8, 11}. Sin embargo, el deterioro de estos mecanismos como consecuencia de la edad no se ha observado en centenarios sanos, mientras que animales de experimentación que mantienen estables estos parámetros presentan una mayor supervivencia. De ahí que su utilidad como biomarcadores de envejecimiento y probables predictores de longevidad parece tener importancia ⁸.

Células NK y NKT

Las células NK, como mediadores de la defensa innata contra células infectadas por virus y células tumorales, juegan un papel importante en la vigilancia inmunológica ^{1, 7}. Además de su capacidad citotóxica, las células NK también son responsables de regular la respuesta inmune, ya que producen citocinas y quimiocinas que participan directamente en la eliminación de patógenos, o bien, en la activación de otros componentes celulares del sistema inmunológico ⁸. En función de la expresión de CD56 de membrana, las células NK de sangre periférica se dividen en dos subgrupos principales: células NK CD56^{bright} (10%), las cuales son altamente proliferativas, producen una gran variedad de citocinas y quimiocinas y muestran una actividad citotóxica relativamente mínima; mientras que las células NK CD56^{dim} (90%) son altamente citotóxicas y muestran una menor proliferación y producción de citocinas ⁷.

Aunque el número de células NK parece aumentar claramente al envejecer, existen reportes en los que no se aprecia una importante alteración de

su actividad citotóxica en adultos mayores sanos. Sin embargo, hay algunos trabajos que demuestran la existencia de una actividad citotóxica disminuida en individuos de edad avanzada. De hecho, existen investigaciones que ponen de manifiesto una clara asociación entre un descenso en esta función en adultos mayores y el aumento en la incidencia de enfermedades infecciosas tanto en humanos como en ratones ⁸. Así mismo, estudios recientes apoyan la hipótesis de que una baja actividad citotóxica se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad en adultos mayores, debido a infecciones, aterosclerosis y una pobre respuesta a la vacuna contra la influenza, mientras que una alta actividad citotóxica de células NK se asocia con un envejecimiento saludable y longevidad ⁷.

Por otra parte, aun cuando el número de estas células aumenta claramente con la edad, se ha reportado que adultos mayores (con edades superiores a los 85 años) con números bajos de células NK tienen un riesgo de mortalidad tres veces mayor en los siguientes dos años de seguimiento que aquellos que presentan números altos de estas células y un mayor riesgo de presentar aterosclerosis. Así mismo, hay evidencia adicional que apoya su importancia en el envejecimiento saludable por estudios en centenarios sanos, considerados como el mejor modelo de envejecimiento satisfactorio, ya que han logrado escapar de las principales enfermedades asociadas con la edad y en general, muestran una actividad citotóxica de células NK muy bien conservada ⁸. Además, previamente se ha reportado que la secreción de interferón gamma (IFN- γ) en respues-

ta:
qu
en
lo,
ser
da,
sec
cél
en
la
va
de
ms
y l
en
mc
py

sor
tar
les
NK
cor
pu
na
res
pri
las
tor
est
de
lid
ca
no
de
un
tós
cu
lle
cor
en
go
cél

ta a la interleucina-2 (IL-2) y diversas quimiocinas se encuentra disminuida en las células NK de adultos mayores, lo que explica la respuesta tipo Th2 observada en individuos de edad avanzada, por lo que cualquier alteración en la secreción de citocinas por parte de estas células durante el envejecimiento puede en última instancia impactar y modular la regulación de la inmunidad adaptativa¹. Por tanto, una adecuada actividad de estas células puede ser un buen biomarcador de envejecimiento saludable y longevidad, mientras que un deterioro en su función podría predecir una mayor morbilidad y mortalidad asociada a la presencia de infecciones².

Las células T *natural killer* (NKT), son un subgrupo de células que presentan propiedades fenotípicas y funcionales tanto de células T como de células NK³ y que se han visto implicadas como contribuidores importantes en la respuesta post-daño, eliminación microbiana, enfermedades autoinmunes y otras respuestas inmunológicas⁴. Las células principalmente estudiadas son las células NKT clásicas que expresan un receptor de células T alfa-beta (TCR $\alpha\beta$) y que están restringidas a las moléculas CD1d del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Estas células son citotóxicas y tienen un importante papel inmunorregulador a través de la producción de citocinas, principalmente IFN- γ , con un papel relevante en la respuesta citotóxica antitumor e interleucina 4 (IL-4), cuya alteración en su producción puede llevar al desarrollo de diversas patologías como ocurre en la inflamación crónica y enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en individuos de edad avanzada, las células NKT clásicas muestran una baja

citotoxicidad y una alteración en la producción de IFN- γ . Además de esta baja citotoxicidad, debida quizás a una disminución en el número de gránulos de perforinas, la alteración en la producción de IFN- γ conlleva también a una ineficiente citotoxicidad mediada por células NK. Por lo que una alteración en la función de las células NKT, como ocurre en el envejecimiento, provoca una cascada de respuestas inmunes deficientes tanto innatas como adaptativas, con la subsecuente aparición de enfermedades relacionadas con la edad. Mientras que en individuos centenarios se ha observado un número normal de células NKT clásicas, así como una eficiente citotoxicidad y producción de IFN- γ ¹³.

Por otra parte, el subgrupo de células NKT no clásicas que expresan un receptor de células T gamma-delta (TCR $\gamma\delta$) y que no están restringidas a las moléculas CD1d, también son citotóxicas y producen IFN- γ , por lo que aun cuando su número es bajo (2-4% del total de las células NKT), desempeñan un papel importante en la defensa del organismo. En relación a estas células, se ha observado que su número y función disminuyen con el envejecimiento; sin embargo, estos parámetros están preservados en individuos centenarios¹⁶, por lo que, si bien se ha demostrado que las células NKT desempeñan un papel importante en la respuesta inmune y que el envejecimiento parece afectar su número y función, se requiere de más investigaciones tanto en animales de experimentación como en humanos para poder comprender plenamente el impacto del envejecimiento sobre la biología de las células NKT y entender

mejor los mecanismos por los cuales estas células podrían contribuir a la inmunosenescencia¹⁶.

Células dendríticas

Las células dendríticas (DC) son las principales células presentadoras de antígeno (APC)^{7,17}, responsables de iniciar una respuesta inmune adaptativa frente a nuevos patógenos^{7,18}. En los seres humanos, las DC son heterogéneas y se clasifican en dos categorías principales:

- Aquellas que están presentes en sangre periférica, como DC mieloides (MDCs) y DC plasmacitoides (PDCs).
- Las que se encuentran en tejidos y órganos, tales como células de Langerhans (LC) en la piel, DC intersticiales en tejido y DC interdigitantes presentes en el timo y otros órganos linfoides¹⁷.

Todas ellas, capturan antígenos, los procesan y los presentan a las células T vírgenes, migrando después hacia los nódulos linfáticos^{1,18}.

Aunque aún se desconoce cómo las DC se afectan con la edad¹⁸, se ha demostrado que estas células conservan su función de presentar antígenos durante el envejecimiento saludable, mientras que las DC de adultos mayores frágiles presentan cambios en sus moléculas co-estimuladoras. Así mismo, se ha reportado que el envejecimiento se asocia con una disminución en el número de DC derivadas de precursores mieloides, las cuales además muestran un fenotipo más maduro y un deterioro en su capacidad para producir IL-2⁷. Otras funciones de las DC, tales como micro-

pinocitosis, fagocitosis y migración se encuentran disminuidas en individuos de edad avanzada¹, lo cual sugiere que algunas alteraciones inmunológicas asociadas con la edad pueden provenir del deterioro funcional de estas células⁷.

EFFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa está conformada por dos tipos de respuesta: inmunidad humoral e inmunidad celular, las cuales están mediadas por diferentes componentes del sistema inmune y cuya función es eliminar distintos tipos de microorganismos. La inmunidad humoral está mediada por los linfocitos B y sus productos de secreción (anticuerpos) y actúa como el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas. A su vez, la inmunidad celular está mediada por los linfocitos T y sus productos (citocinas) y resulta esencial en la defensa frente a microorganismos intracelulares, favoreciendo la destrucción de los microorganismos que residen en los fagocitos o células infectadas, con el fin de eliminar los reservorios de la infección¹⁹. Dado el importante papel que los linfocitos tienen en la respuesta inmune, la mayor parte de los estudios sobre la inmunosenescencia, tanto en humanos como en animales de experimentación, se han centrado en el análisis del efecto del envejecimiento sobre la inmunidad adaptativa mediada por estas células^{6,8,20} (figura 18.5)⁴.

Linfocitos T

Como mediadores de la inmunidad adaptativa, las células T son tanto re-

Fig

Inv

Sal
oél
T líFig
grar
(TC
por
mar
en l
T ví
las
buy
citor
cél
pez
a la
inm
pató
ranc

Figura 18.5. Alteraciones en la respuesta inmune adaptativa asociadas con la edad.

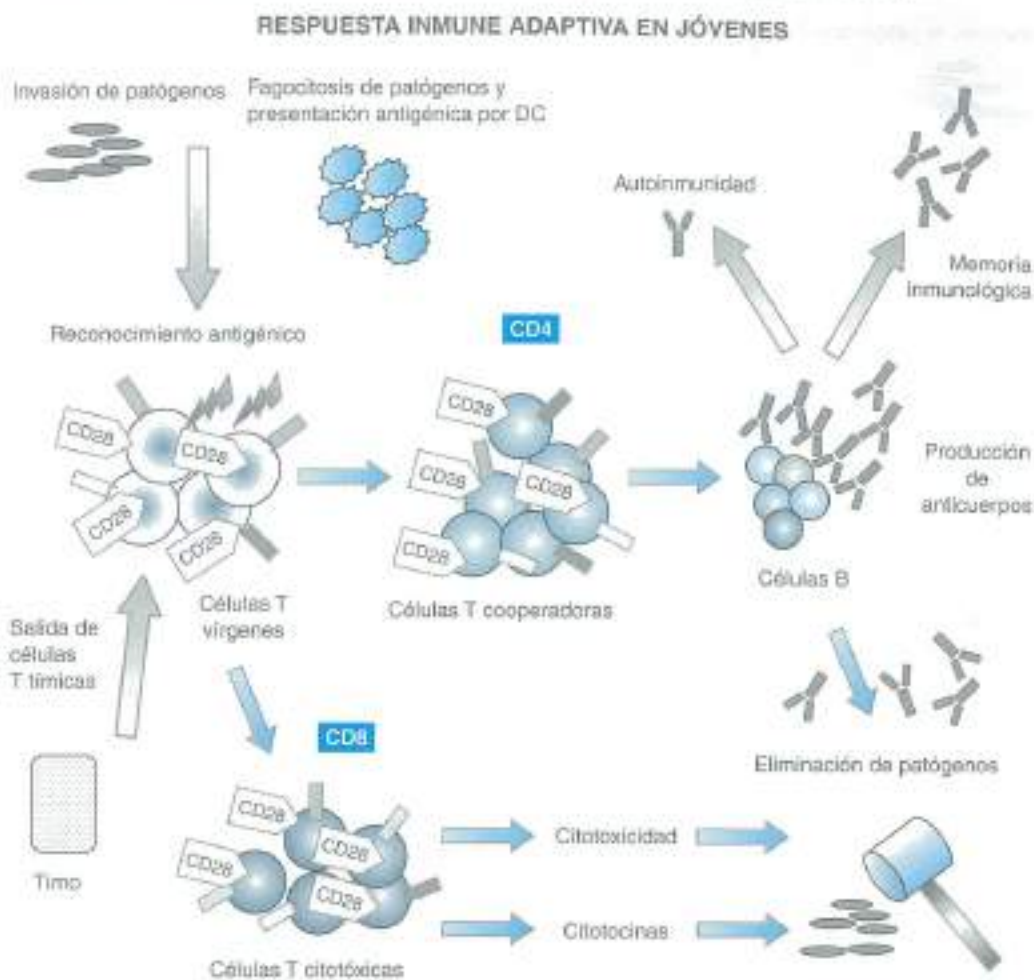


Figura 18.5.A. En individuos jóvenes, un timo grande y completamente funcional produce un gran número de células T CD28+ vírgenes con un espectro diverso de receptores de células T (TCRs). Cuando un patógeno invade el organismo, éste usualmente es fagocitado y procesado por las células dendríticas (DC), cuya función de células presentadoras de antígeno (APC) se manifiesta al presentar moléculas antigénicas de patógenos procesados a las células T vírgenes en los ganglios linfáticos. Este reconocimiento de antígenos genera la activación de las células T vírgenes y su diferenciación hacia células T CD4+ cooperadoras o células T CD8+ citotóxicas, las cuales muestran un espectro diverso de especificidad. Las células T CD8+ citotóxicas contribuyen a la eliminación del patógeno, ya sea directamente por citotoxicidad o por la producción de citocinas específicas, mientras que las células T CD4+ cooperadoras proporcionan apoyo a las células B para la producción de anticuerpos. En los jóvenes, un grupo diverso de células B es capaz de producir anticuerpos con un amplio rango de especificidad que contribuyen directamente a la eliminación eficiente del patógeno y permanecen en la circulación para asegurar la memoria inmunológica para invasiones posteriores por el mismo patógeno. Sin embargo, en condiciones patológicas, los anticuerpos pueden tener una reacción cruzada con el propio organismo, generando reacciones autoinmunes.

RESPUESTA INMUNE ADAPTIVA EN ADULTOS MAYORES

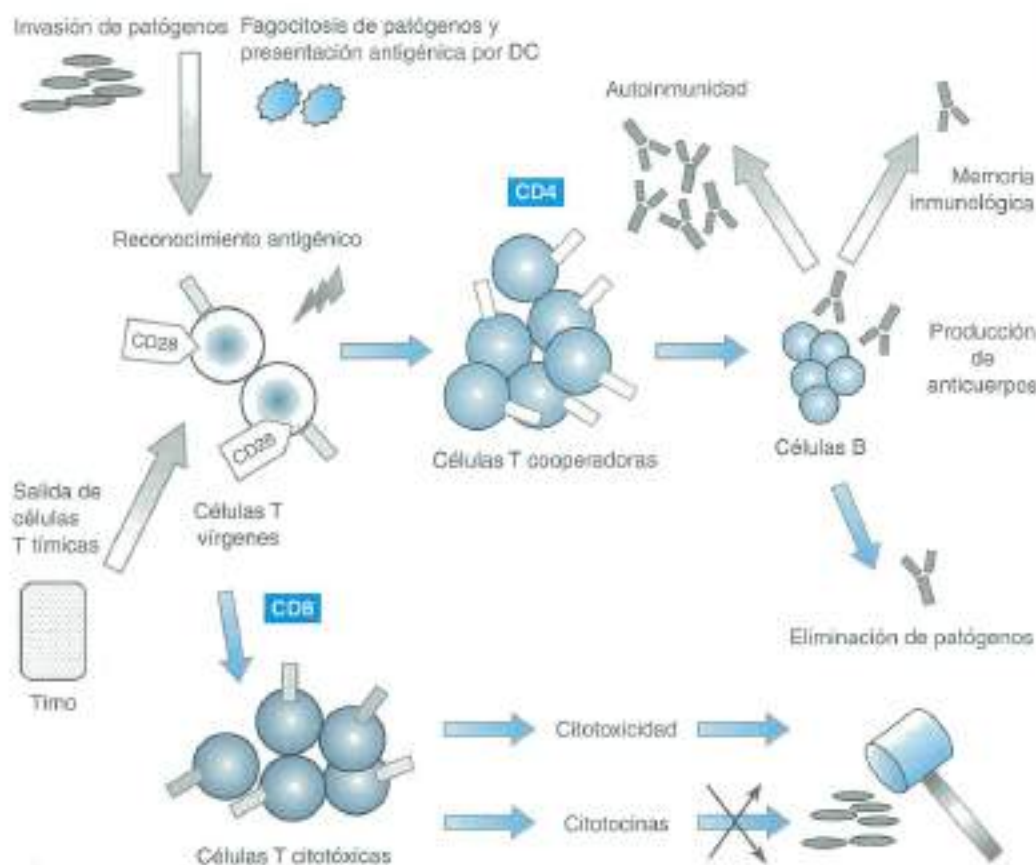


Figura 18.5. B La inmunosenescencia progresiva conlleva a la involución tímica y, por lo tanto, a una disminución dramática en el número de células T vírgenes en el adulto mayor. Estas células no sólo están disminuidas en número, sino que muestran también distintos signos de senescencia y tienen un espectro restringido de TCRs. Al igual que en la gente joven, los patógenos invasores son fagocitados, procesados y presentados a las células T vírgenes por las DC; sin embargo, en el adulto mayor las DC están disminuidas en número y muestran un deterioro funcional, de modo que el reconocimiento de antígenos y la activación de células T vírgenes disminuye. El deterioro en la diferenciación y proliferación de células T asociado con la edad, junto con la estimulación antigénica persistente a lo largo de la vida, resulta en la acumulación de células T CD4+ cooperadoras y CD8+ citotóxicas que no expresan la molécula coestimuladora CD28 y que tienen un espectro altamente restringido de especificidad. De tal forma que las células T deterioradas manifiestan poca citotoxicidad y un desbalance en la producción de citocinas, generando condiciones proinflamatorias. Además, la capacidad de las células T CD4+ cooperadoras de apoyar a las células B está disminuida. Asimismo, la función y diversidad de las células B también están significativamente disminuidas en el adulto mayor; esta situación, sumada a la disminución de células T cooperadoras, conlleva una débil y deficiente respuesta de anticuerpos y un incremento en la producción de autoanticuerpos. En conjunto, estas alteraciones en la respuesta de células T y B asociadas con la edad dan como resultado una disminución de su capacidad para eliminar patógenos, memoria inmunológica disminuida y un alto riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes en el adulto mayor (Adeptado de Pfister and Savino, 2008).

guladoras como efectoras y con base en este importante papel, es que ellas han sido el objeto de estudio de la inmunosenescencia. La alteración en la función de las células T es el cambio más dramático y consistente que se ha reportado durante el envejecimiento y el timo, siendo el principal lugar de desarrollo de las células T, juega un papel crucial en la determinación de la autotolerancia y la restricción del MHC. Por lo tanto, no es de extrañar que de todos los cambios que ocurren en el sistema inmunológico con el envejecimiento, la involución del timo sea el de mayor importancia ¹. Generalmente, la involución tímica inicia durante la pubertad y se completa al final de la sexta década de la vida ²¹. Esta modificación tímica debida al envejecimiento, trae como consecuencia una disminución en la producción de células T, así como en su migración a los órganos linfoides secundarios, además de afectar el mantenimiento del repertorio de células T vírgenes en la periferia ²². Así mismo, se ha reportado que en adultos mayores estas células presentan también numerosos defectos funcionales, incluyendo acortamiento de telómeros, repertorio de receptor de células T (TCR) restringido, baja producción de IL-2 y deficiencias en su diferenciación y proliferación hacia células efectoras, lo que conlleva a una disminución de su capacidad para mediar de manera efectiva la respuesta inmune contra nuevos antígenos ²³.

La disminución en el número de células T vírgenes relacionada con la edad, se ha asociado con un aumento en el número de células T de memoria y células T efectoras ^{1,23,24} como consecuencia de la exposición repetida a diversos patógenos a lo largo de la vida ⁶. Sin embargo, estas

células T efectoras también presentan cambios fenotípicos, como la pérdida de la molécula coestimuladora CD28 que se ha considerado como un predictor clave de incompetencia inmune en los adultos mayores. Así mismo, en las células T CD4⁺ la pérdida de la molécula CD28 se acompaña además, por un defecto en la expresión de CD154 (CD40L); de ahí que su capacidad de estimular a las células B para su subsecuente proliferación y producción de anticuerpos se encuentre disminuida ²⁵.

Ésta pérdida de la molécula CD28 en las células T de individuos de edad avanzada puede tener un impacto considerable en su actividad funcional, ya que se encuentra implicada en varias funciones importantes, incluyendo la transcripción del gen de la IL-2 ²⁶, la apoptosis, la adhesión celular y el aumento de la actividad de la telomerasa. Estas células carentes de CD28 tienen una capacidad proliferativa disminuida y telómeros cortos, lo cual indica que pueden haber alcanzado un estado en el que las células humanas normales son incapaces de proliferar, lo cual les ocasiona una detención irreversible del crecimiento y la adopción de cambios en su función. A este fenómeno se le denomina senescencia replicativa ²⁰.

Por otra parte, mediante estudios longitudinales en sujetos de edad avanzada, se comenzaron a investigar cambios relacionados con la edad en diversos parámetros inmunológicos y se monitoreó su variación en el tiempo, con el objetivo de establecer factores predictivos para la longevidad ^{27,28}. De estos estudios surgió un conjunto de parámetros biológicos asociados con

una función inmunológica deficiente y un alto riesgo de mortalidad en los adultos mayores, a los cuales se les denominó "fenotipo de riesgo inmunológico" (IRP, del inglés *Immune Risk Phenotype*)²⁰. Este concepto fue descrito en Suecia por el Dr. Anders Wikby y Cols. (Jönköping University), en estudios longitudinales realizados en individuos octogenarios de entre 80 y 89 años de edad y nonagenarios de 90 años en adelante. En ambos grupos se describió el IRP, caracterizado por la presencia de números altos de células T CD8⁺ y bajos de células T CD4⁺ (relación CD4/CD8 invertida), así como por una proliferación de células T *in vitro* deficiente, un incremento en el número de células T CD8⁺CD28⁻, números bajos de células B y la presencia de células T CD8⁺ específicas para citomegalovirus (CMV), las cuales son disfuncionales, más resistentes a la apoptosis y ocupan parte del espacio inmunológico, por lo que pueden ser dañinas para el sistema inmune. Así mismo, se demostró en ambos grupos de estudio que el IRP tiene un valor predictivo para la morbilidad²⁰.

Además, se ha reportado que individuos cuyo IRP cambia con el tiempo, disminuyendo su número de células T CD8⁺, mejoran su supervivencia con respecto a individuos que presentan el mismo IRP a los dos años de seguimiento. Este cambio de IRP parece estar asociado con valores elevados de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10). Por lo que resulta de especial interés, conocer los mecanismos por los cuales estos individuos logran cambiar su categoría de IRP y obtener así, una mayor supervivencia respecto al resto de individuos con los que inicialmente compartían el

mismo IRP. A su vez, resulta interesante el hecho de que el IRP no parece estar influido por la comorbilidad que presenta el individuo, en este sentido no existen factores de confusión y por tanto, se puede considerar el IRP como un buen biomarcador de envejecimiento y predictor de mortalidad^{6,20}.

Linfocitos B

El envejecimiento se acompaña de cambios importantes en el grupo de células B y en consecuencia, de una deficiencia en la función de la respuesta inmune humoral. Sin embargo, los cambios que se producen en los linfocitos B con la edad, son menores que los observados en las células T⁶ y recientemente se ha considerado que la causa probable de estas alteraciones es una cooperación deficiente por parte de los linfocitos T²¹. Las alteraciones en la respuesta inmune humoral asociadas con la edad son tanto cuantitativas como cualitativas^{22,23}. Las cuantitativas incluyen una alteración en los niveles séricos de anticuerpos y en el número de células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos de antígeno. Por su parte, los cambios cualitativos incluyen alteraciones en el número y actividad de los subgrupos de células B, así como cambios en el repertorio de anticuerpos (como afinidad, especificidad, isotipo e idiotipo). Así mismo, estudios previos han demostrado que los efectos de la edad sobre la inmunidad humoral se deben también en gran medida a los cambios en el repertorio de linfocitos B.

La primera evidencia de que la inmunidad humoral se modifica con la edad es la observación de que los niveles de anticuerpos séricos específicos

de ar
el en
respu
nos e
tos m
duos
de q
esta
barg
ta u
los l
prod
núm
plas
Así,
anti
no r
nide
repe
la e
llev
dad

de l
ticu
fun
vita
son
y b
des
Ad
pa
son
lim
im
ina
co
ent
des
en
ter
ca

de antígenos extraños disminuían con el envejecimiento. El hecho de que la respuesta de anticuerpos hacia antígenos extraños haya sido menor en adultos mayores en comparación con individuos jóvenes ha llevado a la conclusión de que el envejecimiento conduce a un estado de inmunodeficiencia. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una pérdida global de la función de los linfocitos B y células plasmáticas productoras de anticuerpos, ni que el número total de linfocitos B o células plasmáticas disminuya con la edad. Así, la disminución de la respuesta de anticuerpos hacia antígenos extraños no refleja una deficiencia en la inmunidad humoral, pero sí un cambio en el repertorio de células B con respecto a la especificidad antigénica, lo que conlleva a cambios en la cantidad y calidad de los anticuerpos producidos¹².

Aunque la función mejor conocida de las células B es la producción de anticuerpos, también desempeñan otras funciones que contribuyen de manera vital al sistema inmunológico, ya que son células APC altamente efectivas y han mostrado ser esenciales para el desarrollo de las células T de memoria. Además, existe evidencia que apoya su papel como reguladores inmunes, ya que son capaces de producir IL-10, por lo que limitan la agresividad de las respuestas inmunes y previenen una estimulación inapropiada del sistema inmunológico que podría conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes. Con ello se deduce que la pérdida de la diversidad en el repertorio de las células B puede tener consecuencias graves y dramáticas en la integridad del sistema inmune

humoral. Sin embargo, en la actualidad existen muy pocos estudios que analicen los cambios que ocurren en el repertorio de estas células asociados con el envejecimiento¹⁴.

Citocinas

Dado el importante papel que las citocinas desempeñan en regular la comunicación entre células y su actividad durante la respuesta inmunológica, las alteraciones asociadas con la edad en la función de los linfocitos T o B podrían justificarse, al menos en parte, por las modificaciones acontecidas en la producción de citocinas durante el envejecimiento. En el caso de la IL-2, su producción disminuye con la edad, al mismo tiempo que disminuye la linfoproliferación en respuesta a diferentes mitógenos o antígenos¹⁶. Esta disminución de los niveles de IL-2, así como de la expresión de su receptor, se ha asociado con la pérdida de la capacidad de activación y entrada al ciclo celular que experimentan las células T con la edad. Sin embargo, trabajos realizados tanto en humanos como en animales de experimentación sugieren que los niveles bajos de IL-2 producidos por los linfocitos T de adultos mayores son los que limitan la proliferación de estas células. De hecho, se ha demostrado que la administración exógena de esta citocina en cultivos de células T de individuos de edad avanzada restaura su respuesta proliferativa a ciertos mitógenos, por lo que la disminución de los niveles de IL-2 podría considerarse, dada su implicación en la linfoproliferación y maduración linfocitaria, como un adecuado biomarcador inmunológico de envejecimiento⁸.

Por otra parte, resulta de interés la valoración de la IL-6 como un posible biomarcador de envejecimiento, ya que es la citocina más estudiada en los adultos mayores y ha llegado incluso a denominarse como "la citocina de los gerontólogos"³⁶. Además, se ha descrito un aumento en sus niveles con la edad, principalmente a partir de los 75 años³⁷, así como una estrecha relación entre dieta, ejercicio, osteoporosis, menopausia, andropausia, fragilidad, sarcopenia, deterioro funcional y anemia con los niveles de esta citocina. Lo anterior sugiere que el aumento en los niveles de IL-6 puede contribuir, junto con otros factores inflamatorios y de estrés oxidativo, al desarrollo de muchas enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y, por tanto, a una mayor mortalidad de la población adulta mayor. Otra citocina proinflamatoria importante es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuyos niveles se han reportado elevados durante el en-

vejecimiento, contribuyendo al estado inflamatorio característico en esta etapa de la vida. Así mismo, se ha demostrado que niveles plasmáticos elevados de esta citocina se asocian con enfermedades como Alzheimer y aterosclerosis en adultos mayores, por lo que su aumento también podría considerarse como un adecuado marcador inmunológico de envejecimiento⁸.

VALORACIÓN FUNCIONAL DEL ESTADO INMUNOLÓGICO

La evaluación clínica de la respuesta inmunológica requiere de la investigación de los cuatro componentes principales del sistema inmune que participan en la defensa del organismo y en la patogénesis de enfermedades autoinmunes:

1. Inmunidad humoral (células B).
2. Inmunidad mediada por células (células T y monocitos).

Tabla 18.1
PRUEBAS DE FUNCIÓN INMUNOLÓGICA³⁸

Diagnósticas de investigación	
Biometría hemática completa y diferencial	Determinación de subpoblaciones de células T con anticuerpos monoclonales
Medición cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM)	Determinación de la capacidad proliferativa de los linfocitos
Intradermorreacción para hipersensibilidad retardada	Pruebas para actividad de células NK
Medición de anticuerpos hacia patógenos comunes o para antígenos de vacunas	Pruebas para actividad de células T citotóxicas
Titulos de anticuerpos pre y posinmunización	Cuantificación de inmunoglobulinas séricas de IgG y la relación
Determinación de la actividad del complemento y cuantificación de C3 y CH50	

3. Cé
4. Sis

La
lógica
núme
en la
minar
se res
sensit
en pes
despu
de an
co pu
prueb
te a la
la fun

O
ción y
los su
rescer
Los a
identi
cional
dos p
desig
la fur
travé
los ni
titula
virus
18.1).

3. Células fagocíticas.
4. Sistema del complemento.

La valoración de la función inmunológica se inicia con la determinación del número de células inmunocompetentes en la circulación periférica. Para determinar la función inmunológica *in vivo*, se realiza la reacción dérmica de hipersensibilidad retardada que se desarrolla en personas sensibilizadas 12 a 48 horas después de la aplicación intradérmica de antígenos como el derivado proteínico purificado (tuberculina-PPD). Esta prueba proporciona información referente a la inmunidad mediada por células y la función de las células T³⁸.

Otras pruebas permiten la identificación y cuantificación de los linfocitos T y los subtipos de células T por inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos y las células que éstos identifican se clasifican en grupos funcionales o grupos de antígenos designados por números CD (del inglés, *Cluster designation*). La evaluación clínica de la función de las células B, se realiza a través de la medición cuantitativa de los niveles séricos de inmunoglobulinas, titulación de anticuerpos a bacterias o virus comunes e isoaglutininas (tabla 18.1). Por otra parte, los problemas clí-

nicos que requieren la evaluación de la función inmunológica, incluyen infecciones crónicas, infecciones recurrentes, agentes infectantes raros y ciertos síndromes autoinmunes. Además, defectos en la inmunidad celular dan como resultado infecciones virales, bacterianas y micóticas. La deficiencia de anticuerpos resulta en infecciones bacterianas recurrentes y trastornos en los fagocitos se manifiestan frecuentemente con infecciones dérmicas recurrentes³⁹.

Finalmente, el deterioro que experimentan las células y moléculas del sistema inmunológico con el envejecimiento, proceso denominado "inmunosenescencia" conlleva a cambios que hacen que el individuo de edad avanzada sea más vulnerable al desarrollo de enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer, incrementando la morbilidad y mortalidad al avanzar la edad. Sin embargo, si bien en los últimos años se han llevado a cabo una gran variedad de trabajos enfocados en el efecto del envejecimiento sobre el sistema inmunológico, aún queda mucho por saber a cerca de los mecanismos que explican estos cambios, principalmente, los cambios genéticos y moleculares.

Bibliografía

1. Ponnappan, S., and Ponnappan, U. Aging and immune function: Molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal*, 2011; 14: 1551-1585.
2. Pawelec, G. Immunosenescence comes of age. Symposium on aging research in immunology: The impact of genomics. *EMBO Rep*, 2007; 8: 220-223.
3. Solana, R., and Pawelec, G. Molecular and cellular basis of immunosenescence. *Mech Ageing Dev*, 1998; 102: 115-129.
4. Pfister, G. and Savino, W. Can the immune system still be efficient in the elderly? An immunological and immunoendocrine therapeutic perspective. *Neuroimmunomodulation*, 2008; 15: 351-364.
5. Aw, D., Silva, A.B. and Palmer, D.B. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*, 2007; 120: 435-46.
6. DelaRosa, O., et al. Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. *Biogerontology*, 2006; 7: 471-481.
7. Larbi, A., et al. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda)*, 2008; 23: 64-74.
8. Alonso Fernández, P. y De la Fuente, M. Marcadores inmunológicos de envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2008; 43: 167-179.
9. Plackett, T.P., Boehmer, E.D., Faunce, D.E. and Kovacs EJ. Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol*, 2004; 76: 291-299.
10. Wenisch, C., et al. Effect of age on human neutrophil function. *J Leukoc Biol*, 2000; 67: 40-45.
11. Guayervas, N. and De la Fuente, M. An impairment of phagocytic function is linked to a shorter life span in two strains of prematurely aging mice. *Dev Comp Immunol*, 2003; 27: 339-350.
12. Álvarez, E., Ruiz Gutiérrez, V., Sobrino, F., and Santa María, C. Age-related changes in membrane lipid composition, fluidity and respiratory burst in rat peritoneal neutrophils. *Clin Exp Immunol*, 2001; 124: 95-102.
13. Zou, Y., et al. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by calorie restriction. *FASEB J*, 2004; 18: 320-322.
14. Butcher, S.K., et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol*, 2001; 70: 881-886.
15. Mocchegiani, E. and Malavolta, M. NK and NKT cell functions in immunosenescence. *Aging Cell*, 2004; 3: 177-184.
16. Gomez, C.R., Nomellini, V., Faunce, D.E. and Kovacs, E.J. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol*, 2008; 43: 718-728.
17. Agrawal, A., Agrawal, S. and Gupta, S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol*, 2007; 42: 421-6.

18. F
b
19. A
S
20. I
b
21. S
h
22. I
h
23. V
s
24. I
s
25. J
n
J
26. C
c
27. V
p
C
28. A
o
I
29. F
p
C
30. V
d
h
31. C
32. V
l
33. E
n
34. C
h
35. I
36. F
4
37. F
2
38. C
M

18. Halter, J.B. et al. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. Sixth edition. United States: McGraw-Hill Medical; 2009.
19. Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. *Inmunología celular y molecular*. 5ª ed. Madrid: Saunders Elsevier; 2004.
20. Dorshkind, K., Montecino-Rodriguez, E. and Signer, R.A. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol*, 2009; 9: 57-62.
21. Sansoni, P., et al. The immune system in extreme longevity. *Experimental Gerontology*, 2008; 43: 61-65.
22. Linton, P.J. and Dorshkind, K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*, 2004; 5: 133-9.
23. Weiskopf, D., Weinberger, B. and Grubeck-Loebenstein, B. The aging of the immune system. *Transp Int*, 2009; 22: 1041-1050.
24. Dessai, A., Grolleau-Julius, A. and Yung, R. Leukocyte function in the aging immune system. *J Leukoc Biol*, 2010; 87: 1-9.
25. Jenkins, M.K., Taylor, P.S., Norton, S.D. and Urdahl, K.B. CD28 delivers a costimulatory signal involved in antigen-specific IL-2 production by human T cells. *J Immunol*, 1991; 147: 2461-6.
26. García, B. and Lage, A. Inmunosenescencia: Implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores. *Biocología Aplicada*, 2006; 23:186-193.
27. Wikby, A., Johansson, B., Ferguson, F., Olsson, J. Age-related changes in immune parameters in a very old population of Swedish people: a longitudinal study. *Exp Gerontol*, 1994; 29: 531-541.
28. Aspinall, R. Ageing and the immune system in vivo: commentary on the 16th session of British Society for Immunology Annual Congress, Harrogate, December 2004. *Immun Ageing*, 2005; 2: 5.
29. Ferguson, F.G., et al. Immune parameters in a longitudinal study of a very old population of Swedish people: a comparison between survivors and nonsurvivors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995; 50: B378-382.
30. Wikby, A., et al. The immune risk phenotype is associated with IL-6 in the terminal decline stage: findings from the Swedish NONA immune longitudinal study of very late life functioning. *Mech Ageing Dev*, 2006; 127: 695-704.
31. Caruso, C., et al. Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing*, 2009; 6: 10-14.
32. Weksler, M.E. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine*, 2000; 18: 1624-1628.
33. Frasca, D. and Blomberg, B.B. Effects of aging on B cell function. *Curr Opin Immunol*, 2009; 21: 425-430.
34. Gibson, K.L., et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Ageing Cell*, 2009; 8: 18-25.
35. Pawelec, G., et al. T cells and aging. *Front Biosci*, 2002; 7: 1056-1183.
36. Ershler, W.B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*, 1993; 41: 176-181.
37. Forsey, R.J., et al. Plasma cytokine profiles in elderly humans. *Mech Ageing Dev*, 2003; 124: 487-493.
38. González Martínez, J.F., Pichardo Fuster, A. y García, L. *Geriatría*. 1ª ed., México, McGraw-Hill Interamericana Editores, 2009.

Sistema nervioso: Cambios estructurales

19

Luis Manuel Cornejo Alemán

INTRODUCCIÓN

El sistema Nervioso Central está en continua evolución desde el nacimiento hasta la muerte. El peso del cerebro al nacer varía entre 375 y 400 gramos (g) y aumenta a 1,000 g en el primer año de vida, alcanzando las proporciones del adulto a los dos años. Entre el tercer y cuarto año triplica su peso original y crece rápidamente hasta los 25 años, alcanzándose el mayor número de neuronas entre la adolescencia y los 30 años, para luego empezar una declinación progresiva hasta llegar a pesar en la vejez del 10 al 15% menos del peso alcanzado en la juventud¹ (figura 19.1).

Los métodos para el estudio de los cambios estructurales del cerebro en la ancianidad, con sus consecuentes repercusiones sobre la integridad cognitiva y sus consecuencias funcionales o conductuales han ido evolucionando desde las series de autopsias hasta los modernos estudios neurobiológicos apoyados por estudios de biología molecular y neuroimagen.

CAMBIOS ESTRUCTURALES CEREBRALES

Las neuronas no se regeneran con la edad y como se dijo antes, comienzan a disminuir a edades tempranas. El envejecimiento afecta en diferente grado tanto a las neuronas como a las células gliales, su número y ramificación, así como a las sinapsis y la sustancia blanca. Las consecuencias de esta pérdida son la disminución del peso y del volumen cerebral con la edad, el ensanchamiento de los ventrículos con estrechamiento de giros y surcos y el aumento en el volumen de líquido cefalorraquídeo ("atrofia fisiológica"). En humanos se ha estimado que a los 70 años de edad el cerebro es un 6% menos voluminoso que los jóvenes y a los 90 años un 10% menos. Un cerebro pesa entre unos 1,500 g en una persona de 30 años, pero en un anciano de 90 pesa unos 250 g menos. Como se ha mencionado anteriormente la disminución del peso se debe a la disminución del número de neuronas²⁻⁴.

Teniendo en cuenta que el cerebro

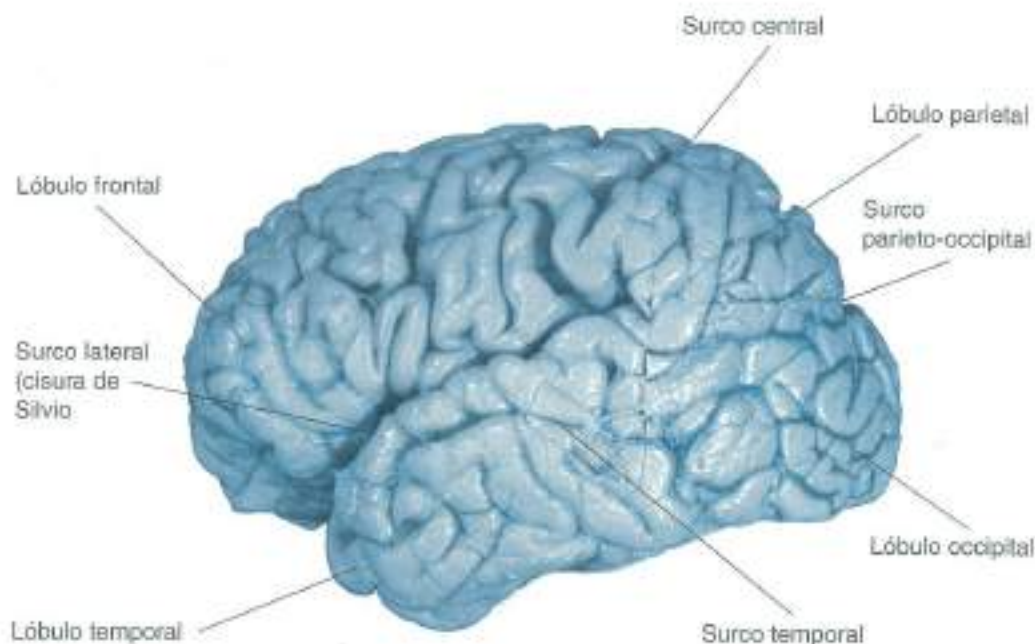


Figura 19.1. Principales surcos o giros y circunvoluciones cerebrales.

de un hombre en promedio consta de 100,000 millones de neuronas, se sabe que el número de las mismas declina con él y pueden llegar a perderse hasta 10,000 neuronas por día. La pérdida de neuronas tiene además características individuales y no alcanza por igual a todas las zonas del cerebro, ya que se afectan con mayor frecuencia el lóbulo frontal y los ganglios basales y algunas áreas permanecen intactas o inclusive aumentan su volumen.

La mayor pérdida neuronal en el anciano sano ocurre en la corteza cerebral, especialmente en el lóbulo frontal, en donde puede ocurrir pérdida neuronal de hasta un 48% entre la quinta y novena década de la vida. La pérdida afecta especialmente al giro pre

central, las áreas de asociación, el giro cingulado anterior y el cuerpo estriado. Las pérdidas alcanzan igualmente en el lóbulo temporal al giro superior y al medio y en el lóbulo occipital a la corteza visual primaria. En la corteza hipocámpal puede haber más de un 30% de pérdida, afectándose además el cuerpo amigdalóide y la oliva inferior. En el cerebelo la muerte neuronal se ha estimado hasta en 25% (2.5% de células de Purkinje por década), lo que podría relacionarse también con el aumento del espacio subaracnoideo pericerebelar. En las áreas subcorticales se describe también atrofia del 35 al 40% del locus ceruleus y el rafe dorsal. También son afectados la porción compacta de la sustancia negra, la sustancia innominada y el núcleo basal de Meynert, que

en e
grar
de l
en la
6% a
la d
zos
cia
ram
I
rant
tes
do e
pien
fron
el hi
I
bral
edac
de c
luga
del
calci
lo q
lació
se v
cuar
redu
norr
I
vari
mote
inici
gres
min
dad
pote
com
dolo
vece
anci
nes

en conjunto con el locus ceruleus libera gran cantidad de acetilcolina. Después de los 70 años la pérdida de neuronas en la sustancia negra puede alcanzar el 6% al año, lo que podría relacionarse a la disminución del balanceo de los brazos observada con la edad y la tendencia a observar algunos signos extrapiramidales en el anciano^{3,4}.

Los hombres pierden neuronas durante el proceso de envejecimiento antes que las mujeres, y pierden más tejido en términos absolutos. Los hombres pierden tejido neuronal en los lóbulos frontales y temporales y las mujeres en el hipocampo y áreas septales¹.

La glándula Pineal o epífisis cerebral modifica su consistencia con la edad por la acumulación de carbonato de calcio y fosfato de magnesio, que dan lugar a los llamados cuerpos arenosos del cerebro o acérbulas. La Pineal se calcifica en el 50% de los adultos, por lo que su aspecto funcional, que se relaciona a la secreción de melatonina, se ve afectado después de los 70 años, cuando los niveles de melatonina se reducen, pudiendo afectar el ritmo normal de la vigilia-sueño¹.

En la corteza espinal no existe gran variabilidad del número de neuronas motoras hasta los 60 años, cuando se inicia también una disminución progresiva de las mismas, aunque su disminución no parece afectar su capacidad funcional, pero si la amplitud del potencial de acción, que disminuye así como la sensibilidad cutánea para el dolor también, lo que explica muchas veces la limitación que sufren algunos ancianos para detectar pequeñas lesiones cutáneas^{3,10}.

La pérdida neuronal se debe a dos vías diferentes; se ha propuesto la apoptosis como posible causa de muerte neuronal en el envejecimiento, mientras que en las lesiones inducidas por enfermedades o traumatismos el mecanismo responsable sería la necrosis.

El estrechamiento de los surcos corticales se debe tanto a la pérdida de sustancia gris cortical y subcortical como a la pérdida de sustancia blanca, fenómeno que parece iniciarse a partir de los 50 años y comienza a ser más evidente a los 60. Algunos investigadores proponen que la atrofia de la sustancia blanca puede ser mayor que la de la sustancia gris y que la relación entre las dos pasa de 1.28 a los 20 años a 1.55 a los 100 años.

También existe una atrofia del núcleo mediano del tálamo después de los 50 años, lo que parece explicar cierto aumento del tercer ventrículo.

El estrechamiento de los surcos corticales se observa primero en las regiones frontales y parasagitales del lóbulo parietal. El aumento del surco cortical en los giros central, pre central, pos central y frontal ocurre posteriormente y parece relacionarse también con pérdida de sustancia blanca¹⁰.

MODIFICACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA

Diversos estudios por neuroimagen en ancianos demuestran que del 30 al 80% de los ancianos sin déficit neurológico focal presentan anomalías en la sustancia blanca. Estos cambios se aprecian mejor con la resonancia magnética y co-

responden a pequeñas áreas focales con aumento de hiperintensidades subcorticales, fenómeno llamado leucoaraiosis o leucoencefalopatía cortical, que se observa mejor en la corteza cerebral profunda frontal y parietoccipital, los ganglios basales (especialmente el globo pálido y el putamen) y las áreas periventriculares¹¹. Las lesiones se corresponden con el área de perfusión de las arteriolas perforantes y lenticuloestriadas. En general se trata de pérdida atrófica y focal del parénquima con ectasia arteriolar, desmielinización e incremento en el agua tisular. Estas lesiones parecen correlacionarse más con edad, enfermedad cerebrovascular, hipertensión y diabetes, por lo que se relacionan más a insuficiencia vascular cerebral, aunque también existen teorías referentes a hipo perfusión, hipotensión y disminución del flujo cerebral, como ocurre en la estenosis carotídea, los trastornos de la vaso-regulación y la isquemia crónica

asociada a enfermedad cardiovascular. La leucoaraiosis también puede estar presente en la Enfermedad de Alzheimer y especialmente en la enfermedad de Binswanger¹ (figura 19.2).

En resumen el envejecimiento afecta en mayor grado las zonas de corteza asociativa, donde las neuronas procesan información de diferentes orígenes, respecto a las zonas de corteza primaria, por ejemplo las que reciben información visual o auditiva y las lesiones de diferentes etiologías afectan principalmente los núcleos hipotalámicos y la corteza cerebral⁴.

Como otros autores han postulado, la pérdida neuronal asociada a la edad propiamente dicha es compensada por mecanismos como la redundancia, la plasticidad o reserva cerebral y mecanismos compensatorios, como lo son la formación o reactivación de sinapsis, de acuerdo a estímulos de naturaleza neurocognitiva.

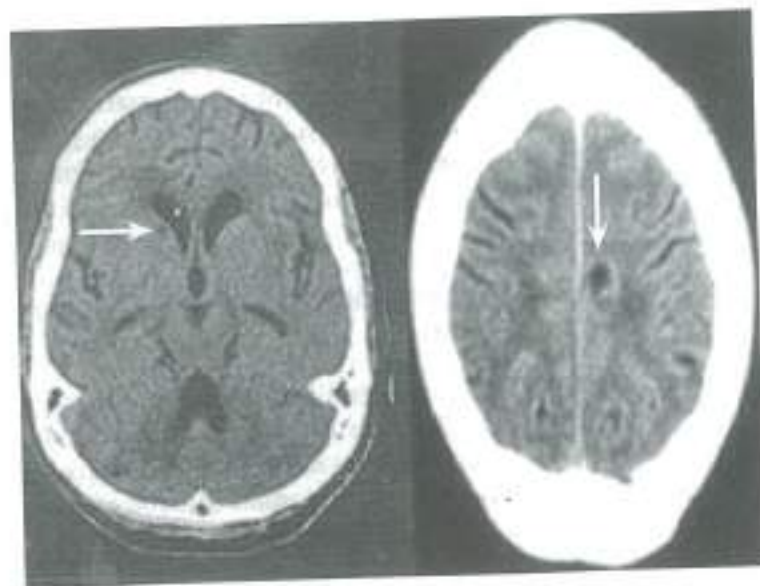


Figura 19.2.
Leucoaraiosis

Es así que la llamada "reserva cerebral" depende de tres mecanismos: el número de neuronas y de sinapsis que se desarrollan en el cerebro juvenil; los estímulos neurocognitivos continuos para resolver problemas complejos y la cantidad de tejido cerebral indemne a cualquier edad. Consecuentemente las diferentes pérdidas anteriormente referidas no necesariamente afectarán la integridad de la capacidad funcional cognitiva, a menos que existan enfermedades o procesos neuropatológicos concomitantes que profundicen el umbral del déficit fisiológico existente ^{12, 26}.

CAMBIOS VASCULARES

Histoquímicamente existe una tendencia hacia la hialinización arteriolar en los vasos cerebrales, que sufren un engrosamiento de su membrana basal, y pérdida progresiva de células endoteliales, como consecuencia de fenómenos oxidativos (glicolización). La barrera hematoencefálica también se altera, haciéndose más permeable, a diferentes sustancias como por ejemplo, la proteína betaamiloidea ^{16, 18}.

Las lesiones locales por placas ateroscleróticas, que afectan tanto a la circulación carotídea, como a la circulación vertebral y el polígono de Willis son también manifestaciones asociadas al envejecimiento. La prevalencia de estenosis carotídea asintomática significativa (>50%) se incrementa de 3.6% en los menores de 70 años a casi el 10% en mayores de 70 ¹², sumándose a otros factores circulatorios como lo son la reducción de la permeabilidad, el aumento del hematocrito y el aumento de la angiopatía amiloidea, lo que ocasiona en conjunto,

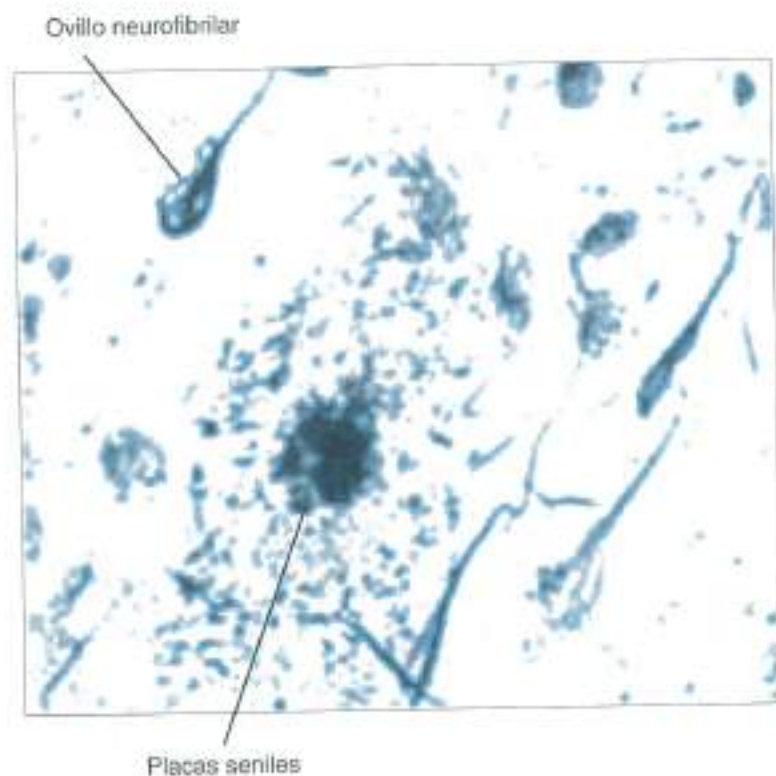
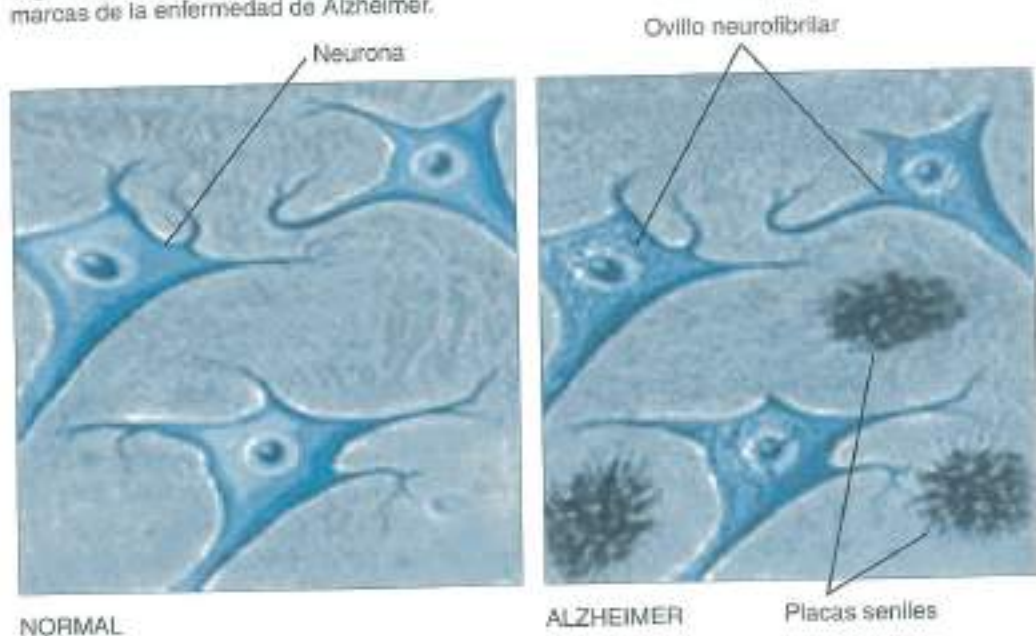
una disminución del 20% en el flujo sanguíneo cerebral y un aumento en la resistencia vascular encefálica. El flujo sanguíneo cerebral disminuye más en algunas áreas del cerebro como la región pre-frontal y es mayor en la sustancia gris que en la sustancia blanca. Tanto el flujo como la resistencia vascular cerebral se afectan además por enfermedad de pequeños vasos, relacionada a diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo ¹⁴⁻¹⁶.

La evidencia de arterioesclerosis cerebral en la vasculatura cerebral del polígono de Willis se observa en 50% de los pacientes mayores de 50 años. En el estudio de la monjas, que inicialmente incluyó a 221 voluntarias, las series de autopsias demostraron que 75% tuvieron algún tipo de lesión neuropatológica, independientemente de existir o no clínica neurológica, siendo que la presencia de infartos cerebrales, sin o con presencia de lesiones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer se observó en el 39% de los casos ¹⁷.

CAMBIOS DEGENERATIVOS

La angiopatía amiloidea es un hallazgo común en las series de autopsias de ancianos con o sin anomalías neurológicas y predomina en la región occipital. Los cambios amiloideos también ocurren en las pequeñas arterias intracorticales, leptomeníngicas y otras pequeñas arterias. Igualmente existe en los ancianos un incremento de las placas neuríticas y de los ovillos neurofibrilares, fundamentalmente en las neuronas del hipocampo, independientemente de que exista una evidencia clínica de Enfermedad de

Figura 19.3. Esquema que demuestra las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, marcas de la enfermedad de Alzheimer.



Aspecto
microscópico.

Alz
sen
un
rod
con
glia

los
bra
las
ind
des
ava
lóg
de
der
cus
en
tal
tud
ede
aco
día
día
10
neu
me
fue
de
de
las
y 0
la p
cre
(fig
car
me
hip
im
de
tañ
la
eni

Alzheimer (EA). Las placas neuríticas o seniles son extracelulares y consisten en un núcleo central de sustancia amiloidea rodeado de material neurodegenerativo con una proliferación reactiva de células gliales.

Una de las mejores evidencias de los cambios neurodegenerativos cerebral los ofrece el ya citado estudio de las monjas. Un significativo número de individuos con placas seniles no llega a desarrollar demencia, ni a edades muy avanzadas ¹⁹. Los criterios neuropatológicos para EA incluyen la presencia de abundantes placas seniles con una densidad mayor o igual a 16 milímetros cuadrados en cualquiera de estas áreas en los lóbulos frontal, temporal o parietal ¹⁹. Las participantes en el citado estudio fueron 102 monjas de clausura con edad promedio de 87 años y que fueron acompañadas en vida, en promedio 328 días, hasta su fallecimiento, siendo estudiadas finalmente por autopsia. De las 102 participantes, 61 reunían criterios neuropatológicos para EA y 41 no. El promedio de placas seniles en el neocórtex fue de 19.5 para las que tuvieron criterio de EA y 6.2 para las que no. El promedio de ovillos neurofibrilares fue de 8.5 para las que tuvieron criterio neuropatológico y 0.01 para las que no. El aumento de la presencia de ovillos neurofibrilares incrementó además el riesgo de demencia (figura 19.3), sobre todo cuando ambos cambios, la presencia de placas y el aumento de los ovillos, dentro y fuera del hipocampo, se asoció a aterosclerosis importante de las arterias del polígono de Willis o a infartos lacunares que afectaban los ganglios basales, el tálamo o la sustancia blanca profunda. El estudio encontró además una significativa corre-

lación entre los infartos lacunares o estratégicos y la aterosclerosis del polígono de Willis, demostrando además una relación proporcional importante entre la isquemia cerebral y los cambios degenerativos ya citados de la EA. En los individuos que tenían criterios neuropatológicos para esa enfermedad la prevalencia de demencia previa a su muerte fue de 88% para los que tenían infartos cerebrales y 57% para las que no se demostró ningún infarto ²⁰.

MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DE LAS NEURONAS

Como se mencionó anteriormente, el número de neuronas disminuye con la edad y la mayor pérdida neuronal ocurre desde el nacimiento a los 30 años, pérdida selectiva que tiene que ver con el desarrollo normal del cerebro. Aunque el número de neuronas de gran tamaño disminuye, las neuronas pequeñas y las células gliales tienden a incrementarse con la edad, tanto en número como en tamaño, lo que podría interpretarse como un fenómeno compensatorio de activación microglial con reacción astrocítica de características inflamatorias (astrogliosis) ¹⁰.

Independientemente de la causa, las neuronas en proceso de neurodegeneración pueden ser identificadas en la necrosis por dilataciones del retículo endoplasmático, de las mitocondrias y del resto de los orgánulos, así como por la pérdida de integridad de la membrana plasmática, mientras que en la apoptosis se observa la condensación de la cromatina con retracción y fragmentación nuclear y del ADN ⁴.

Otras características de neuronas en degeneración es el aumento de proteínas filamentosas insolubles, formando los ovillos neurofibrilares ya citados. Los ovillos o nudos neurofibrilares están compuestos básicamente por proteína Tau anormalmente fosforilada y aunque en la especie humana los ovillos se encuentran normalmente en el cerebro envejecido aumentan fundamentalmente después de los 90 años. En la EA los cúmulos se encuentran en una densidad elevada en la corteza y su densidad se relaciona con la gravedad de la demencia y el déficit colinérgico subsiguiente.

Todos estos cambios también van acompañados de una distrofia axonal cortical: hinchamiento del axón y desmielinización, que podría contribuir a las alteraciones de conducción del circuito neuronal en el envejecimiento. Ocurre también un aumento de la actividad lisosómica, con la consecuente acumulación de cuerpos residuales pigmentados, especialmente abundantes en neuronas en vías de degeneración y que se conocen como cúmulos de lipofuscina, que son el producto del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica. El papel de la lipofuscina en el proceso neurodegenerativo aún no ha sido establecido, aunque es posible que perjudique la función neuronal. Tanto el cúmulo de lipofuscina, como la degeneración vacuolar, otra consecuencia del envejecimiento neuronal, parecen hacer parte del proceso de envejecimiento cerebral normal^{21, 25}. El cerebro tiene capacidad de generar nuevas dendritas entre neuronas a través de la vida, por lo que el número de sinapsis cambia constantemente con el tiempo en un proceso continuo de destrucción y construcción,

que con la edad se hace más difícil, ocurriendo una disminución progresiva del árbol dendrítico y en el número de sinapsis, principalmente en la corteza prefrontal y parietotemporal. En el envejecimiento normal, con el estímulo cognoscitivo continuo, la pérdida dendrítica podría ser mínima o compensarse con algún grado de crecimiento, pero en las enfermedades neurodegenerativas la pérdida dendrítica es severa y progresivamente deletérea.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS Y NEUROTRANSMISORES

Con el envejecimiento existe una disminución fisiológica de los neurotransmisores cerebrales y que es proporcional a la pérdida dendrítica y sináptica, por lo tanto se relaciona cuantitativamente con la presencia de enfermedades neurodegenerativas. De todos los neurotransmisores la acetiltransferasa colina es la que se ve más afectada, pero también ocurre una reducción moderada en la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y el ácido gama-aminobutírico (GABA)^{10, 22}.

ENVEJECIMIENTO DEL CEREBRO Y FUNCIÓN

Duque-Parra¹ transcribe un escrito de Santiago Ramón y Cajal sobre el envejecimiento cerebral: "Penecemos precisamente cuando debíamos empezar a vivir... Triste cosa es la notificación del irrevocable desahucio cuando nuestra afanosa curiosidad había logrado adornar e iluminar la morada del espíritu con un poco de ciencia, algo de arte y un reflejo de ideal. Lo verdaderamente trágico es caer antes del brote de las

alas es de proy

No del env
trastar
neurode
fermede
autores
atribuid
dida ne
sis y di
pendien
lo que
miento
del Sist
las más
estilos c
ferentes
para en
fermeda
betes, la
tienen u
salud vi
tanto de
rebral y
libres o
las prote
aspirars
saludabl
tras acci
del adul
en Geria
cundaris

Para
tados del
estudios
adverten
cia mixt
parecen
portantes
que el da
ser simile

alas espirituales, henchido el cerebro de proyectos inmaduros".

No obstante, la pérdida neuronal del envejecimiento normal podría contrastarse con la que ocurre en procesos neurodegenerativos como la EA y la Enfermedad de Parkinson. Para algunos autores tal vez el único cambio cerebral atribuible al paso del tiempo es una pérdida neuronal relativa, con lipofuscinosis y disminución de sinapsis²³. Independientemente de estas controversias, lo que podría concluirse del envejecimiento y las alteraciones estructurales del Sistema Nervioso Central es que las mismas guardan una relación con estilos de vida saludables y que los diferentes factores de riesgo reconocidos para enfermedad cardiovascular y enfermedades metabólicas, como la diabetes, la dislipidemia y el tabaquismo, tienen un papel en lo que respecta a la salud vascular cerebral en la génesis tanto de la micro o macroisquemia cerebral y el daño oxidativo por radicales libres o productos de la glicación de las proteínas extracelulares, pudiendo aspirarse a un envejecimiento cerebral saludable¹⁷, lo que debe reforzar nuestras acciones de promoción de la salud del adulto mayor y las intervenciones en Geriátrica preventiva primaria y secundaria.

Para la clínica geriátrica los resultados del estudio de las monjas y otros estudios de cohortes constituyen una advertencia con respecto a las demencia mixtas: Alzheimer-vasculares, que parecen ser mucho más frecuentes e importantes de lo que se pensaba, una vez que el daño vascular isquémico resulta ser similar a un gatillo para la manifes-

tación de las demencias degenerativas latentes²⁴.

La disminución de las neuronas en la sustancia negra cerebral y la pérdida consiguiente de reservas de dopamina en las vías dopaminérgicas nigroestriales puede asociarse a trastornos motores, inicialmente muy discretos, como la rigidez o el temblor, lo que requiere la sistematización en el examen físico de la exploración por signos extrapiramidales en los ancianos.

Los cambios en la sustancia blanca periventricular, si bien frecuentes en los estudios por neuroimagen, no pueden interpretarse como normales, por lo que deben ser interpretados como alteraciones asociadas a las enfermedades crónicas ya citadas, que incrementan el riesgo de deterioro en el desempeño motor, continencia urinaria, depresión y cognición²⁵.

La creciente evidencia de que la generación de dendritas y sinapsis puede incrementarse y optimizarse debe propiciar estrategias de salud para la estimulación de la función cognitiva a través de nuevos aprendizajes y la participación en tareas complejas como la vida laboral activa, la lectura, los juegos de mesa, los cursos o talleres, la participación en redes sociales y en general las actividades avanzadas de la vida diaria, que puedan potencializar las áreas corticales asociativas hasta bien avanzada edad²⁶, siguiendo así el ejemplo del gran médico español, genio de la generación de los sabios de 1898, que publicó "El mundo visto a los 80 años", el mismo año de su fallecimiento, a los 82 años, cuando aún tenía "muchos proyectos inmaduros" por realizar.

Bibliografía

1. Duque-Parra J.E. Relaciones neurobiológicas y envejecimiento. *RevNeurol* 2003; 36: 549-554.
2. Drayer Burton. Imaging of the Aging Brain. Part I. Normal Findings. *Radiology* 1988; 166: 785-796.
3. Creasey H., Rapoport SI. The aging human brain. *Ann Neurol* 1985; 17:2-10.
4. Ramírez-Expósito M.J., Martínez-Martos J.M., Alteraciones neuronales inducidas por procesos degenerativos en el sistema nervioso central. Influencia del envejecimiento normal y patológico. *RevNeurol* 1999; 29:824-833.
5. Coleman PD, Flodd DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1987; 8:521-45.
6. Schulz-Aellen MF. *Aging and Human Longevity*. Birkhauser, 1997. Boston.
7. Schut L. Motor system changes in the aging brain: what is normal and what is not. *Geriatrics*, 1998; 53, Suppl. 1; s16-19.
8. Salgado A. *Envejecimiento Cerebral Normal y Patológico. Papel del Ion Calcio*. Ediciones ROL, S.A. 1992. Barcelona.
9. Moriguchi Y, Jeckel Neto. *Biología Geriátrica*. EDIPUCRS, 2003, Porto Alegre.
10. Masoro E., Austad. *Handbook of the Biology of Aging*. Sixth Edition. Academic Press/Elsevier, 2006, Burlington Mass.
11. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987; 44: 21-3.
12. López J.H. *Semiología Geriátrica, Anamnesis y Examen físico del anciano*. Editorial Médica Celsus, 2010, Bogotá.
13. Steifler JY. Asymptomatic carotid stenosis: intervention or just stick to medical therapy-the case for medical therapy. *J Neural Transm* 2011; 118 (4): 637-40.
14. Moriguchi, Moriguchi. *Biología Geriátrica Ilustrada*. Fundo Editorial BYK, 1988, Sao Paulo.
15. Timiras P. *Bases fisiológicas del envejecimiento y Geriátrica*. Masson S.A., 1997, Barcelona.
16. Humphrey PR, Du Boulay GH, Marshall J. et al. Cerebral blood-flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet*. 1979 Oct 27;2(8148):873-7
17. Tyas SL., Snowdon DA., Desrosiers MF., et al. Healthy ageing in the Nun Study: definition and neuropathologic correlates. *Age & Ageing* 2007; 36: 650-655.
18. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997; 37(2): 150-6.
19. Crystal H., Dickson D., Fuld PA., et al. Clinico-pathological studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology*.1988; 38:1682-1687.
20. Snowdon DA., Greiner LH., Mortimer JA., et al. Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease. The Nun Study. *JAMA*, 1997,277: 813-817.

21. Nakano M, Oenzil F, Mizuno et al. Age-related changes in the lipofuscins accumulation of brain and heart. *Gerontology* 1995; 41 (Suppl 2): 69-79.
22. American Psychiatric Association. *Psychiatric Self Assessment & Review*, 1999, American Psychiatric Association.
23. Coria F. Patología molecular del envejecimiento cerebral, en: R. Alberca y S. López-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Editorial Médica Panamericana, 2007, México.
24. Román. Vascular Dementia: Distinguishing Characteristics, Treatment, and Prevention. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: S296-304.
25. Wakefield DB, Moscufo N, Guttman CR, et al. White Matter Hyperintensities Predict Functional Decline in Voiding, Mobility, and Cognition in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2010, 58: 275-281.
26. Mortimer. Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics*, 1997, 52, Suppl2: S50-S53.

*José R. Jauregui
Eduardo J. Premoli*

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento del aparato de la visión es crucial en la calidad de vida de la persona anciana. El límite de la funcionalidad determina la intervención médica para la corrección mediante ortesis o prótesis que ayuden o suplan el deterioro ocurrido en la capacidad del órgano.

La importancia de la pérdida funcional de este sistema sensorial no sólo radica en su función particular, sino en las interrelaciones con otros sistemas como el del equilibrio corporal y la consecuente posibilidad de que el sujeto este predispuesto a las caídas; o el aislamiento progresivo que genera la visión deteriorada, con la consecuente posibilidad de que se desarrolle una depresión secundaria.

Es de crucial importancia para el geriatra, el médico de familia o general conocer estos cambios debido a que se debe recomendar ciertas pautas de seguridad a las personas que presentan algunos de ellos.

Las normas y recomendaciones de las guías de prácticas preventivas

como la "Task Force Canadiense", recomiendan fuertemente el control de la función del aparato visual, una vez por año, a partir de los 65 años en adelante y según la Academia Americana de Oftalmología (AAO) un control visual anual a partir de los 40 de edad¹ (ver figuras 20.1 y 20.2).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO EN EL APARATO DE LA VISIÓN

Con la edad, los tejidos periorbitales pierden elasticidad y hay disminución de la grasa subcutánea en la misma región, por lo que la cara se vuelve más flácida y se empieza a desarrollar lo que se denomina dermatochalasis (figura 20.3) que es el estiramiento de la piel del párpado superior formando un sobreparpado que muchas veces se lo confunde con una ptosis o caída verdadera del párpado pero que en realidad no lo es dado que su etiología es la piel circundante (figura 20.4).

Figura 20.1. El ojo y sus partes.

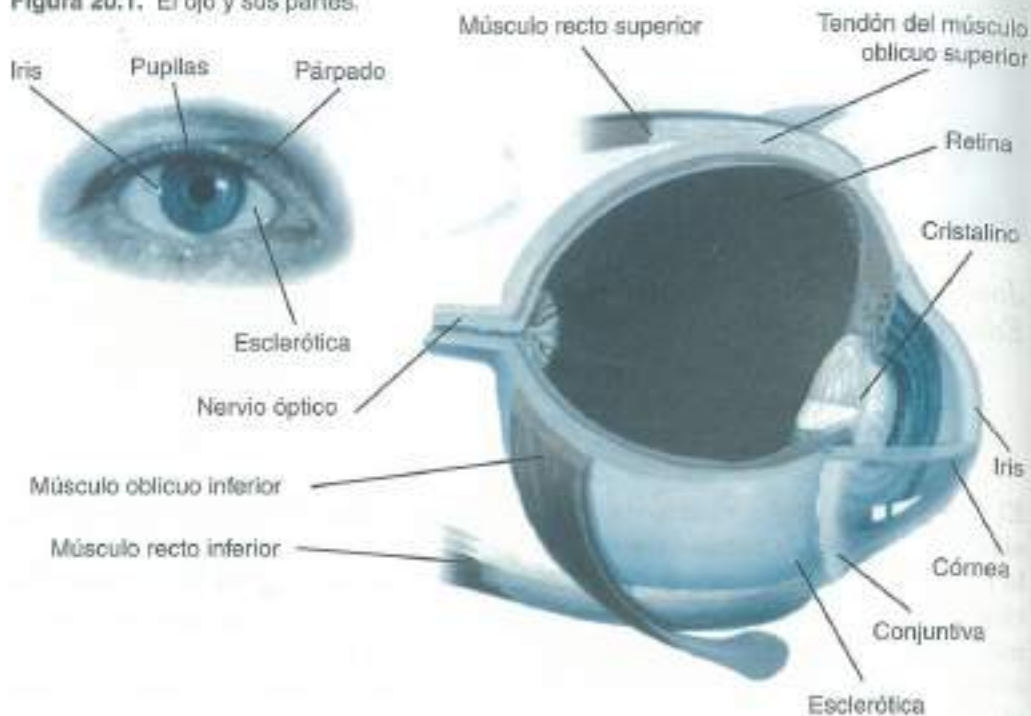


Figura 20.2. Esquema del globo ocular.

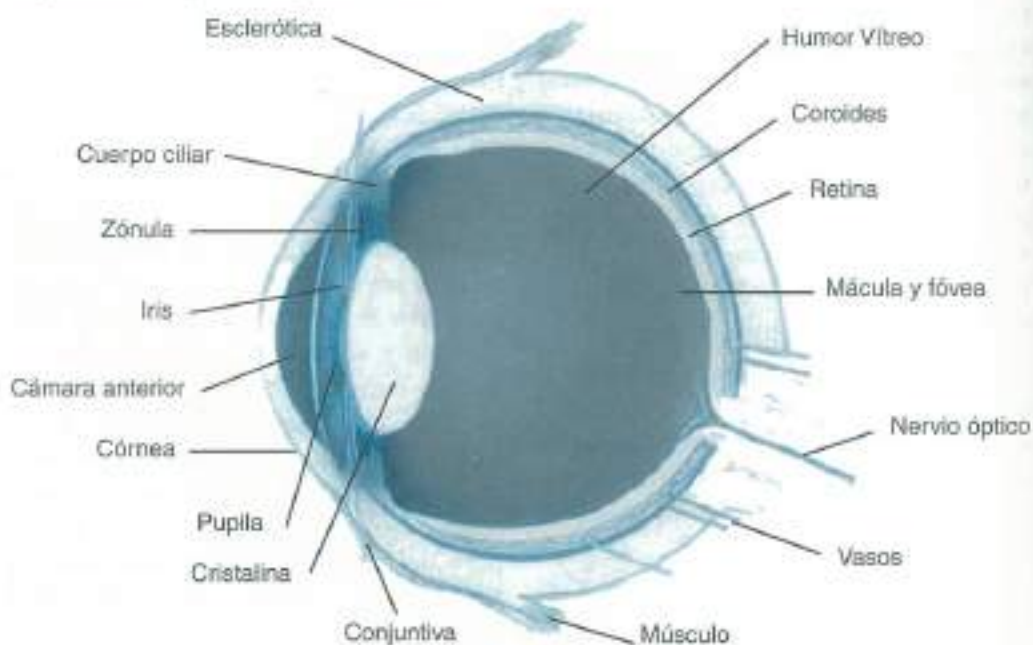
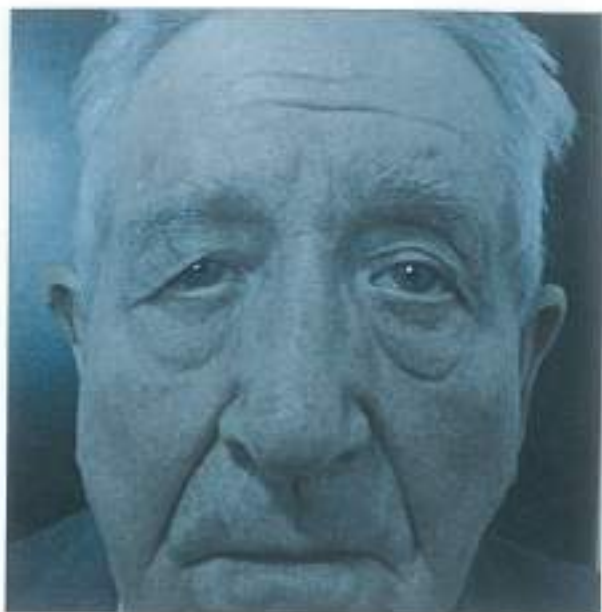
Fig
el o
tercla
los
los
cia
cor
tie
daFig
bila
tap
que
ast

Figura 20.3. Dermatochalasis en el ojo derecho, lo cual parecería tener una ptosis



Así mismo, la atrofia producida por la edad, por sarcopenia, de los músculos periorbitales y el estiramiento de los tendones en especial la dehiscencia del músculo elevador del párpado, contribuyen a que el párpado superior tienda a caer, esto si es una ptosis dado que su origen es muscular (figura

20.4). El defecto palpebral genera ojos semicerrados o chicos, nunca debe el párpado superior sobrepasar el límite de la pupila, dado que esto provocaría una alteración en la percepción visual al tener tapado el centro pupilar o eje visual.

Figura 20.4. Ptosis palpebral bilateral, véase como el párpado tapa el eje visual central lo que produce una mirada de astrónomo para poder ver.





Figura 20.5.

Ectropion con los subsiguientes cambios en la conjuntiva tarsal.

En el párpado inferior se le sumaría la posibilidad de que el anciano desarrolle ectropión o entropión, situaciones muy molestas que deben tratarse adecuadamente. La posibilidad de que la sequedad ocular que genera el ectropión junto con los cambios de queratinización del epitelio conjuntival, el lagofthalmos (mala oclusión ocular), y la gran posibilidad de producirse úlceras corneales por éste último defecto

y la molestia de las pestañas al rozar la conjuntiva o la córnea, que también generan secreciones e irritación conjuntival en el entropión, es causa suficiente para actuar enérgicamente en esta situación fisiológica exagerada.

El film lagrimal está compuesto de tres capas una lipídica una acuosa y otra mucinosa. La disminución de la secreción de la glándula lagrimal reduce el film lagrimal actuando so-



Figura 20.6.

Entropion con la mala dirección de las pestañas hacia la córnea.

Figura 20.7.
Inflamación conjuntival por
ojo seco crónico.



bre la capa acuosa de la lágrima y la disminución de las células de Goblet, provenientes de la conjuntiva, actúan sobre la capa mucosa o mucinosa del film lagrimal que en definitiva provocan un acortamiento en la durabilidad y la calidad de la lágrima dando un ojo seco del anciano, y los cambios atróficos en el tejido conjuntival asociado a una hipertrofia de las glándula grasas del borde palpebral, aumenta el riesgo de tener infecciones.

Los cambios en la córnea pueden ser frecuentes, y el más llamativo es la disminución de la sensibilidad, lo que trae aparejado la posibilidad de sufrir lesiones ya que se disminuyen los mecanismos de defensa por un menor parpadeo y una sensibilidad alterada donde el impacto de cuerpos extraños (ejemplo frente al viento fuerte o al polvo del ambiente) son desapercibidos pero producen lesiones incluso algunas serias (figura 20.7).

El cuerpo ciliar, que es el músculo de la dilatación del iris, se pone más rígido y la pupila más chica. Con esto se observa una menor entrada de luz y un menor movimiento del iris; ese cambio fisiológi-

co (el más asociado a la edad y más frecuente) es la presbicia, eso se debe a la falla en la acomodación que se produce en el músculo ciliar con lo que se produce un defecto en el foco, especialmente en las distancias cercanas.

El iris también divide la cámara anterior de la cámara posterior del ojo, ambas cámaras están bañadas por el humor acuoso. En la unión de la cornea con el iris y cuerpo ciliar se forma un ángulo y ahí se encuentra el canal de Schlemm por donde se drena el humor acuoso, dependiendo de la apertura que éste tenga será el drenaje mayor o menor de humor acuoso, ahora bien con los años éste ángulo se achica y predispone a los ancianos a sufrir de glaucoma crónico simple porque el drenaje se ve alterado habiendo un aumento de humor acuoso en las cámaras del ojo con tal motivo aumenta la presión en ambas cámaras lo que generará una alteración vascular en la cabeza del nervio óptico y con el paso del tiempo generará una disminución en el campo visual² (figuras 20.8, 20.9 y 20.10).

El cristalino, uno de los elementos transparentes del ojo y a su vez refrac-

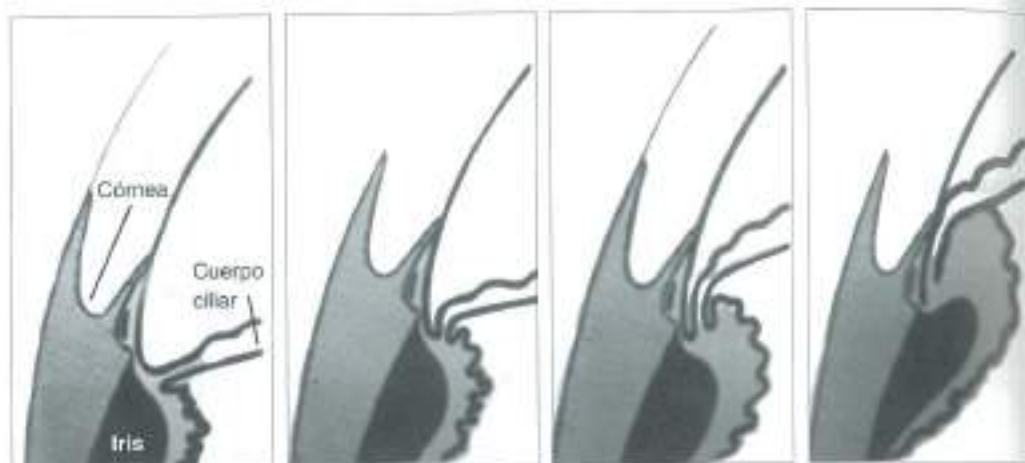


Figura 20.8. Diferentes tipos de ángulo, véase la disposición del iris en su inserción en la córnea como cambian los diferentes grados de ángulo escleral que van desde el más abierto a la izquierda hasta el más cerrado a la derecha.

tivos, se vuelve más opacos con el paso del tiempo debido a la foto-oxidación de aminoácidos como el Triptófano y otros grupos proteicos como las alfa, beta y gamma cristalinas, así como el aumento en la densidad de las fibras del núcleo del cristalino que son células embrionarias que se diferencian y se empiezan a degenerar sin renovación alguna. Estos

elementos adquieren una coloración verdosa u ocre y se tornan menos transparentes, formando la famosa catarata. La cirugía de catarata consiste en el reemplazo y remoción de la catarata por un lente intraocular; es la cirugía más prevalente del mundo y uno de los mayores cambios en la calidad de vida en la ancianidad (figuras 20.11 y 20.12).

Figura 20.9.
Visión normal



Figura
cañón
un g

debi
gen
gar,
tam
llam
o mi

Figura
Cata
impo

Figura 20.10. Visión en cañón de escopeta de un glaucoma avanzado.



El humor vítreo tiende a encogerse, debido a la pérdida de las fibras de colágeno, y la acumulación de agua en su lugar, pudiendo traccionar así a la retina, también se licúa y presenta opacidades, llamadas comúnmente moscas volantes o miodesopsias (figura 20.13).

Los cambios retinales asociados a la edad no están claramente definidos, aunque sufre cambios capilares en la coroides y la pérdida de células en la capa del epitelio pigmentario, lo que favorecería la aparición de una enfermedad muy común en los ancianos, como es la de-

Figura 20.11. Catarata de opacificación importante.

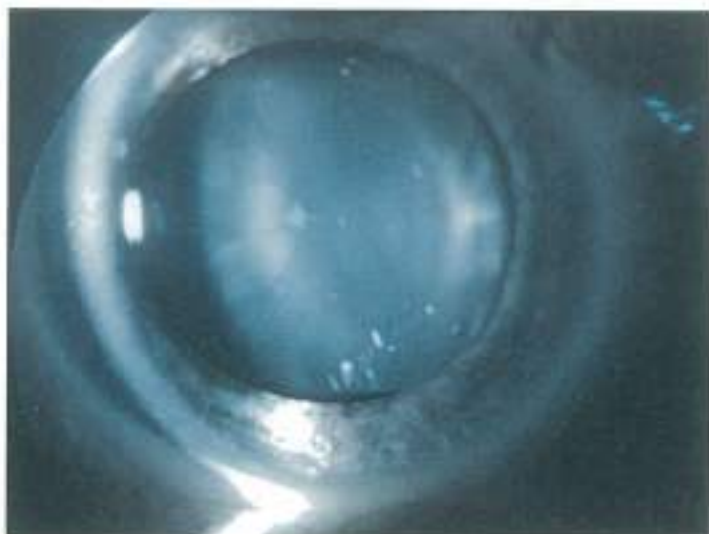


Figura 20.12. Visión de un sujeto que es portador de una catarata.



Figura 20.13. Miodesopsias.



gener
(solo
o húr
perdi

Figura
Macul
húme
memb
coroid

Figura
Macul
deger
pigme

Evalu

Los
visti

generación macular que puede ser seca (solo cambios del epitelio pigmentario) o húmeda cuando se acompaña de una pérdida de la permeabilidad de los capi-

lares coroideos y se genera una hemorragia subretiniana que luego al disolverse dejará una maculopatía seca^{3,4} (figuras 20.14 y 20.15).

Figura 20.14.
Maculopatía húmeda producto de una membrana neovascular coroidea.

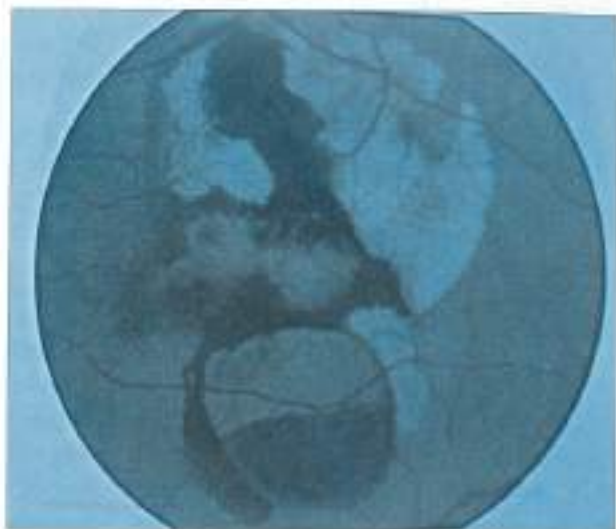
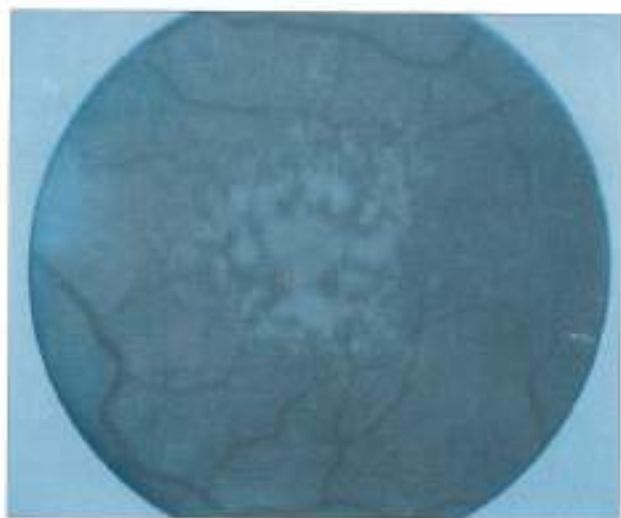


Figura 20.15.
Maculopatía seca con degeneración del epitelio pigmentario de la retina.



Evaluación funcional aplicada

Los diferentes grados de deficiencia visual son importantes de conocer a la hora de evaluar funcionalmente a nuestros pacientes.

Se considera ciego a una persona del punto de vista legal cuando la mejor corrección de la agudeza visual en el ojo menos afectado es menor o igual a 20/200, o el campo visual es menor o igual a 20 grados.

Cuando la mejor corrección de la agudeza visual en el ojo menos afectado es menor o igual a 20/70 o el campo visual es menor o igual a 10 grados se considera visión parcial, y finalmente cuando la mejor corrección de la agudeza visual en el mejor ojo es menor o igual a 20/50 se considera visión funcionalmente deficiente.

En el Baltimore Eye Survey (Estudio Baltimore del Ojo), la prevalencia de pérdida de la visión (definida como menor a 20/40 en el ojo menos afectado) fue casi de 2% en personas de raza blanca y 8% en afroestadounidenses, en el grupo de edad entre 60 y 69 años; en los de 80 años

y mayores, de 35% en caucásicos y 40% en afroestadounidenses. En un estudio que llevó a cabo el mismo grupo en hogares de internación crónica, se encontró que la prevalencia de mala visión era de alrededor de 36% (entre los participantes del estudio, 57% eran caucásicos y 43% afroamericanos).

La ceguera es más prevalente en asilos que en la comunidad. En mayores de 70 años era 18.8 y 6.2 veces más altas en caucásicos y afroamericanos respectivamente, que en la comunidad.

La evaluación de la agudeza visual en atención primaria de la salud es fundamental y debe hacerse por medios útiles y prácticos como la cartilla de Jagger. Es importante el seguimiento anual de esta evaluación debido a que las pérdidas y la prevalencia de enfermedades de la visión en ancianos es muy alta.

PUNTOS CLAVES

- Se caen los párpados y se presenta el ectropión y entropion.
- Cae la función lagrimal (sequedad).
- La sensibilidad corneal cae 50%.
- Hay opacidad del cristalino,
- Disminuye la trama y se empieza a licuar el humor vítreo,
- Se endurece el músculo ciliar (presbicia).
- La retina sufre cambios degenerativos.
- Se produce una pérdida gradual de la visión estática y mayor de la dinámica.
- El trastorno más importante es la pérdida de adaptabilidad a los cambios de luz (encandilamiento).
- Disminuye la sensibilidad al contraste. No se discrimina el objeto del fondo.

Bib

1. Fm
2. Al 12
3. C; 48
4. C; C;

Bibliografía

1. *Fundamentals & principles of Ophthalmology 2002: American Academy of Ophthalmology (AAO).*
2. Alward, W.L., *Medical management of glaucoma.* N Engl J Med, 1998, 339(18): p. 1298-307.
3. Carter, T.L., *Age-related vision changes: a primary care guide.* Geriatrics, 1994, 49(9): p. 37-42, 45; quiz 46-7.
4. Cullom R D , C.B., *The Wills Eye Manual*, s. edition, Editor, 1995; J.B.Lippincott Co.

José R. Jauregui

INTRODUCCIÓN

Los oídos tienen dos funciones: una es oír y la otra es mantener el equilibrio. La audición se presenta después de que las vibraciones cruzan el tímpano hacia el oído interno. Luego, son convertidas en impulsos nerviosos y transportadas al cerebro por medio del nervio auditivo¹⁻⁶.

El equilibrio se controla en una parte del oído interno. El líquido y las pequeñas vellosidades en el conducto semicircular óseo (laberinto) estimulan el nervio que ayuda al cerebro a mantener el equilibrio.

A medida que la persona envejece, las estructuras auditivas se deterioran. El tímpano con frecuencia se hace más grueso y los huesecillos del oído medio y otras estructuras se afectan y, con frecuencia, se hace cada vez más difícil conservar el equilibrio⁶ (figuras 21.1 y 21.2).

La audición puede disminuir ligeramente, en especial la de los sonidos de alta frecuencia, particularmente en personas que han estado expuestas a mucho ruido cuando eran jóvenes. Esta pérdida de audición relacionada con la edad se denomina *presbiacusia*⁷.

OÍDO MEDIO

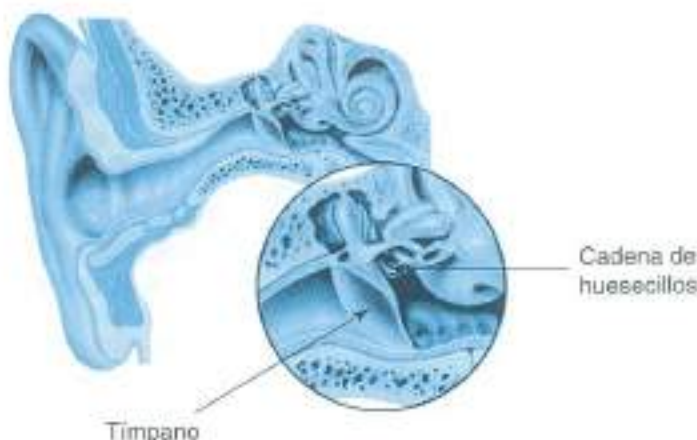


Figura 21.1. Representación del oído medio.

OÍDO INTERNO

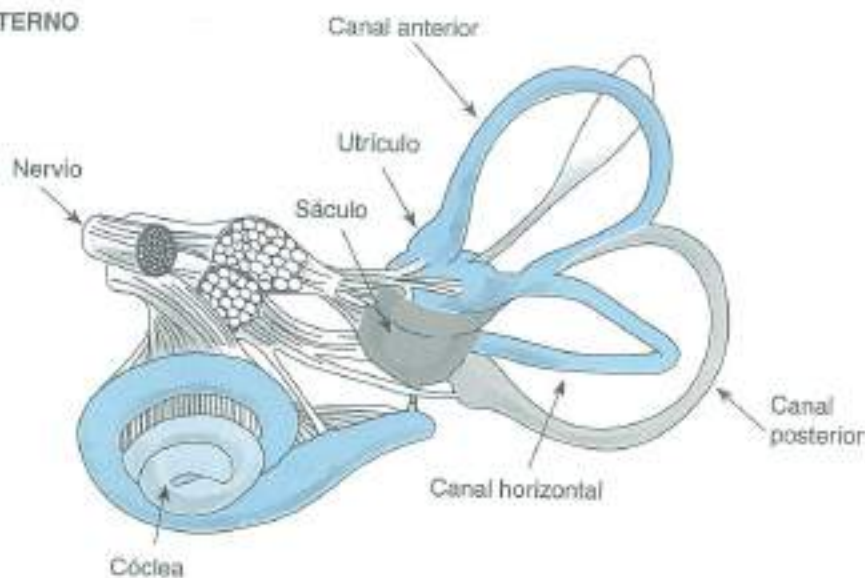


Figura 21.2. Con el envejecimiento se producen cambios importantes en el oído interno y medio que suelen afectar la audición normal y el equilibrio.

La nitidez (agudeza) de la audición puede declinar ligeramente comenzando alrededor de los 50 años, posiblemente ocasionada por cambios en el nervio auditivo. Además, el cerebro puede tener una disminución leve de la capacidad para procesar o traducir los sonidos en información significativa. El tapón de *cerumen*, el cual se puede extraer en el consultorio médico, es otra causa de dificultad para oír y es más frecuente con la edad.

La hipoacusia sensorineural implica daño al oído interno, el nervio auditivo o el cerebro. Este tipo de hipoacusia puede o no responder al tratamiento y por medio de audífonos se puede ayudar al funcionamiento.

La hipoacusia conductiva se presenta cuando el sonido tiene problemas para atravesar el oído externo y medio

hasta el oído interno. Es posible que la cirugía o un audífono sirvan para este tipo de hipoacusia, dependiendo de la causa específica.

El ruido anormal y persistente del oído (*tinnitus*) es otro problema bastante común de la audición, especialmente para adultos mayores y, por lo regular, es el resultado de una hipoacusia leve.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO EN EL APARATO DE LA AUDICIÓN

En la anatomía externa del pabellón auricular a través de los años sobreviene un alargamiento del lóbulo de la oreja y el crecimiento de pelo en el conducto auditivo externo (CAE). En este

último además hay deshidratación del cerumen, aumento de su producción y mayor posibilidad de que este ocluya el CAE (tapones de cera) ⁹.

Los problemas auditivos aumentan con la edad; más del 30% de los mayores de 65 años y 50% de los mayores de 80 años, tienen una pérdida auditiva demostrable por audiograma. A su vez los hombres tienen 20% más deterioro auditivo que las mujeres. Esta pérdida de audición producto de los años, es denominada presbiacusia; su evolución depende de factores genéticos y ambientales. Se reconoce que los individuos sometidos al estrés de la vida de la ciudad tienen una pérdida auditiva mayor que los individuos que viven en áreas rurales ^{8,10}.

La presbiacusia se define como una pérdida progresiva, bilateral y generalmente simétrica de la audición, relacionada directamente con el envejecimiento del sistema auditivo, que

no puede ser explicada por procesos traumáticos, genéticos o patológicos extraordinarios ⁹.

El mecanismo básico de esta pérdida sensorial es una atrofia en la cóclea, que es el lugar donde se inicia el proceso de audición al interior del oído interno. Dependiendo de las estructuras que se encuentren altamente involucradas se hablará de distintos tipos de presbiacusia.

Para confirmar si se trata de estas u otras alteraciones, el médico cuenta con la audiometría, que no es otra cosa que una curva de audición, la que determina en que rangos está alterada la audición y según la forma de dicha curva se establecen algunos patrones diagnósticos. La presbiacusia se caracteriza en todos los casos, por presentar en una audiometría una curva sensorineural simétrica descendente, con pérdidas mayores en los tonos altos en un inicio (figura 2.3).

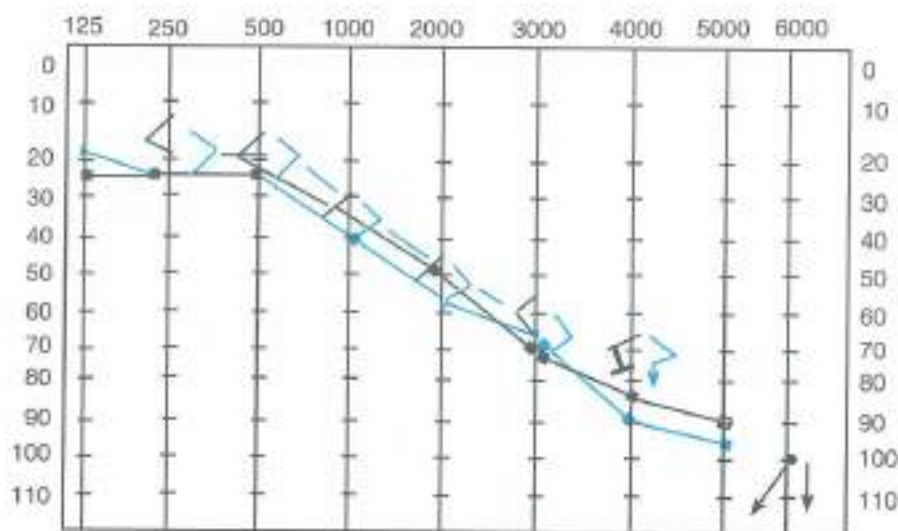


Figura 21.3. Audiometría representativa de una Presbiacusia.

La presbiacusia trae consigo dos grandes problemas para el paciente mayor: el Tinnitus (que es una especie de ruido o zumbido constante y desagradable), y la pérdida de comprensión del lenguaje. Lentamente el anciano que no entiende bien el lenguaje comienza a aislarse de su grupo social, terminando sólo y hostil al medio. Por otro lado, el Tinnitus y sus consecuencias psicológicas (insomnio, nerviosismo durante el día), representa uno de los motivos de consulta más frecuente y difícil de resolver.

En la génesis de los distintos tipos de presbiacusia, además del factor determinante fundamental de la edad, intervienen otros factores genéticos y medioambientales. Entre los primeros, además de la edad, destacan el sexo, antecedentes familiares de sordera y las patologías cocleovestibulares concomitantes, como la enfermedad de Menière. Entre los ambientales destaca la exposición al ruido^{11, 12}. Se han descrito varios tipos anatomopatológicos¹³. En la presbiacusia sensorial, se observa atrofia del órgano de Corti en la extremidad basal de la cóclea, con pérdida continua de células ciliadas, sobre todo externas, afectando la zona conversacional. Se caracteriza por una caída abrupta en frecuencias agudas. En la presbiacusia neural, hay pérdida de 50% o más de neuronas cocleares. Aparece una pérdida progresiva de la discriminación del habla, en presencia de una audiometría tonal normal. En la presbiacusia estrial se pierde el 30% o más del tejido estrial, con una audiometría tonal plana que afecta a todas las frecuencias, asociada a una discriminación del habla normal. La presbiacusia mecánica o coclear se debe a alteraciones de los sistemas me-

cánicos; membrana basilar y ligamento espiral. Su diagnóstico se hace por exclusión, o en ausencia de alteraciones histológicas aparentes⁹. Cuando los pacientes reúnen criterios patológicos significativos en más de una estructura coclear, se clasifican como presbiacusia mixta. El 25% de los casos de presbiacusia no reúne criterios morfológicos ni audiométricos de ninguno de los tipos anteriores. Se clasifican como presbiacusias indeterminadas⁵.

Aplicación o importancia clínica de estos conocimientos

Es importante el rastreo de la hipoacusia producida por la edad debido a la pérdida de la calidad de vida que esto conlleva y a que hay que evaluar siempre la posibilidad de proveer una ortesis como es un audífono para tratar de aliviarla. Este rastreo se puede realizar de manera práctica en el consultorio tratando que el paciente oiga el roce entre sus cabellos a 2 cm de su Pabellón Auricular, mediante un audiómetro portátil o solicitando un estudio audiométrico formal.

La audiometría es un examen que tiene por objeto cifrar las alteraciones de la audición en relación con los estímulos acústicos, resultados que se anotan en un gráfico denominado audiograma.

Para realizar e interpretar la audiometría es necesario entonces conocer:

- Las vibraciones acústicas.
- La fisiología de la audición.
- La fisiopatología de la audición.

gru
1.

2.

de
fisi
vicio
saje
ract
las
neureco
gun
otra
func
tegr
Sist] áreas
cuer
nido
res
rose

El oído está constituido por dos grupos de estructuras anatómicas:

1. El aparato de conducción (oído externo y oído medio) que transmite las vibraciones acústicas al oído interno; su fisiología está esencialmente regida por las leyes de la física; sus trastornos pueden estar cifrados claramente en relación con las unidades físicas.
2. El aparato de percepción que constituye el órgano sensorial (oído interno, cóclea, fibras nerviosas y centros auditivos superiores).

El fenómeno acústico cesa a nivel de oído interno, donde la estimulación física es traducida en un impulso nervioso; allí la cóclea transforma el mensaje sonoro en potenciales nerviosos característicos que ya no son regidos por las leyes de la fisicoacústica, sino por la neurofisiología.

La imagen del impulso nervioso recorre la vía auditiva, donde sufre algunas modificaciones, resultantes de otras referencias periféricas o de otras funciones nerviosas, que terminan integrándola en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central.

Esta imagen llega a nivel de las áreas corticales auditivas, donde toma cuerpo la conciencia elemental del sonido que le ha hecho nacer, esto corresponde al fenómeno auditivo neurosensorial puro. El mensaje sonoro se

carga entonces de un valor informativo, descifrado por los centros auditivos superiores.

Se pueden jerarquizar los mecanismos fundamentales de la audición en 4 estados:

1. Obtención y reconocimiento de las cualidades acústicas de un estímulo sonoro simple (por ejemplo: tono puro).
2. Identificación de elementos acústicos más complejos (por ejemplo: fonemas).
3. Simbolización de los elementos sonoros, uniéndose una significación a cada uno de ellos. Este tercer estado conduce a la noción de conceptos abstractos (vocablos).
4. Comprensión del conjunto de los elementos simbólicos individualmente estructurados en el estado precedente; es la construcción del lenguaje. Este estado parece ser exclusivo del hombre y no tiene que ver con la audición en sí misma.

Puede decirse que para cada uno de estos estados, el mecanismo receptor debe manifestar una actitud particular.

- 1° grado: La audibilidad.
- 2° grado: La nitidez.
- 3° grado: La inteligibilidad.
- 4° grado: La comprensión.

La simbología habitualmente usada en los informes audiométricos es la siguiente:

○ : Vía aérea del OD	> : Vía ósea del OI (sin enmascarar OD)
× : Vía aérea del OI	△ : Vía aérea del OD con OI enmascarado
[: Vía ósea del OD (OI enmascarado)	□ : Vía aérea del OI con OD enmascarado
] : Vía ósea del OI (OD enmascarado)	△△ : Umbrales de disconfort.
< : Vía ósea del OD (sin enmascarar OI)	⇓ : Ausencia de umbral.

AUDICIÓN Y VALORACIÓN FUNCIONAL

Cuando se realiza la VGI (Valoración Geriátrica Integral), es fundamental conocer y adaptarse a las pérdidas sensoriales, en particular la de la audición.

La VGI puede afectarse si el paciente no escucha o no entiende bien las órdenes dadas, por ejemplo cuando uno realiza comandos o hace preguntas en una evaluación cognitiva.

Muchas veces es necesario hablar claro, de frente, despacio y con frases simples para que el paciente oiga y entienda bien, otras veces debemos adaptar la audición mediante el uso adecuado del audífono del paciente si este lo tuviera y si no fuera así utilizar algún dispositivo que aumente el volumen de nuestra voz, o simplemente si no tenemos medios, colocar el estetoscopio en los pabellones auriculares del paciente y hablar por la campana para amplificarla¹⁴.

Puntos clave

- El Cerumen se deshidrata y aparece más probable el impacto de un tapón.
- Se pierden las células del órgano de Corti.
- Se pierden células Coccleares.
- Se afina la Membrana Basilar.
- Se afinan los capilares de la Stria Vascularis (Origen de la Endolinfa).
- Degeneración de los ligamentos Espirales.
- La suma de los cambios produce una pérdida de la audición en las frecuencias altas y bajas.
- Hay menos capacidad de fenómeno de "Reclutamiento".
- Disminuye la discriminación sobre todo en charlas grupales.
- Cae primero la sensibilidad a los agudos.

Bibliografía

1. Frisina, R.D., Age-related hearing loss: ear and brain mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. 1170: 708-17.
2. Harris KC, Mills JH, He NJ, Dubno JR, et al., Age-related differences in sensitivity to small changes in frequency assessed with cortical evoked potentials. *Hear Res*, 2008. 243: 47-56.
3. Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, Wisniewski SR et al., Race and sex differences in age-related hearing loss: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*, 2005. 53: 2119-27.
4. Huang, Q. and J. Tang, Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267: 1179-91.
5. Zhan W, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R et al., Generational differences in the prevalence of hearing impairment in older adults. *Am J Epidemiol*. 2010; 171: 260-6.
6. Christensen N, D'Souza M, Zhu X, Frisina RD., Age-related hearing loss: aquaporin 4 gene expression changes in the mouse cochlea and auditory midbrain. *Brain Res*, 2009. 1253: 27-34.
7. Echt KV, Smith SL, Burridge AB, Spiro A., Longitudinal changes in hearing sensitivity among men: The Veterans Affairs Normative Aging Study. *J Acoust Soc Am*. 128:1992.
8. Schuknecht, H.F. and M.R. Gacek, Cochlear pathology in presbycusis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1993. 102(1 Pt 2): 1-16.
9. Sanz Fernandez, R., Deficit auditivo en el anciano. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*. 1990. 25: 241-244.
10. Seidel D, Crilly N, Matthews FE, Jagger C, et al., Patterns of functional loss among older people: a prospective analysis. *Hum Factors*, 2009. 51: 669-80.
11. Willott, J.F., T. Hnath Chisolm, and J.J. Lister, Modulation of presbycusis: current status and future directions. *Audiol Neurootol*, 2001. 6: 231-49.
12. Ciges M, F.F., Cortés R. , Presbiacusia. en: *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Presbiacusia*. Vol. II, parte III. 1999, Guadalajara, Mexico: Proyectos Medicos S.L.
13. Gil-Carcedo LM., *Anatomía del Oído*. 1995: Ed. Menarini - Área científica.
14. Kaplan R, J.J., Schapira M., *EL ANCIANO ENFERMO: Metodología y correlaciones clínico-semiológicas. Instrumentos de valoración geriátrica*. Ed. Española ed. "Geriatría desde el principio" ed. Juan Macías Nuñez, 2005, Barcelona: EDITORIAL GLOSA.

*Carlos Alberto Cano Gutiérrez
Juan Sebastián Gelves Rueda*

INTRODUCCIÓN

Los marcados cambios en la pirámide poblacional, que han dado como resultado un notorio incremento de la población anciana, traerán como consecuencia un gran número de personas con alteraciones cognoscitivas y es así como todos aquellos que trabajamos en salud, debemos estar preparados para un adecuado diagnóstico e intervención ¹.

Las alteraciones cognitivas son un hallazgo muy frecuente en la población anciana y sus implicaciones o desenlaces dependerán del motivo y causa de las mismas, pasando desde cambios normales o esperados para la edad, hasta enfermedades neurodegenerativas de gran impacto para la persona, la familia y la sociedad ¹.

Los estudios han sugerido que más de la mitad de los adultos mayores de 65 años tienen preocupaciones acerca de su memoria ^{2,4}, y el hecho de perder sus facultades mentales y la independencia están entre los aspectos más temidos del envejecimiento. Por esto es necesario entender lo que es el envejecimiento normal o típico, en contraste con el desarrollo de un proceso patoló-

gico y, además, entender qué factores contribuyen a mejorar el estado cognitivo con la edad.

En este capítulo se ofrece un resumen de las principales características de la función cognitiva en adultos mayores y como son afectadas por el envejecimiento, teniendo en cuenta las alteraciones biológicas que se dan a medida que pasan los años.

FUNCIONES COGNOSCITIVAS

Se definen como funciones cognoscitivas aquellas que nos llevarán al aprendizaje y por ende al conocimiento, como una característica de los seres humanos. Las más estudiadas son la memoria, el lenguaje, el juicio, el raciocinio, la abstracción, la secuenciación y el pensamiento. Todas ellas se relacionan entre sí, y dan como resultado la capacidad del ser humano de interactuar con los demás y a su vez entender, transmitir y crear, entre otras. El conocimiento es en esencia el producto de estas combinaciones y su principal aliado, es la memoria, siendo esta alteración la que

mayor compromiso va a tener sobre el mismo ¹.

Hay muchas variables que afectan el envejecimiento cognitivo, incluyendo la educación, inteligencia y las habilidades sensoriales. Teniendo en cuenta la cantidad de influencias externas que pueden moderar el proceso de envejecimiento cognitivo, no es sorprendente que la variedad interindividual se incremente con la edad. Adicionalmente, la variabilidad intraindividual también debe ser tenida en cuenta en el momento de la evaluación del funcionamiento cognitivo de los adultos mayores. Por ejemplo, los efectos de la hora del día en el funcionamiento cognitivo han sido bien establecidos en adultos mayores, encontrando que las habilidades cognitivas tienen un pico en la mañana y decaen gradualmente a lo largo del día ^{4,6}. Los adultos mayores tienden a ser más activos y enérgicos en las mañanas y muestran mayor adherencia a la medicación y a las citas durante estas horas ⁷.

Ahora, en cuanto a inteligencia general, la definición más aceptada es que es una medida de capacidad en todo tipo de tareas intelectuales. La inteligencia general puede ser dividida más específicamente en los conceptos de inteligencia fluida e inteligencia cristalizada ⁸. La inteligencia fluida es el factor principal de la mayoría de las pruebas de inteligencia, que mide el grado en que un individuo puede resolver problemas nuevos sin ningún tipo de formación previa. Por otro lado, la inteligencia cristalizada es la cantidad de conocimientos e información del mundo que se lleva a la situación de prueba. Se ha establecido que la inteligencia fluida disminuye en los adultos

mayores y la inteligencia cristalizada persiste bien conservada. La teoría general es que aumenta la inteligencia fluida durante toda la infancia hasta la edad adulta joven para luego estancarse y eventualmente disminuir con el tiempo; la inteligencia cristalizada en cambio aumenta desde la infancia hasta edades avanzadas ⁸.

Las capacidades intelectuales están fuertemente influenciadas por factores genéticos. Basados en estudios con gemelos, algunos investigadores han estimado que la habilidad cognitiva en edades avanzadas es determinada significativamente (aproximadamente 50%) por el nivel de inteligencia en la niñez ^{9,10}. Adicionalmente hay factores genéticos importantes que influyen el desarrollo de procesos y enfermedades relacionadas con la edad ^{6,11-13}, como la enfermedad aterosclerótica, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión, falla cardíaca, entre otras, y éstas a su vez influenciarán el desarrollo cognitivo del individuo.

CONCEPTO DE RESERVA COGNITIVA

La capacidad de procesamiento de la información refleja la eficiencia y el grado hasta el cual un individuo puede manejar un rango de demandas cognitivas, emocionales y funcionales. Muchas teorías acerca del envejecimiento cognitivo han propuesto una reducción relacionada con la edad en la capacidad global de procesamiento de la información que refleja un declive en la función neurofisiológica. Estrechamente vinculado al concepto de capacidad de procesamiento de la información está el de la "reserva cognitiva" ²⁰,

que
apre
les
cada
utili
neu
a la

rebr
imp
atri
duo
que
dad
ralr
tur
cer
ta li
gra
mec
indi
son
ma
con
me
una
tier
reg
con
me
a la
me
la i
vos
de
ada
ma
cog
pro
con

cor

que incluye la habilidad para el mejor aprovechamiento de las redes cerebrales en respuesta a las demandas de cada tarea, así como la capacidad de utilizar estrategias cognitivas o redes neuronales alternativas en respuesta a la injuria cerebral.

Conceptos como el de reserva cerebral y reserva cognitiva han ganado importancia en las discusiones de los atributos diferenciales que los individuos tienen para lidiar con los desafíos que representan el daño o la enfermedad cerebral. La reserva cerebral generalmente se refiere al sustrato estructural neuronal (por ejemplo tamaño cerebral o conteo neuronal) que sustenta la función cognitiva. Dado un mismo grado de patología cerebral por enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, los individuos con cerebros más grandes son menos propensos a exhibir síntomas clínicos de demencia que aquellos con cerebros más pequeños¹⁴. Similarmente, los adultos mayores sanos con una función ejecutiva más desarrollada tienen mayor grosor cortical en ciertas regiones cerebrales clave, comparados con aquellos con función ejecutiva promedio¹⁵. La reserva cognitiva se refiere a la capacidad cerebral de lidiar activamente con el daño cerebral a través de la implementación de procesos cognitivos. Dos individuos con el mismo grado de reserva cerebral estructural pueden adaptarse a la injuria cerebral de forma distinta dependiendo de su reserva cognitiva, es decir, de la cantidad de procesos cognitivos disponibles para la compensación.

Se ha propuesto una teoría de la compensación funcional para explicar

los cambios relacionados con la edad en la activación funcional. Este punto de vista sugiere que estos patrones de activación reflejan el reclutamiento de regiones cerebrales alternativas para contrarrestar el deterioro neurocognitivo^{16, 17}. Estudios han planteado que el envejecimiento reduce la ya limitada reserva de procesos cognitivos, produciendo déficit en tareas cognitivas más complejas¹⁸. Así, el cerebro en envejecimiento requiere reclutar áreas cerebrales adicionales para generar la misma cantidad de recursos que en los adultos más jóvenes.

Los estudios de neuroimagen funcional han comenzado a documentar asociaciones relevantes para la reserva cognitiva¹⁹. Por ejemplo, en un estudio¹⁷ los adultos mayores cognitivamente sanos con mayor reserva cognitiva (estimada por el coeficiente intelectual, educación/ocupación y actividades), tuvieron mayores volúmenes cerebrales por resonancia magnética y actividad cerebral reducida durante el procesamiento cognitivo, presumiblemente porque realizaron un uso más eficiente de sus redes cognitivas. En pacientes con enfermedad de Alzheimer, en contraste, aquellos con mayor reserva cognitiva presentaron volúmenes cerebrales más reducidos pero actividad cerebral mayor, lo que sugiere intentos activos de compensación cognitiva a pesar de neuropatología más avanzada.

La reserva cognitiva es en parte un reflejo de la capacidad intelectual (IQ) y por esto tiene un gran componente genético. Aún así, hay evidencia de que la educación, experiencia ocupacional y la participación en actividades que

estimulan el intelecto ayudan a determinar la reserva^{31,32}. Una mayor inteligencia pre-mórbida y más años de educación se han asociado con una reducción en el riesgo de deterioro cognitivo y demencia^{22,24-25,29-30}. Un estudio de 130 clérigos católicos²¹ sugirió que en los individuos con mayor educación se requirió mayor patología (placas neuríticas) para alcanzar algún nivel de compromiso cognitivo. Más aún, la educación modificó el grado con el cual la patología de la enfermedad de Alzheimer tuvo un efecto deletéreo sobre la cognición. Teniendo esto, la educación (y tal vez la reserva cognitiva en general) no sólo incrementa el umbral para la cantidad de daño que el cerebro puede tolerar antes de desarrollar síntomas, sino que también mitiga los efectos del daño cerebral, probablemente por mecanismos compensadores tales como reorganización funcional o la utilización de redes alternativas. Los efectos benéficos de la reserva cognitiva no sólo aplican a los desórdenes neurodegenerativos.

Estudios han encontrado una relación positiva entre los niveles de educación y el desempeño en tareas cognitivas^{33,36}. Dentro del dominio de la memoria, la educación puede afectar la habilidad de evocación pero generalmente tiene efectos mínimos en la capacidad de reconocimiento, sugiriendo que la educación afecta el desempeño de la memoria principalmente en tareas con altas demandas estratégicas. Los años de educación también han sido asociados con menores tasas de deterioro cognitivo a través del tiempo³⁷ (aunque esto ha sido debatido³⁸⁻⁴⁰), mejor desempeño en tareas cognitivas⁴¹, menor incidencia de demencia⁴² y menor atrofia cerebral, posiblemente porque un alto

nivel educativo es un indicador de la reserva cognitiva. La reserva cognitiva es considerada un proceso tanto pasivo (por ejemplo la capacidad neuronal) como activo (por ejemplo la habilidad para optimizar el desempeño reclutando redes cerebrales alternativas) que permite al individuo lidiar con los cambios cerebrales relacionados con la edad más satisfactoriamente⁴³. Esta capacidad de reserva, a menudo medida por la educación o el vocabulario, se piensa que refleja la capacidad de adaptación o plasticidad de las redes cognitivas que protegen a los individuos de los efectos negativos del envejecimiento. Se han asociado índices de reserva cognitiva positivamente con el desempeño cognitivo en múltiples dominios incluyendo atención y memoria⁴⁴ y se piensa que es un factor protector en contra de la expresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad. La reserva cognitiva parece moderar la relación entre la patología relacionada con la edad y el funcionamiento cognitivo.

Este concepto puede ser relevante para el entendimiento de las diferencias interindividuales para afrontar un amplio rango de desórdenes demenciales como Demencia frontotemporal⁴⁵ o demencia con cuerpos de Lewy⁴⁶, ya que los individuos con mayor reserva cognitiva inician con más recursos y por lo tanto tardan más en alcanzar el umbral crítico donde el déficit empieza a aparecer, aún con una tasa de deterioro similar.

ENVEJECIMIENTO COGNITIVO

Revisiones críticas recientes acerca

del envejecimiento cognitivo sugieren que el deterioro cognitivo puede ser un proceso activo y que la reserva cognitiva puede ser un factor protector en contra de la expresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad. La reserva cognitiva parece moderar la relación entre la patología relacionada con la edad y el funcionamiento cognitivo. Este concepto puede ser relevante para el entendimiento de las diferencias interindividuales para afrontar un amplio rango de desórdenes demenciales como Demencia frontotemporal o demencia con cuerpos de Lewy, ya que los individuos con mayor reserva cognitiva inician con más recursos y por lo tanto tardan más en alcanzar el umbral crítico donde el déficit empieza a aparecer, aún con una tasa de deterioro similar.

del envejecimiento cognitivo distinguen entre procesos que muestran disminución gradual durante toda la vida y aquellos que permanecen estables hasta avanzada edad ⁴⁶. Los mecanismos básicos comunes a muchos procesos cognitivos, incluyendo la velocidad de percepción y pensamiento, la habilidad numérica, memoria de trabajo, y la codificación y recuperación de información nueva, parecen mostrar una pequeña pero continua disminución más o menos lineal en el lapso de la vida adulta, desde los 20 hasta los 80 años, aunque la magnitud y la trayectoria exacta de estos cambios normales es objeto de debate. La mayoría de las funciones que dependen de unas reservas estables de conocimiento se mantienen estables hasta una edad avanzada, y algunas mejoran con la edad, incluyendo la sabiduría. Cuando el deterioro cognitivo se aparta de su camino relativamente lineal para seguir un patrón acelerado de pérdida, se debe sospechar la influencia de procesos patológicos, ya que las distinciones entre éstos y el envejecimiento normal son muy difíciles de desentrañar. Numerosas condiciones pueden socavar la capacidad de procesamiento de información y hacer al cerebro más vulnerable a injurias adicionales. Un modelo simple de la capacidad cerebral y el deterioro sugiere que cuando el número de neuronas funcionales sanas o sus conexiones disminuye por debajo de un nivel de reserva crítica o umbral, las personas manifiestan síntomas de deterioro cognitivo y, eventualmente, demencia ⁴⁷⁻⁵⁰. Adicionalmente, el envejecimiento normal se acompaña de la disminución del flujo sanguíneo en

reposo, la tasa metabólica de consumo de oxígeno y la reactividad vascular de los vasos cerebrales a numerosos moduladores químicos ⁵¹.

Entre las patologías que más contribuyen a la aceleración del deterioro cognitivo que se observa en personas de edad avanzada se incluyen enfermedades sistémicas con efectos cerebrales, tales como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, y enfermedades que se manifiestan fundamentalmente por sus signos y síntomas cognitivos, como la enfermedad de Alzheimer. La apnea obstructiva del sueño (SAOS) puede exacerbar la disfunción cognitiva en pacientes con demencia ⁴¹ y su tratamiento parece mejorar algunos aspectos del funcionamiento cognitivo en los adultos mayores no dementes, así como en las personas con demencia ^{41,62}. Aunque los estudios de la integridad cerebral por ejemplo, los basados en las tecnologías de neuroimagen, como RMN estructural y funcional, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada por emisión de fotón único, y la espectroscopia de RM, proporcionan información adicional sobre el envejecimiento normal versus el patológico, es probable que estas distinciones sigan siendo algo difusas ⁴⁶.

Hay varias teorías que han sugerido un mecanismo único y fundamental que puede explicar gran parte del deterioro de la función cognitiva a través de los diferentes dominios. Estas teorías abarcan desde la explicación a nivel neuroquímico (por ejemplo, la teoría dopaminérgica del envejecimiento), localizado (por ejemplo, la hipótesis frontal del envejecimiento), hasta el nivel

de procesamiento (por ejemplo, las teorías de la velocidad de procesamiento y la inhibición). Estas teorías no son mutuamente excluyentes, ya que tratan de explicar los diferentes niveles en los que las capacidades cognitivas pueden verse afectadas.

Teorías del envejecimiento y cognición

La hipótesis dopaminérgica del envejecimiento postula que la disregulación relacionada con la edad en el sistema de la dopamina media los déficit cognitivos asociados con el envejecimiento normal⁸⁸. Hay evidencia sustancial que sugiere que el envejecimiento normal se acompaña de la disregulación de la dopamina en varias áreas incluyendo el cuerpo estriado y la corteza frontal^{81, 90}, y las fluctuaciones en los niveles de dopamina pueden afectar significativamente la cognición^{91, 92}. Varios estudios han demostrado que los marcadores de la dopamina son un fuerte predictor del rendimiento cognitivo, particularmente de la función ejecutiva, en el envejecimiento normal⁹³⁻⁹⁶.

Algunos investigadores han argumentado que todos los componentes del sistema nervioso presentan un grado similar de cambios relacionados con la edad⁴⁷⁻⁴⁹. Otros han sugerido que existe una vulnerabilidad selectiva de regiones y sistemas cerebrales específicos. Postula la hipótesis frontal que los lóbulos frontales son especialmente sensibles al proceso de envejecimiento y que la disminución en la eficiencia frontal puede explicar muchos de los déficit cognitivos asociados con el envejecimiento cognitivo⁹⁷⁻⁹⁹. Los cambios cognitivos en múltiples domi-

nios como la función ejecutiva, el lenguaje y la memoria se remontan a la ineficiencia en los procesos del lóbulo frontal como la iniciación de estrategia, la recuperación de la memoria de largo plazo y el procesamiento.

Una revisión concisa de los cambios neuronales asociados con el envejecimiento cerebral⁴⁹ provee un modelo de trabajo útil que hace hincapié en dos sistemas críticos relacionados con los procesos cognitivos. El primer componente consiste en cambios en el sistema frontoestriatal, ampliamente asociado con capacidades ejecutivas y de adaptación a nuevos estímulos ambientales y los cambios en el yo físico y mental, y en segundo lugar, en cambios en los lóbulos temporales mediales y los circuitos bidireccionales que enlazan el hipocampo y la corteza de asociación. En general, los datos neurobiológicos se generan y se interpretan a través de un modelo del envejecimiento de "déficit": el deterioro progresivo de los tejidos neurales, sobre la base de "golpes tóxicos" a las macromoléculas vulnerables, el estrés oxidativo acumulado, la disminución de los mecanismos bioreparativos, procesos patológicos sutiles y el desuso, producen deterioro en las habilidades cognitivas.

Sistemas frontoestriatales

La corteza prefrontal expresa de forma particular los cambios relacionados con la edad, que, al igual que una serie de habilidades cognitivas, muestra una disminución lineal en el volumen detectable a los 20 años posiblemente al principio como resultado de la extensa poda sináptica que se produce durante

la
tes
du
al
da
ha
tiv
tas
fic
a,
ten
ñau
nes
cos
har
cog
baj
no
ción
cue
cog
dia
to y

Lót
hip
asso

En
ma
estri
tien
toda
con
de l
exp
ción
A p
neu
de d
la s
enve
que

la transición de la adolescencia a la adultez temprana. Cambios similares se producen en el volumen del cuerpo estriado, al cual la corteza prefrontal está vinculada por una serie de vías paralelas que se han asociado con las funciones cognoscitivas, afectivas y motoras. Dado que estas vías usan neurotransmisores específicos (preferentemente, pero no limitado a, la dopamina) como parte de sus sistemas de comunicación, no es de extrañar que también se produzcan cambios neuroquímicos. Los cambios volumétricos en los sistemas frontoestriatales se han asociado con una menor flexibilidad cognitiva, pérdida de la memoria de trabajo, menor supresión de las respuestas no deseadas o irrelevantes, y disminución en la codificación estratégica de recuerdos. Todos estos son elementos de la cognición que sustentan las actividades diarias, la regulación del comportamiento y el funcionamiento adaptativo.

Lóbulos temporales mediales, hipocampo y sistemas neocorticales asociados

En un grado mucho menor que los sistemas frontoestriatales, el volumen de las estructuras del lóbulo temporal medial tiende a disminuir poco a poco durante toda la vida, pero es poca su correlación con los cambios cognitivos hasta finales de la mediana edad, cuando la memoria explícita (declarativa) tiende a correlacionarse con el volumen del hipocampo. A pesar de que la magnitud de pérdida neuronal en esta región ha sido objeto de debate, es comúnmente aceptado que la atrofia del hipocampo acompaña al envejecimiento normal, pero es menor que la observada con la enfermedad de

Alzheimer. Sin embargo, a medida que el cerebro envejece, en estas zonas se siguen produciendo ramificaciones dendríticas que forman nuevas conexiones neuronales en respuesta a la experiencia (plasticidad neuronal). Técnicas de neuroimagen funcional han mostrado reducciones de los cambios correspondientes en el hipocampo y en el patrón de activación prefrontal en determinados tipos de tareas cognitivas en ancianos sanos, sugiriendo que existen vías alteradas por lo menos para algunas de las tareas de gestión de información. En comparación con el hipocampo, la corteza entorrinal, un área comprometida por la enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, permanece relativamente conservada con el proceso de envejecimiento normal⁶⁵.

La importancia de muchos de los cambios observados en la función diaria no ha sido investigada específicamente, pero es probable que se relacionan con la disminución y los cambios graduales en la motivación, la actividad cognitiva y motora en general, y la eficiencia del aprendizaje que han sido reconocidos como parte de la senectud a lo largo de la historia.

La hipótesis de control inhibitorio sugiere que la disminución de la eficiencia en los procesos inhibitorios puede explicar los cambios relacionados con la edad en ciertas habilidades cognitivas como la memoria de trabajo^{67, 191}. La capacidad de inhibir o suprimir los estímulos irrelevantes se cree que descansa en los lóbulos frontales, y las deficiencias en estos procesos pueden conducir a déficit en las tareas sensibles a interferencias. En el ámbito de la memoria, los adul-

tos mayores muestran un aumento de la susceptibilidad a la interferencia de la evocación en comparación con los adultos más jóvenes, sobre todo cuando los hechos comparten los mismos conceptos y compiten entre sí en la recuperación, el denominado efecto del abanico. El efecto del abanico, llamado así por su semejanza conceptual con un abanico que se dobla, se refiere al hallazgo de que si el número de hechos relacionados con un concepto en particular, es decir el tamaño del abanico, aumenta, la velocidad y la exactitud de la recuperación de estos hechos de la memoria disminuye. Por lo tanto, a medida que aumenta el tamaño del abanico, así mismo lo hace la cantidad de interferencia provocada por la información irrelevante en la memoria. Los adultos mayores son más susceptibles a los efectos del abanico, lo que sugiere una disminución relacionada con la edad de los mecanismos inhibitorios necesarios para filtrar la información conceptualmente relevante^{102, 103}. Estas tareas incluyen la solución de problemas, memoria de trabajo y la atención selectiva.

Los adultos mayores tienden a mostrar una mayor activación bilateral prefrontal en comparación con los adultos más jóvenes al realizar la misma tarea, lo que lleva a la disminución de la lateralización de las funciones. Un segundo hallazgo de neuroimagen es el de una reducción relacionada con la edad en la actividad occipitotemporal junto con un aumento en la actividad frontal. Este cambio posterior-anterior, llamado PASA, se ha demostrado en múltiples funciones cognitivas diferentes, incluyendo la

atención, el procesamiento visuoespacial y la memoria⁷³.

Además de los incrementos en la activación relacionados con la edad, los patrones de activación funcional también tienden a ser menos específicos en la edad avanzada, y se ha sugerido que la disminución de la integridad neuronal conduce a una reducción en la especialización de los procesos cognitivos^{76, 77}. De acuerdo con este punto de vista, la disminución en la neuro-modulación lleva a una transmisión de información menos precisa y representaciones mentales de la información más confusas. Existe la hipótesis de que la disminución en la especificidad neural conlleva a una mayor correlación entre procesos cognitivos, ya que las habilidades que son independientes en los adultos jóvenes tienden a estar relacionadas entre sí en la vejez⁷⁸⁻⁸⁰.

La hipótesis de la velocidad de procesamiento propone que una gran parte de la variación relacionada con la edad en tareas cognitivas se puede explicar por la disminución de la velocidad a la que la información es procesada en los adultos mayores^{104, 105}. Una lenta velocidad de procesamiento puede llevar a déficit cognitivos porque los procesos limitados por tiempo no pueden ser ejecutados con suficiente eficacia dentro de un marco de tiempo dado (el mecanismo de tiempo limitado) y también porque los productos relevantes del proceso anterior se pueden perder al momento que son necesitados (el mecanismo de la simultaneidad)^{104, 105}.

Diferentes teorías son más capaces de explicar los cambios relacionados con la edad en los diferentes procesos

coe
lac
pri
cio
fro
las
tri
gu
lle
vel
bic
el
de
nit
vo
los

Ca
Ar
La
da
da
pro
los
y
ap

ca
pu
ta
la
in
ta
m
ne
in
fu
pr
re
qu
pr
co

cognitivos. Es posible que la disregulación de la dopamina sea la causa principal de la disfunción frontal relacionada con la edad, ya que los lóbulos frontales son un objetivo principal de las vías dopaminérgicas eferentes estriatal y ventral tegmental. La disregulación de la dopamina frontal puede llevar entonces a la disminución de la velocidad de procesamiento y la inhibición¹⁰⁸. Por lo tanto, puede ser que el envejecimiento normal se acompañe de múltiples cambios fisiológicos y cognitivos a través de una variedad de niveles, incluyendo todos y cada uno de los mecanismos anteriores.

Cambios cognitivos por dominios

Atención

La atención se relaciona con la habilidad de concentración en un estímulo dado por un período de tiempo. Es un proceso complejo que permite filtrar los estímulos del ambiente, mantiene y manipula información y responde apropiadamente¹¹⁴.

El envejecimiento normal conlleva cambios en el control inhibitorio expuestos previamente, los cuales afectan la habilidad para concentrarse en la información relevante mientras se inhibe la información irrelevante de la tarea que se está realizando. Así mismo, los adultos mayores también tienen dificultad para atender y procesar información proveniente de múltiples fuentes, lo cual puede afectar incluso procesos cognitivos simples como el reconocimiento de tonos, y a medida que pasan los años el deterioro es más pronunciado para aquellas tareas más complejas¹⁰⁷.

Otro aspecto que muestra compromiso relacionado con la edad es el intercambio de tareas, que es la capacidad de cambiar rápidamente de tarea o habilidad que se esté desarrollando^{108, 109}, y este deterioro puede estar relacionado con los efectos generales del enlentecimiento cognitivo o por una incapacidad de desviar la atención de una tarea para posteriormente lograr enfocarse en otra^{110, 111}.

La atención es pre-requisito para el funcionamiento saludable de la memoria. Es necesaria en el proceso de codificación de la información para su futura recuperación por la memoria, y a medida que envejecemos el complejo proceso de codificación y recuperación de la información requiere de mayores recursos atencionales. La atención intacta es necesaria para el procesamiento de información.

Función ejecutiva

La función ejecutiva puede ser conceptualizada como una estructura cognitiva de orden superior que está involucrada en la auto regulación del comportamiento y en el uso y organización efectivas de grandes cantidades de información. Las funciones ejecutivas son diversas, pero comparten su dependencia de la corteza prefrontal. Sin embargo, el deterioro relacionado con la edad se encuentra a menudo en las tareas que requieren procesos de función ejecutiva, lo cual es consistente con la hipótesis del envejecimiento frontal. Tales tareas incluyen aquellas que evalúan la planeación, inhibición y la fluencia verbal^{106, 118-121}. La incapacidad para iniciar estrategias apropiadas para la ejecución de tareas puede tener

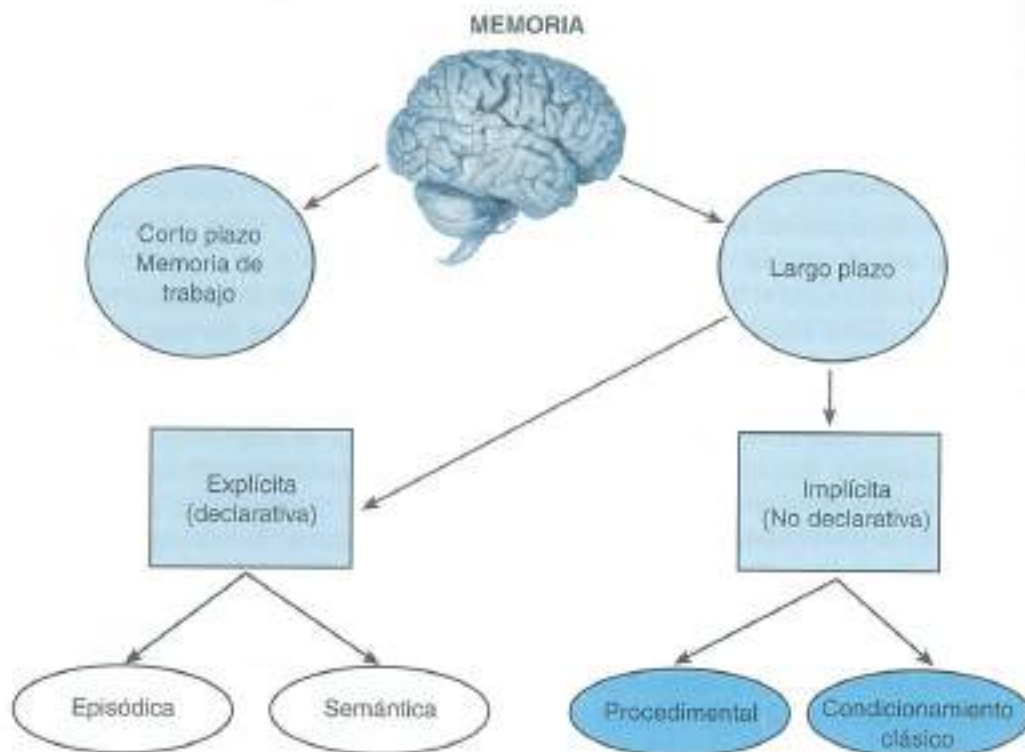
efectos significativos en otros procesos cognitivos por ejemplo la evocación.

Cuando el razonamiento y la solución de problemas implica material nuevo, complejo o que requiera de la habilidad de diferenciar entre la información relevante y la irrelevante, el desempeño en adultos mayores es menor, ya que ellos tienden a pensar concretamente y la flexibilidad mental requerida para formar nuevas abstracciones y conceptos se debilita ¹²⁸. Comparado con adultos más jóvenes, los adultos mayores también muestran deterioro en la capacidad de formar vínculos conceptuales mientras la flexibilidad mental disminuye ¹²⁹. Las funciones ejecutivas sirven como supervisor de procesamiento cerebral y son esenciales para un adecuado compor-

tamiento dirigido a metas, y por esto el déficit se refleja en la dificultad para planear y organizar, en la dificultad para implementar estrategias y en el comportamiento social inapropiado y la falta de juicio.

Memoria

Es sin lugar a dudas la gran protagonista de las funciones cognoscitivas y a la que le daremos mayor relevancia. Existen dos grandes grupos de memoria, la de corto plazo y la de largo plazo. La primera de ellas, se ha denominado igualmente memoria de trabajo y se caracteriza por presentar un almacenamiento temporal de la información, para poder cumplir o desempeñar una acción, pero que no se requiere en otro momento y por ello es temporal.



La memoria a largo plazo es algo más compleja y extensa y se subdivide en dos categorías, la explícita o declarativa y la implícita o no declarativa. La explícita es muy relevante, pues sus dos categorías nos denotan las principales funciones mnésicas, ellas son la Memoria Episódica (ME) y la Memoria Semántica (MS). La episódica se encarga de responder a preguntas tales como "qué, cuando, cómo y donde" y la semántica se relaciona más con hechos y conocimientos.

La memoria implícita o no declarativa se subdivide igualmente en dos categorías, la procedimental o procedural y la de condicionamiento clásico. Esta última hace referencia a reacciones músculo esqueléticas tales como la salivación o la pilo erección, desencadenadas por un estímulo específico tales como las emociones, el dolor, el susto, etc. La memoria procedimental es más un sistema ejecutivo derivado del aprendizaje repetitivo y que se activa de modo automático.

Con el envejecimiento normal, no deben existir grandes cambios en la memoria, pero es cierto que algunas pequeñas modificaciones se pueden presentar, en especial, luego de los 80 años. La memoria de trabajo es algo más lenta y es posible cometer algunos errores, asociados incluso a hipoacusia. Es frecuente que olviden el orden de una tarea o instrucción, pero existe la capacidad para corregir el error y estas alteraciones no deben alterar el funcionamiento social o familiar. Lo mismo ocurre con la memoria episódica, que suele presentar pequeños cambios con el envejecimiento, pero sin comprometer la funcionalidad. Muy por el contrario, la memoria semántica

no se modifica con el envejecimiento, siendo una característica muy positiva del mismo, en ausencia de enfermedad. Tampoco existen cambios importantes en la memoria implícita, tanto en la de condicionamiento clásico, como en la procedimental, haciendo la salvedad de que algunas funciones si se pueden alterar por la comorbilidad o por el propio envejecimiento; tal es el caso de nadar o bailar, en las cuales las funciones motoras están implícitas.

La recuperación de la información es una parte importante del funcionamiento diario. Con el envejecimiento normal los déficit de memoria están asociados principalmente con el almacenamiento de recuerdos a largo plazo. La información que demanda poca atención, como las tareas de memoria implícita, presentan muy pocos cambios en el desempeño con el envejecimiento. La ventaja que los adultos mayores experimentan en las tareas de reconocimiento indican que el almacenamiento y la recuperación de recuerdos puede ser menos eficiente que en adultos más jóvenes. El envejecimiento normal está acompañado de un enlentecimiento del procesamiento cognitivo en general y es generalmente aceptado que los adultos mayores procesan la información a una tasa menor que los adultos más jóvenes. Se ha encontrado que la edad como tal sólo está débilmente relacionada con el deterioro de la memoria y que esto último está más relacionado con la disminución en la velocidad de procesamiento¹³⁸. Teniendo en cuenta que la cantidad de recursos cognitivos disminuyen con la edad, los procesos de codificación y recuperación de la información, los adultos mayores

requieren una mayor proporción de los recursos disponibles que las personas jóvenes. La neuroimagen ha mostrado el deterioro relacionado con la edad en la actividad funcional de los lóbulos temporales mediales y la corteza prefrontal izquierda en el momento de la codificación, lo cual ha sido asociado con posteriores desempeños pobres en memoria¹²¹⁻¹²³ y por ello se cree que los déficit en los procesos complejos de la memoria se derivan principalmente de una ineficiencia de los lóbulos frontales para iniciar procesos estratégicos de codificación y recuperación de información, consistente con la hipótesis frontal del envejecimiento.

Al igual que otras áreas del funcionamiento cognitivo, los distintos aspectos de la memoria difieren en cuánto cambian con el envejecimiento. El envejecimiento normal tiene mayor impacto en la memoria de trabajo¹²²⁻¹²⁴. Esto se puede dar debido a que la memoria de trabajo requiere de más recursos cognitivos, ya que necesita procesar información en adición a su almacenamiento. Teniendo en cuenta esto, el incremento en la complejidad de la tarea en la memoria de trabajo magnifica el deterioro relacionado con la edad. El compromiso de la memoria de trabajo puede generar dificultad en comprender instrucciones largas y complejas o en responder preguntas de opción múltiple, así, mientras más edad tenga el anciano, tendrá más dificultad en recordar y procesar esta compleja información que una persona más joven.

Lenguaje

El lenguaje no suele tener grandes cambios en su estructura con el envejeci-

miento, pero sí en los tiempos de reacción y en la velocidad del mismo, en especial luego de los 85 años¹⁴⁰.

El envejecimiento normal está relacionado a un deterioro en la fluencia verbal, que es la habilidad de recuperar palabras basado en su significado o sus fonemas, lo cual está parcialmente mediado por una disminución en la velocidad psicomotora más que a verdaderos déficit en las habilidades verbales. Esto se refleja en un aumento en la aparición del fenómeno de "en la punta de la lengua" con respecto a personas más jóvenes.

Impacto de los cambios cognoscitivos en el envejecimiento y la funcionalidad

El conocer los cambios cognoscitivos relacionados con la edad es el mejor argumento para diferenciar entre el envejecimiento normal y el patológico, concepto que en algunas oportunidades no es fácil de establecer, especialmente cuando pretendemos poner un punto de corte ante una situación que es muy frecuente en el anciano, cual es la enfermedad mental en general y las demencias en particular.

El deterioro en la función cognitiva que lleva a demencia afecta de manera notable la independencia funcional en todo su espectro desde la función sociofamiliar, hasta las habilidades instrumentales y finalmente las actividades básicas de la vida diaria, de tal forma que este deterioro es la principal causa de institucionalización de las personas mayores.

Las modificaciones en cada uno de los componentes de las funciones cog-

noscitivas aportan a entender el comportamiento de los ancianos, aunque aún existe mucha información desconocida y muy especialmente en los muy mayores o las personas de 80 y

más años. Esperamos que las investigaciones que se adelantan sobre este grupo de personas, nos ayuden a conocer mejor el envejecimiento cognoscitivo normal.

Bibliografía

1. Cano Gutiérrez CA. Alteraciones Cognoscitivas. En: Gutiérrez LM, et al. Geriatria para el medico familiar. Manual Moderno, México DF, ISBN: 978-607-448-119-8, pag: 388-395.
2. Commissaris CJ, Ponds RW, Jolles J. Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient Educ Couns.* 1998; 34:25-32. [PubMed: 9697554]
3. Ponds RW, Commissaris KJ, Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *Int J Aging Hum Dev.* 1997; 45:207-221. [PubMed: 9438876]
4. Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: a community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993; 6: 105-111. [PubMed: 8512626]
5. Martin B, Buffington A, Welsh-Bohmer K, Brandt J. Time of day affects episodic memory in older adults. *NeuropsycholDevCogn B Aging NeuropsycholCogn.* 2008; 15(2): 146-164.
6. May C, Hasher L, Stoltzfus E. Optimal time of day and the magnitude of age differences in memory. *PsycholSci.* 1993; 4(5): 326-330.
7. Leirer V, Tanke E, Morrow D. Time of day and naturalistic prospective memory. *Exp Aging Res.* 1994; 20(2): 127-134.
8. Horn J.L., Cattell R.B.: Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychol* 1967; 26: 107-129.
9. Jofre-Monseny L, Minihane AM, Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. *MolNutr Food Res.* 2008; 52:131-145. [PubMed: 18203129]
10. McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Pettrill SA, Plomin R. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science.* 1997; 276: 1560-1563. [PubMed: 9171059]
11. Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH. Detrimental effects of apolipoprotein E4: potential therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4:537-540. [PubMed: 18220516]
12. Espeseth T, Greenwood PM, Reinvang I, Fjell AM, Walhovd KB, Westlye LT, Wehling E, Lundervold A, Rootwelt H, Parasuraman R. Interactive effects of APOE and CHRNA4 on attention and white matter volume in healthy middle-aged and older adults. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2006; 6:31-43. [PubMed: 16869227]

13. Small BJ, Rosnick CB, Fratiglioni L, Backman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 2004; 19:592-600. [PubMed: 15584785]
14. Katzman R, Terry T, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol* 1988;23:138-44.
15. Fjell AM, Walhovd KB, Rievang I, et al. Selective increase of cortical thickness in high-per for ming elderly - structural indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage* 2006;29:984-94.
16. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-28.
17. Sol e-Padull es C, Bar tr es-Faz D, Junqu e C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in nor mal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1114-24.
18. Borroni B, Premi E, Agosti C, et al. Revisiting brain reserve hypothesis in fronto-temporal dementia: evidence from a brain per fusion study. *Dement Geriatr Cogn-Disord* 2009;28:130-5.
19. Per neckzky R, Drzezga A, Boccker H, et al. FDG PET correlates of impaired activities of daily living in dementia with Lewy bodies: implications for cognitive reserve. *Am J Geriatr Psychiatr y* 2009;17:188-95.
20. Stern, Y. *Cognitive Reserve Theory and Application*. Psychology Press; New York: 2006.
21. Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF. Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*. 1999; 53:189-196. [PubMed: 10408558]
22. Lee S, Kawachi I, Berkman LF, Grodstein F. Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *Am J Epidemiol*.2003; 157:712-720. [PubMed: 12697575]
23. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, Sackeim HA, Stern Y. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*. 2003; 19:1215-1227. [PubMed: 12880846]
24. Schmand B, Smit JH, Geerlings MI, Lindeboom J. The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol Med*. 1997; 27:1337-1344. [PubMed: 9403905]
25. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994; 271:1004-1010. [PubMed: 8139057]
26. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1992; 32:371-375. [PubMed: 1416806]
27. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, Mayeux R. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 1995; 45:55-60. [Pub Med: 7824135]

28. Potter GG, Helms MJ, Plassman BL. Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology*. 2008; 70:1803-1808. [PubMed: 18077796]
29. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007; 69:1442-1450. [PubMed: 17909157]
30. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:13-20. [PubMed: 8423876]
31. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, Barnes LL, Bienias JL. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003; 60:1909-1915. [PubMed: 12821732]
32. Raymont V, Greathouse A, Reding K, Lipsky R, Salazar A, Grafman J. Demographic, structural and genetic predictors of late cognitive decline after penetrating head injury. *Brain*. 2008;131:543-558. [PubMed: 18094019]
33. Cabeza R, Daselaar S, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention, and episodic retrieval. *Cereb Cortex*. 2004;14(4):364-375.
34. Craik FIM. A functional account of age differences in memory. In: Klix F, Hagen-dorf H, eds. *Human Memory and Cognitive Capabilities: Mechanisms and Performances*. North-Holland: Elsevier; 1986: 409-422.
35. Meguro K, Shimada M, Yamaguchi S, et al. Cognitive function and frontal lobe atrophy in normal elderly adults: implications for dementia not as aging-related disorders and the reserve hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55(6): 565-572.
36. Backman L, Wahlin A, Small B, Herlitz A, Winblad B. Cognitive functioning in aging and dementia: the kungsholmen project. *NeuropsycholDevCogn B Aging NeuropsycholCogn*. 2004;11(2):212-244.
37. Habib R, Nyberg L, Nilsson L. Cognitive and non-cognitive factors contributing to the longitudinal identification of successful older adults in the Betula study. *NeuropsycholDevCogn B Aging NeuropsycholCogn*. 2007;14(3):257-273.
38. Lindenberger U, Baltes P. Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *PsycholAging*. 1994;9(3):339-355.
39. Lindenberger U, Baltes P. Intellectual functioning in old and very old age: cross-sectional results from the Berlin aging study. *PsycholAging*. 1997;12(3):410-432.
40. Van Dijk K, Van Gerven P, Van Bortel M, Van der Elst W, Jolles J. No protective effects of education during normal cognitive aging: results from the 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *PsycholAging*. 2008; 23(1): 119-130.
41. Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosselli M, Gomez C. Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000; 15(6): 495-513.
42. Valenzuela M, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *PsycholMed*. 2006;36(4):441-454.
43. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):448-460.

44. Corral M, Rodríguez M, Amendo E, Sánchez JL, Díaz F. Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Dev Neuropsychol*. 2006;29(3):479-491.
45. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the aging mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:87-96.
46. Whitehouse P, George D. The myth of Alzheimer's: what you aren't being told about today's most dreaded diagnosis. New York: St Martin's Press; 2008. Cognition, Aging, and Disabilities: Conceptual Issues. SooBorson, MD. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 21 (2010) 375-382
47. Lindenberger U, Baltes PB. Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *Psychol Aging*. 1994; 9:339-355. [PubMed: 7999320]
48. Lindenberger U, Scherer H, Baltes PB. The strong connection between sensory and cognitive performance in old age: not due to sensory acuity reductions operating during cognitive assessment. *Psychol Aging*. 2001; 16:196-205. [PubMed: 11405308]
49. Baltes PB, Lindenberger U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychol Aging*. 1997; 12:12-21. [PubMed: 9100264]
50. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AR, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997; 7:268-282. [PubMed: 9143446]
51. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996; 103:403-428. [PubMed: 8759042]
52. Van Petten C, Plante E, Davidson PS, Kuo TY, Bajuscak L, Glisky EL. Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*. 2004; 42:1313-1335. [PubMed: 15193940]
53. Jernigan TL, Archibald SL, Berhow MT, Sowell ER, Foster DS, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biol Psychiatry*. 1991; 29:55-67. [PubMed: 2001446]
54. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*. 2006; 66:217-222. [PubMed: 16434657]
55. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med*. 1996; 37:554-559. [PubMed: 8691238]
56. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, Fowler JS, Moberg PJ, Ding Y-S, Hitzemann R, Smith G, Logan J. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:344-349. [PubMed: 9501743]
57. Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Casoli T, Di Stefano G, Giorgetti B, Balietti M. Brain aging: The zinc connection. *Exp Gerontol*. 2008; 43:389-393. [PubMed: 18078729]
58. Lindenberger U, Baltes PB. Intellectual functioning in old and very old age: cross-

- sectional results from the Berlin Aging Study. *Psychol Aging*. 1997; 12:410-432. [PubMed: 9308090]
59. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993; 7:273-295.
 60. Cechetto DF, Hachinski V, Whitehead SN. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8:743-750. [PubMed: 18457531]
 61. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredo JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:2076-2081. [PubMed: 18795985]
 62. Weaver TE, Chasens ER. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnea in older adults. *Sleep Med Rev*. 2007; 11:99-111. [PubMed: 17275370]
 63. Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14:95-103. [PubMed: 16473973]
 64. Haug H. Anatomical changes in the aging brain: morphometric analysis of the human prosencephalon. In Cervos-Nacarro J, Sarkander H, eds., *Brain Aging Neuro-pathology and Neuropharmacology*. New York: Raven Press; 1983:1-12.
 65. Haug H, Eggers R. Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiol Aging*. 1991; 12(4): 336-338.
 66. Raz N. The aging brain observed in vivo: differential changes and their modifiers. In: Cabeza R, Nyberg L, Park D, eds. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. New York, NY: Oxford University Press; 2005:19-57.
 67. Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Dupuis JH, Acker JD. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*. 1998; 12(1):95-114.
 68. Head D, Rodrigue K, Kennedy K, Raz N. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*. 2008; 22(4):491-457.
 69. Morrison J, Hof P. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*. 1997; 278(5337):412-419.
 70. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue K, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*. 2005; 15(11):1679-1689.
 71. Gazzaley A, D'Esposito M. Bold functional MRI and cognitive aging. In: Cabeza R, Nyberg L, Park D, eds. *Cognitive Neuroscience of Aging*. Oxford: Oxford University Press; 2005:107-131.
 72. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*. 2002; 17(1):85-100.
 73. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*. 2008; 18(5):1201-1209.
 74. Cabeza R, Daselaar S, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention, and episodic retrieval. *Cereb Cortex*. 2004; 14(4):364-375.
 75. Craik FIM. A functional account of age differences in memory. In: Klix F, Hagen-

- dorf H, eds. *Human Memory and Cognitive Capabilities: Mechanisms and Performances*. North-Holland: Elsevier; 1986:409-422.
76. Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Dissociation of object and spatial vision in human extrastriate cortex—age-related-changes in activation of regional cerebral blood-flow measured with [O-15]water and positron emission tomography. *J Cogn Neurosci*. 1992;4(1):23-34.
 77. Park DC, Polk TA, Park R, Minear M, Savage A, Smith MR. Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *ProcNatlAcadSci U S A*. 2004;101(35):13091-13095.
 78. Babcock R, Laguna K, Roesch S. A comparison of the factor structure of processing speed for younger and older adults: testing the assumption of measurement equivalence across age groups. *PsycholAging*. 1997;12(2):268-276.
 79. Baltes P, Lindenberger U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *PsycholAging*. 1997;12(1):12-21.
 80. Cunningham WR. Age comparative factor analysis of ability variables in adulthood and old age. *Intelligence*. 1980;4(2):133-149.
 81. Martin B, Buffington A, Welsh-Bohmer K, Brandt J. Time of day affects episodic memory in older adults. *NeuropsycholDevCogn B Aging NeuropsycholCogn*. 2008;15(2):146-164.
 82. May C, Hasher L, Stoltzfus E. Optimal time of day and the magnitude of age differences in memory. *PsycholSci*. 1993; 4(5):326-330.
 83. Leirer V, Tanke E, Morrow D. Time of day and naturalistic prospective memory. *Exp Aging Res*. 1994;20(2):127-134.
 84. Ryan L, Hatfield C, Hofstetter M. Caffeine reduces time-of-day effects on memory performance in older adults. *PsycholSci*. 2002;13(1):68-71.
 85. Backman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *NeurosciBiobehavRev*. 2006; 30(6):791-807.
 86. Harper Mozley L, Gur R, Mozley P, Gur R. Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1492-1499.
 87. Reeves S, Bench C, Howard R. Ageing and the nigrostrialdopa-minergic system. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(4):359-370.
 88. Stark A, Pakkenberg B. Histological changes of the dopaminergic nigrostriatal system in aging. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):81-92.
 89. Suhara T, Fukada H, Inoue O, et al. Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology*. 1991;103(1):41-45.
 90. van Dyck C, Seibyl J, Malison R, et al. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(1):36-43.
 91. Luciana M, Collins P, Depue R. Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cereb Cortex*. 1998;8(3):218-226.

92. Lu
by

93. Ba
ch

94. Ce
gc
59

95. Et
of
12

96. Vi
ac
Pr

97. D
of

98. B
ol
tr

99. V
e

100. C
2

101. F
r

102. C

103. J

104. J

105.

106.

107.

108.

109

92. Luciana M, Depue R, Arbisi P, Leon A. Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *J CognNeurosci*. 1992;178(4):58-68.
93. Backman L, Ginovart N, Dixon R, et al. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):635-637.
94. Cropley V, Fujita M, Innis R, Nathan PJ. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *BiolPsychiatry*. 2006; 59(10):898-907.
95. Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin T, Sovago J, Halldén C, Backman L. The role of striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res*. 2005; 138(1):1-12.
96. Volkow N, Gur R, Wang G, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(3):344-349.
97. Dempster F. The rise and fall of the inhibitory mechanism: toward a unified theory of cognitive development and aging. *Dev Rev*. 1992;12(1):45-75.
98. Raz N, Gunning H, Head D, et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. 1997;7(3):268-282.
99. West R. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*. 1996;120(2):272-292.
100. Greenwood P. The frontal aging hypothesis evaluated. *J IntNeuropsychol Soc*. 2000;6(6):705-726.
101. Hasher L, Zacks R. Working memory, comprehension, and aging: a review and a new view. In: Bower H, ed. *The Psychology of Learning and Motivation*. San Diego, CA: Academic Press; 1988:193-225.
102. Gerard L, Zacks R, Hasher L, Radvansky G. Age deficits in retrieval: the fan effect. *J Gerontol*. 1991;46(4):131-136.
103. Radvansky G, Zacks R, Hasher L. Fact retrieval in younger and older adults: the role of mental models. *PsycholAging*. 1996;11(2):258-271.
104. Salthouse T. The information-processing perspective on cognitive aging. In: Sternberg R, Berg C, eds. *Intellectual Development*. New York, NY: Cambridge University Press; 1992:261-277.
105. Salthouse T. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. 1996;103(3):403-428.
106. West R. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*. 1996;120(2):272-292.
107. McDowd J, Craik FIM. Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *J ExpPsychol A*. 1988;14(2): 267-280.
108. Kramer A, Hahn S, Gopher D. Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *ActaPsychol (Amst)*. 1999;101(2):339-378.
109. Kray J, Li K, Lindenberger U. Age-related changes in task-switching components: the role of task uncertainty. *Brain Cogn*. 2002;49(3):363-381.

110. Kray J, Lindenberger U. Adult age differences in task switching. *PsycholAging*. 2000;15(1):126-147.
111. Mayr U, Kliegl R. Task-set switching and long-term memory retrieval. *J ExpPsychol Learn MemCogn*. 2000;26(5):1124-1140.
112. DiGirolamo G, Kramer A, Barad V, et al. General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: a fMRI investigation of task-switching. *Neuroreport*. 2001;12(9):2065-2071.
113. Gold B, Powell D, Xuan L, et al. Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *NeurobiolAging*. Epub ahead of print on May 19, 2008.
114. Strauss E, Sherman E.M.S., Spreen O.: *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York, Oxford University Press, 2006.
115. Howieson D.B., Loring D.W., Hannay J.: *Neurobehavioral variables and diagnostic issues*. In: Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., ed. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
116. Anderson N.D., Craik F.I.: *Memory in the aging brain*. In: Tulving E., Craik F.I., ed. *The Oxford Handbook of Memory*, New York: Oxford University Press; 2000.
117. Salthouse T.A.: *The processing-speed theory of adult age differences in cognition*. *Psychol Rev* 1996; 103:403-428.
118. Brink J, McDowd J. Aging and selective attention: an issue of complexity or multiple mechanisms? *J Gerontol B PsycholSciSocSci* . 1999;54(1):P30-P33.
119. Rodriguez-Aranda C, Sundet K. The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *J Genet Psychol* . 2006; 167(3):269-287.
120. Spieler D, Balota D, Faust M. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J ExpPsychol Hum Percept Perform* . 1996; 22(2):461-479.
121. van Hooren S, Valentijn A, Bosma H, Ponds RW, van Boxtel MP, Jolles J. Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *NeuropsycholDevCogn B Aging NeuropsycholCogn* . 2007;14(1):40-54.
122. Sliwinski M, Buschke H. Cross-sectional and longitudinal relationships among age, cognitive, and processing speed. *PsycholAging* . 1999;14(1):18-33.
123. Babcock R, Salthouse T. Effects of increased processing demands on age differences in working memory. *Psychology Aging* . 1990;5(3):421-428.
124. Bopp K, Verhaeghen P. Aging and verbal memory span: a meta-analysis. *J Gerontol B PsycholSciSocSci* . 2005;60(5):223-233.
125. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W.: *Neuropsychological Assessment*. 4th ed.. New York, Oxford University Press, 2004.
126. Souchay C., Isingrini M.: Age related differences in metacognitive control: role of executive functioning. *Brain Cogn* 2004; 56:89-99.
127. Craik FIM, Jennings J. Human memory. In: Craik FIM, Salthouse T, eds. *The*

- Handbook of Aging and Cognition. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1992:51-110.
128. Nilsson L. Memory function in normal aging. *Acta Neurological Scandinavica* . 2003;179:7-13.
 129. Park D. The basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive function. In: Park D, Schwarz N, eds. *Cognitive Aging: A Primer*. New York, NY: Psychology Press; 2000:3-21.
 130. Daum I, Graber S, Schugens M, Mayes A. Memory dysfunction of the frontal type in normal aging. *Neuroreport* . 1996;7(15-17):2625-2628.
 131. Stebbins G, Carillo M, Dorfman J, et al. Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychol Aging*. 2002;17(1):44-55.
 132. Daselaar SM, Veltman DJ, Rombouts SARB, Raaijmakers JGW, Jonker C. Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*. 2003;126(pt 1):43-56.
 133. Cabeza R, Grady C, Nyberg L, McIntosh A. Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *J Neurosci* . 1997; 17(1):391-400.
 134. Craik FIM, McDowd J. Age differences in recall and recognition. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1987;13(3):474-479.
 135. Perlmutter M. Age-differences in adults free-recall, cued-recall, and recognition. *J Gerontol* . 1979;34(4):533-539.
 136. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W.: *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York, Oxford University Press, 2004.25. Hasher L., Lustig C., Zacks R.T.: Inhibitory mechanisms and the control of attention. In: Conway A., Jarrold C., Kane M., et al ed. *Variation in Working Memory*. New York: Oxford University Press; 2007.
 137. Anderson N.D., Craik F.I.: Memory in the aging brain. In: Tulving E., Craik F.I., ed. *The Oxford Handbook of Memory*. New York: Oxford University Press; 2000.
 138. Salthouse T.A.: The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996; 103:403-428.
 139. Craike F.I.M., Byrd M.: Aging and cognitive deficits: the role of attentional resources. In: Craik F.I.M., Trehub S., ed. *Aging and Cognitive Processes*. New York: Plenum; 1982.
 140. Hannay H.J., Howieson D.B., Loring D.W., et al: Neuropathology for neuropsychologists. In: Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., ed. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed.. New York: Oxford University Press; 2004.

El ciclo sueño vigilia en el anciano

23

Franklin Escobar-Córdoba

INTRODUCCIÓN

Varios factores influyen en la integridad del ciclo sueño vigilia en el anciano, variables de tipo endógeno y ambiental están presentes. La superficialidad y fragmentación del sueño, así como los cambios en los ritmos circadianos, los procesos homeostáticos propios del envejecimiento, la comorbilidad médica y psiquiátrica e incluso la polifarmacia, son factores a tener en cuenta por el médico cuando evalúa un anciano con alteraciones del sueño. De igual forma, los trastornos respiratorios del sueño y el síndrome de piernas inquietas han demostrado una relación dependiente de la edad y contribuyen a las perturbaciones del sueño en esta población ¹.

Los trastornos del sueño son una patología frecuente. Cerca del 35% de las personas presenta en algún momento de su vida algún trastorno del sueño, siendo el insomnio la queja principal en ancianos. La prevalencia del insomnio en mujeres es del 40%, frente a un 30% de los hombres y en la mitad de las personas mayores de 65 años. Los factores asociados con mayor

prevalencia son el género femenino, la presencia de trastornos mentales, condiciones médicas generales, abuso de sustancias y edad avanzada ².

NEUROFISIOLOGÍA DEL SUEÑO

Los mecanismos para conciliar el sueño y mantener el estado de vigilia se conocen cada vez mejor. Hoy se postula que existen sustancias cerebrales inductoras del sueño (serotonina, acetilcolina y GABA), así como catecolaminas que mantienen la vigilia (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y otras que también participan como las del sistema hipocretina/orexina ³.

Se conocen dos sistemas neuroanatómicos que sirven de sustrato al ciclo vigilia-sueño. Para efectos didácticos: el primero es el sistema inductor del dormir (SID) y el segundo el sistema inductor de la vigilia (SIV), relacionados sincrónicamente de forma precisa en el cuerpo. El SIV mantiene el estado de alerta y la capacidad de atención. Por otro lado, el SID origina

la aparición de los estadios de sueño. Ambos sistemas están sincronizados y para su funcionamiento requieren de la maduración del sistema nervioso central (SNC). Durante los primeros años de vida, el niño precisa de un tiempo para lograr un patrón de sueño maduro, el cual se consigue alrededor de los 3 años de edad. Este patrón de sueño, es sensible a factores ambientales o situacionales, así algunos factores, pueden desestructurar este mecanismo y dar un funcionamiento inadecuado, como en el caso de los trabajadores por turnos³.

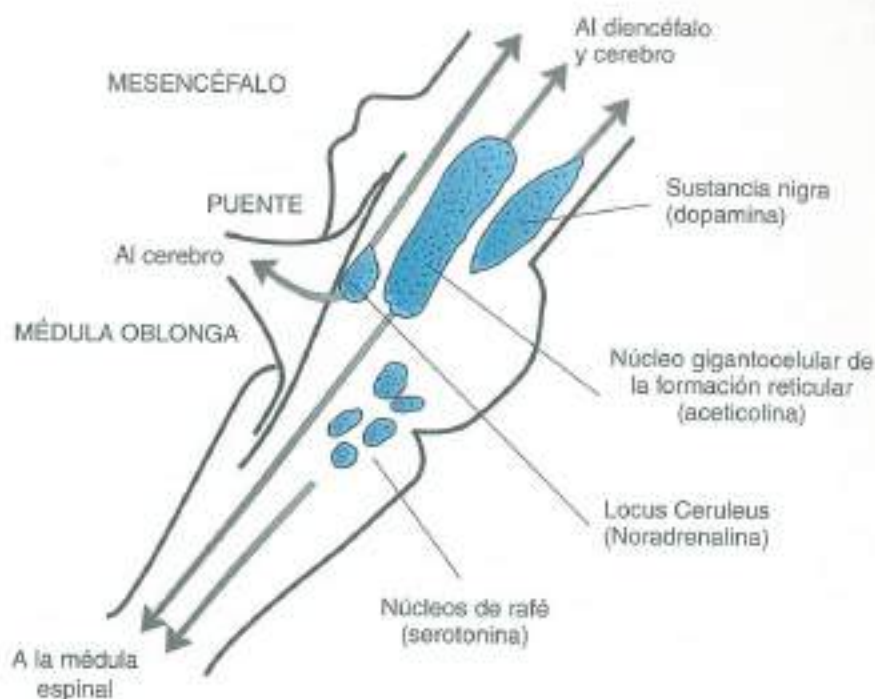
Los mecanismos neurofisiológicos que inducen la vigilia tienen su sustrato anatómico en el sistema reticular activador ascendente (SARA). Allí se encuentra el Locus Coeruleus (LC), ubicado en el piso del cuarto ventrículo. Este núcleo gris central tiene la mayor cantidad de células noradrenérgicas halladas en el SNC. Estas células se interconectan con la mayor parte de la corteza cerebral y en forma difusa con el tronco cerebral. Este pequeño núcleo gris es gobernado por un ritmo biológico, que lo activa y apaga según la presencia de oscilaciones circadianas, con ciclos infradianos de alrededor de dos horas de duración. El LC tiene un ritmo biológico que se asimila al de la curva de temperatura corporal central, es decir, cuando aumenta la temperatura corporal, el LC aumenta su actividad metabólica, produciendo mayor cantidad de catecolaminas, ocurriendo lo contrario en la parte baja de la curva, induciendo estados de menor o mayor alerta. Esto se ha confirmado por estudios realizados con tomografía por emisión de positrones. El SID tie-

ne su asiento en los núcleos grises posteriores del tronco cerebral, los cuales se conectan con gran parte de la corteza cerebral y con el haz medial frontal. Los núcleos grises del rafe dorsal, secretores de serotonina y el núcleo gigantocelular de la formación reticular productor de acetilcolina, tienen un rol central en el dormir. Para mayor complejidad, existen factores internos y externos que influyen directamente en el ciclo vigilia-sueño, como son los relojes externos, el ciclo luz oscuridad, las claves sociales en los horarios de comidas o trabajo, son algunos ejemplos. Los ritmos circadianos de hormonas como la hormona del crecimiento, el cortisol, la melatonina y la prolactina son provocados en gran parte por los "zeitgebers"³.

RITMOS CIRCADIANOS

El ser humano a lo largo de su existencia ha desarrollado una adaptación genética al ciclo luz oscuridad, el cual ha sido estable por millones de años. Es decir, el hombre se halla genéticamente codificado para tener un ciclo de actividad reposo, situación similar se encuentra a nivel celular, donde existe un reloj molecular. El reloj maestro se halla en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo anterior y es allí donde se controla dicha oscilación circadiana. La retina recibe información luminosa ambiental que envía al núcleo supraquiasmático quien controla a su vez las oscilaciones o ritmos biológicos establecidos en el sistema nervioso autónomo y en el sistema endocrino. Por otra parte, este influye en la glándula pineal y la hormona que produce: la

Figura 23.1. Estructuras neuroanatómicas relacionadas con el ciclo vigilia-sueño.



Tomada con permiso de Chica-Urzola H.L., Escobar-Córdoba F., Echeverry-Chebur J. Evaluación clínica del hipersomnio. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2004,23(1):45-63.

melatonina. Esta hormona se constituye en una de las principales señales endógenas del tiempo biológico. Con el envejecimiento la población neuronal cerebral se reduce y una región afectada es la de los núcleos supraquiasmáticos, situación que cronobiológicamente se puede observar por el adelanto de fase de sueño en el anciano y en la reducción de la amplitud del ciclo biológico. Existe una tendencia a volverse polifásico con periodos cortos de sueño y vigilia durante el día y la noche. En este momento aparece la tendencia a la clinofilia, con la aparición de quejas de quedarse dormido durante el día en cualquier lugar y momento y duran-

te la noche padecer de insomnio real o presencia de mala percepción del dormir. La exposición a la luz solar también juega un rol importante en la calidad del sueño del anciano, se ha reportado que ancianos institucionalizados tienen menor exposición a la luz mientras que los ancianos sanos permanecen expuestos a la luz un promedio diario de 60 minutos. En resumen con el envejecimiento los ritmos circadianos se debilitan, se desincronizan y pierden amplitud⁴.

La medicina se ha cuestionado por siglos cual es la función del sueño. Inicialmente se mencionó la teoría de la

recuperación y reparación metabólica. Luego cambió esta concepción por el hallazgo del sueño con movimientos oculares rápidos (R) descubierto en 1953 por Aserinsky y Kleitman. Sin embargo, hoy, tantos años después, se sabe poco de la función última del sueño, existiendo varias hipótesis, entre las más acertadas se encuentra, la funciones reparadora, adaptativa, homeostática y de consolidación de algunas funciones cognitivas².

Durante el dormir se presenta una gran actividad hormonal, metabólica, térmica, bioquímica y actividad mental en general, la cual es clave para lograr un equilibrio biopsíquico y un buen funcionamiento durante el día. Se ha propuesto al sueño con movimientos oculares lentos (N) como el encargado de las funciones reparadora y restauradora, actividad que ocurriría principalmente durante el estadio de sueño N3. Mientras que el sueño R, se encargaría de la consolidación cognoscitiva ya que se correlaciona con la presencia de una activación eléctrica y metabólica similar al estado de vigilia con un gran aumento del flujo sanguíneo cerebral³.

Las funciones cerebrales superiores, entre estas el sueño, presenta cambios a lo largo de la vida. Durante la infancia se producen los más notorios y con menor intensidad durante la adolescencia; se entra luego en un estado estable hasta que llega la vejez y es allí donde aparecen nuevamente modificaciones importantes. En los ancianos, existen sujetos dormidores cortos y también dormidores largos, aunque es notable el aumento de los dormidores

cortos con la edad. También se ha descrito una tendencia a dormir temprano y despertarse temprano. El tiempo total de sueño pareciera disminuir con la edad, sin embargo, en ancianos sanos este cambio es banal. El sueño se vuelve polifásico y el anciano tiende a dormir por periodos cortos y múltiples durante el ciclo vigilia sueño. El sueño reparador se pierde con facilidad, y el anciano permanece mayor tiempo en sueño superficial que los adultos jóvenes. Los cambios que se producen en el sueño en relación con la edad son numerosos y están ligados a modificaciones de la estructura del sueño, en la disminución de la amplitud de los ritmos circadianos, de la curva de temperatura corporal, de los cambios hormonales y de factores externos de tipo medioambiental, por ejemplo, los hábitos de la vida cotidiana en el geronte³.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO

Se considera que el sueño tiene dos estados distintos, uno denominado sueño N por la presencia de movimientos oculares lentos y el ritmo electroencefalo-gráfico cada vez más lento, en la medida en que el paciente se profundiza. El segundo estado es el sueño R, caracterizado por la presencia de movimientos oculares rápidos y atonía muscular generalizada, excepto la de los músculos que garantizan continuar con vida, los intercostales y el diafragma. El estado de sueño N presenta tres etapas distintas. La etapa N1, es el paso de la vigilia a la somnolencia inicial, es decir, la entrada del sueño y se caracteriza por la presencia de ritmo alfa y theta, con ondas del vertex asociadas. En la etapa

Fig.
sueñ

N2
de s
tud
N3,
por
de s
par
mor
logr
sen
ent
es C
que
- N
de s
mic
dur
10 f
pen
ma
poc

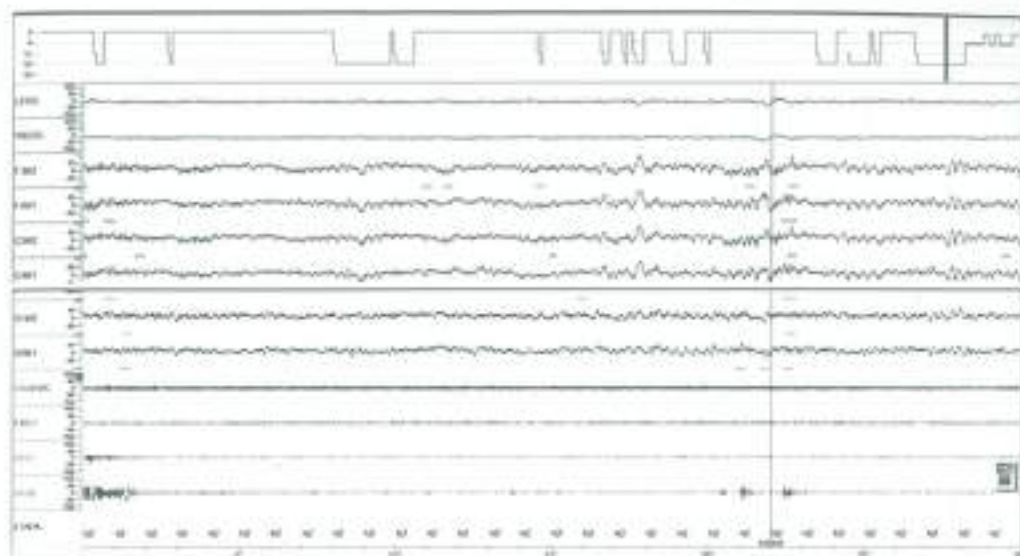


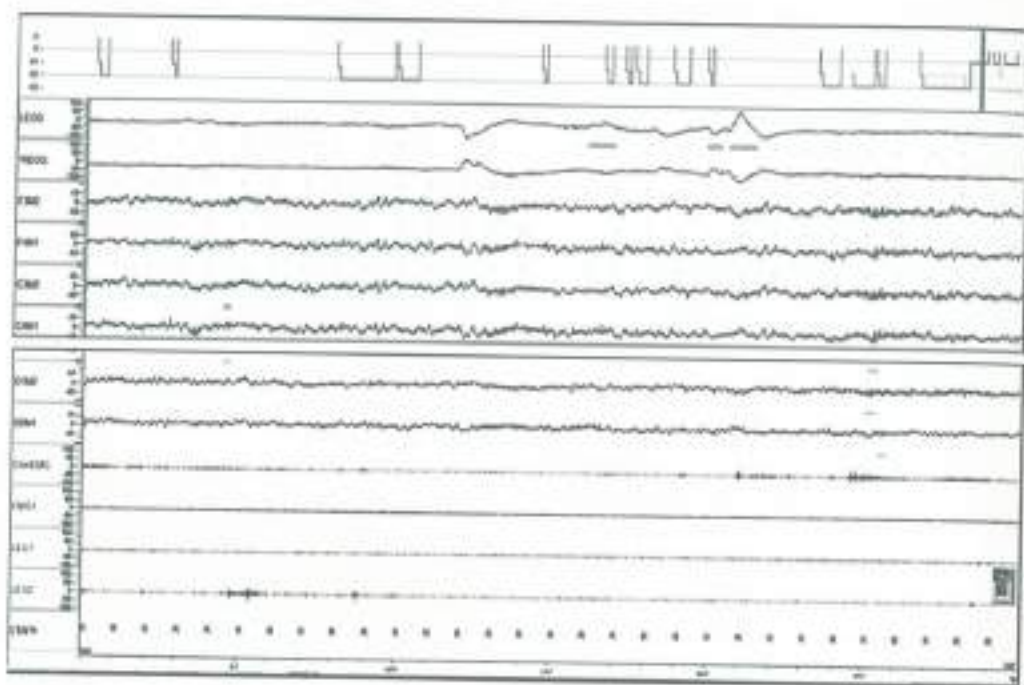
Figura 23.2. Etapa N2 en mujer de 82 años de edad. Observese complejos K, escasos husos de sueño y movimientos de piernas.

N2 aparecen los complejos K y los husos de sueño, constituye alrededor de la mitad de una noche de sueño. En la etapa N3, ocurre la llegada de ondas delta y por ello se conoce también como etapa de sueño lento profundo. El sueño R es parecido a la vigilia, se diferencia por la morfología de las ondas electroencefalográficas y por la atonía muscular presente. Durante una noche se producen entre 4 a 6 ciclos completos de sueño, es decir, aparece la siguiente fórmula que se repite: Vigilia - N1 - N2 - N3 - N2 - R, con una duración por ciclo de 90 a 120 minutos. Existen también microalertamientos o microdespertares durante la noche, siendo normal hasta 10 por hora.

La arquitectura del sueño es dependiente de la edad. En las personas mayores de 60 años se han descrito pocos cambios si se compara con eda-

des menores, se presenta en general: disminución del sueño lento profundo (N3), de la eficiencia del sueño (tiempo total de sueño/tiempo total en cama por cien), del sueño R y de la densidad del sueño R e incremento del estadio N1 y N2. La latencia del sueño y el tiempo total del sueño permanecen estables^{6,7}. A nivel de la microestructura del sueño se ha reportado aumento en el índice de microdespertares con la edad, disminución de la densidad de complejos K y de los husos de sueño⁸. Estos últimos reflejan parcialmente la integridad funcional corticotalámica de los sistemas gabaérgicos¹. En un metanálisis basado en polisomnografía con una muestra de 3577 sujetos con un amplio espectro de edad⁹, se corrobora lo anterior. Por otra parte, existe evidencia de disminución lineal del sueño de ondas lentas (N3) con una

Figura 23.3. Sueño R en mujer de 82 años de edad.



disminución del 2% por década en jóvenes y adultos de mediana edad, así mismo una disminución promedio de 27 minutos por década. Luego de los 60 años no hay cambios significativos y el sueño N3 permanece constante ¹⁰.

DURACIÓN DEL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO

Existe la creencia sobre la disminución del tiempo total del sueño con la edad, sin embargo, esto no ha sido correlacionado con la evidencia médica. En estudios poblacionales se ha encontrado una duración similar a la de los adultos jóvenes, de 7 horas e incluso un poco más ¹¹. En estudios realizados en ancianos sanos la presencia de perturbaciones del sueño son raras, en

cambio es frecuente la coexistencia de enfermedades subyacentes y alteraciones del sueño, durante el periodo en que esta patología de base ocurre en el anciano, una vez superada la comorbilidad la calidad del sueño retorna a su normalidad ¹².

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL CICLO SUEÑO VIGILIA

Cuando se revisa un paciente con perturbaciones del ciclo sueño vigilia, se debe hacer una historia clínica completa. Requiere por lo menos media hora para su elaboración, porque se necesita obtener una anamnesis detallada de los hábitos durante el ciclo vigilia-sueño. Además, se requiere la heteroanamnesis consistente en interrogar a la

pers
o qu
ya q
ción
dos,
confi
anor
piem

L
llena
compe
te de
impo
form.
de su
turno
tra l
dorm
dad e
que t
de la
Estas
la pro
logía.
puebl
princ
otras,
evalu
deme

Tabla 23.1
FUENTES DE DIAGNÓSTICO EN EL ANCIANO CON TRASTORNOS DEL SUEÑO

Métodos subjetivos de evaluación:	Métodos objetivos de evaluación del sueño:
<ul style="list-style-type: none"> • Entrevista con el paciente • Agenda o diario de sueño • Cuestionarios de sueño • Entrevista a familiares o cuidadores 	<ul style="list-style-type: none"> • Polisomnografía. • Actigrafía. • Prueba de latencias múltiples del dormir. • Prueba de mantenimiento de la vigilia. • Test de inmovilización.

persona con la cual duerme el anciano o quien está cerca durante el dormir, ya que es quien puede aportar información respecto de presencia de ronquidos, pausas respiratorias, despertares confusionales, movimientos corporales anormales o movimientos bruscos de piernas nocturnos, entre otros ^{3,4}.

La agenda de sueño es sencilla de llenar. El anciano o su cuidador deben completar un registro diario durante dos semanas, de los eventos más importantes ocurridos. Esto sirve de forma objetiva para calcular las horas de sueño totales, los despertares nocturnos y la latencia de sueño. Se registra la hora de levantarse y acostarse, dormir y despertar, así como la calidad del sueño y de la vigilia y drogas que tomó. También se usan pruebas de laboratorio y algunas psicológicas. Estas últimas orientan al clínico sobre la presencia o ausencia de sintomatología emocional o cognitiva. Se usan pruebas para depresión y ansiedad principalmente. También son útiles otras, como el Mini Mental State para evaluar alteraciones cognoscitivas tipo demencia y delirium (tabla 23.1).

En los centros de sueño se usan cuestionarios de evaluación como el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh ¹⁰, la Escala de Somnolencia de Epworth ¹⁴, la Escala de Insomnio de Atenas ¹⁵, el Cuestionario de Apnea de Berlín ¹⁶, la agenda de sueño y para complementar el diagnóstico clínico, evaluaciones objetivas realizadas en el Laboratorio de Sueño mediante el uso de la polisomnografía (PSG), la video filmación nocturna, la actigrafía y las prueba de latencias múltiples del dormir (PLMD) y de mantenimiento de la vigilia (PMV). La PSG estándar con video filmación en la oscuridad sirve para evaluar la etiología específica del cuadro clínico. Esto permite hacer una correlación en la pantalla de la computadora entre los hallazgos poligráficos, el registro video filmico y el cuadro clínico. La actigrafía, especie de reloj que porta el paciente en la muñeca, durante incluso semanas, ayuda al registro del ciclo actividad-reposo ³. El test de inmovilización ayuda en la evaluación del paciente con piernas inquietas.

Figura 23.4. Polisomnografía de un paciente de 80 años de edad con presencia de un síndrome de apnea obstructiva y central severo. Con la oxigenoterapia se aprecia corrección del patrón central y persistencia del patrón obstructivo.



SUEÑO Y ENVEJECIMIENTO

Hay numerosos factores a tener en cuenta en la aparición de problemas de sueño en los ancianos. Estos se pueden clasificar en psicosociales y fisiológicos. Los primeros como la soledad por la pérdida de familiares o amigos, dificultades financieras, aislamiento, institucionalización, cambios de residencia, inactividad laboral, viajes u hospitalizaciones, forzosamente conllevan a la presencia de perturbación del sueño. Los segundos, ocasionados generalmente por los cambios fisiológicos en el ciclo vigilia sueño del anciano entre otros, la ocurrencia de cambios en

la arquitectura del sueño a medida que aumenta la edad, el incremento de la insatisfacción con la calidad del sueño y el uso de hipnóticos (especialmente entre las mujeres), por otra parte, el insomnio podría ser un marcador de alteraciones físicas o psicológicas, así como de problemas sociales o ambientales. Se encuentra también patología disruptiva del sueño como:

- La disnea nocturna.
- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Taquiarritmias.
- La úlcera péptica.

Bibli

1. Bly and phi
2. Esax Ger
3. Escoc del t
4. Neik romb
5. Roeg 2010
6. Ohay

- Reflujo gastroesofágico.
- Estreñimiento.
- Diabetes.
- Menopausia.
- Nicturia.
- Algias diversas (articulares, cefaleas, musculares etc.).

Algunas alteraciones típicamente de la edad como la inestabilidad del músculo detrusor y el prostatismo, un cierto grado de irregularidad respiratoria durante el sueño sería compatible con la edad, cambios en la esfera cognitiva. Problemas psiquiátricos, como depresión y demencia. La polifarmacia con el consiguiente riesgo de efectos adversos, y que estos incidan en el sueño. Los malos hábitos higiénico-dietéticos como la clinofilia:

- El irse a la cama demasiado temprano.
- Estar en ella de forma permanente.
- Excesivo tiempo de siesta con la consiguiente fragmentación del sueño.

Pueden contribuir a una alteración del ritmo circadiano^{2,4,7,17}.

PRIVACIÓN DE SUEÑO

La falta de sueño puede provocar una jornada diurna de mala calidad, irritabilidad, cefalea o dificultad para concentrarse y recordar cosas sencillas. Los insomnes informan menor rendimiento laboral, alteraciones de la memoria y el doble de accidentes automovilísticos que los sujetos testigos. La prevalencia de las enfermedades psiquiátricas es dos a tres veces mayor en mujeres insomnes que la informada en sujetos sanos y el riesgo de depresión es cuatro veces más elevada en el caso de las insomnes^{2,17,26}. Hay consecuencias significativas de la falta de sueño que ponen a los adultos mayores en mayor riesgo de disminución del funcionamiento físico, problemas de memoria, aumento de riesgo de caídas y mortalidad⁴.

Bibliografía

1. Bliwise DL. Normal Aging. Edited by: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. Fifth Edition. Saunders / Elsevier Science. Philadelphia. 2011: 27-41.
2. Escobar-Córdoba F. Alteraciones del sueño. En López RJH, Cano GCA, Gómez MJF. Geriatria. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2006: 242-248.
3. Escobar-Córdoba F, Echeverry-Chabur J, Lorenzana-Pombo P. Evaluación clínica del insomnio. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2001; 49 (2): 81-88.
4. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult - A mini-review. Gerontology. 2010;56:181-9.
5. Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. Indian J Med Res. 2010;131:302-10.
6. Ohayon MM, Carskadon MA, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters

- from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27(7): 1255-1273.
7. Vitiello MV. Sleep in normal aging. *Sleep Med Clin*. 2006;1:171-76.
 8. Darchia N, Campbell IG, et al. Rapid eye movement density is reduced in the normal elderly. *Sleep*. 2003;26(8): 973-977.
 9. Crowley K, Trinder J, et al. The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(10): 1615-22.
 10. Van Cauter EV, Leproult R, Plat L: Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*. 2000; 284: 861-868.
 11. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 2004; 56: 497-502.
 12. Foley DJ, Monjan A, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG: Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*. 1999; 22:S366-S372.
 13. Escobar-Córdoba, F, Eslava-Schmalbach J. [Colombian validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index]. *Rev Neurol*. 2005;40(3): 150-155.
 14. Chica-Urzola HL, Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach. [Validating the Epworth sleepiness scale]. *Rev Salud Publica (Bogotá)* 2007;9(4): 558-567.
 15. Portocarrero AN, Jimenez-Genchi A. Translation into Spanish and validity of the Athens Insomnia Scale. *Salud Mental* 2005;28(5): 34-39.
 16. Weinreich G, Plein K, et al. [Is the Berlin questionnaire an appropriate diagnostic tool for sleep medicine in pneumological rehabilitation?]. *Pneumologie*. 2006; 60(12): 737-742.
 17. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21(1): 41-53
 18. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*, 2nd ed. Westchester, Ill: American Sleep Disorders Association; 2005.
 19. Buysse D. J. Chronic Insomnia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 678-686.
 20. Blanco M, Kriber N, Cardinali DP. Encuesta sobre dificultades del sueño en una población urbana latinoamericana. *Rev Neurol*. 2004; 39 (2): 115-19.
 21. Rueda M, Díaz LA, Osuna E. Definición, prevalencia y factores de riesgos de insomnio en la población general. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2008; 56: 222-234.
 22. Díaz R, Ruano MI, Chacón JA. Estudio de trastornos de sueño en Caldas, Colombia (SUECA). *Acta Med Colomb*. 2009; 34: 66-72.
 23. Díaz R, Ruano MI. Prevalencia y persistencia del insomnio Crónico. Estudio SUECA II Manizales (Colombia). *Acta Med Colomb*. 2011; 36: 119-124
 24. Buysse DJ, Germain A, Moul DE. Diagnosis, epidemiology, and consequences of insomnia. *Prim Psychiatry* 2005; 12: 37-44.
 25. 32. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med* 2006; 4:104-13.
 26. Escobar-Córdoba F, Chica-Urzola HL, Cuevas-Cendales F. Trastornos del sueño relacionados con el climaterio femenino y su tratamiento. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2008; 59(2):131-39.

Virginia Palacios Expósito

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento trae como consecuencia una serie de cambios orgánicos que impactan la funcionalidad del individuo. El sistema nervioso central no está exento de dicho fenómeno, encontrándose en la mayor parte de los casos, una disminución de las funciones del mismo, hecho que determina la aparición de algunas condiciones particulares en las esferas cognitiva, emocional y social del adulto mayor.

La relación entre el envejecimiento y la modificación de los patrones psicosociales ha sido demostrada ampliamente por diferentes grupos de investigadores, llegando a convertirse en una preocupación significativa de pacientes, profesionales de la salud y administradores de servicios sanitarios y de bienestar social, dadas las implicaciones que tienen en la calidad de vida del individuo, la familia y la comunidad, así como de las repercusiones económicas en los sistemas de seguridad social.

Desde la perspectiva anterior, la identificación de las características psicológicas de los adultos mayores, representa un pilar fundamental para la comprensión de las actuaciones propias de

este grupo etéreo y para la definición de estrategias de intervención orientadas a proporcionar una mejor calidad de vida a los ancianos y reducir los costos derivados de la atención de situaciones, no siempre asociadas con enfermedad, que representan un motivo de consulta frecuente en la población geriátrica.

No obstante la importancia del fenómeno y a pesar de los avances alcanzados en la comprensión de la psicología humana, aún persisten grandes vacíos en la explicación científica de los procesos que sustentan el funcionamiento de esta dimensión de los seres humanos, hecho que genera múltiples dificultades para lograr una caracterización objetiva de los mismos, mediante las técnicas disponibles en la actualidad.¹

La situación se complica más si se tiene en cuenta que el estudio de la vejez y sus consecuencias en las dimensiones biológica, psicológica y social del individuo, se encuentran enmarcadas por una serie de estereotipos, habitualmente negativos, que son utilizados, no siempre de forma consciente, como marco de referencia para el abordaje de los adultos mayores, por parte de fami-

liares, profesionales de la salud y sociedad en general.

Entre los elementos que han de ser tenidos en cuenta como variables de confusión en el proceso de caracterización de los procesos psicológicos, afectivos y sociales de los ancianos, se incluyen la gran variabilidad individual e interindividual de los seres humanos, el contexto familiar y social de la persona, los referentes culturales frente al envejecimiento y a la vejez, la auto percepción respecto a los estereotipos creados en torno a dichos procesos y la gran frecuencia de cambios, generalmente pérdidas, que se presentan en los adultos mayores (jubilación, muerte de seres queridos, disminución de la funcionalidad, enfermedades crónicas, disfunción familiar, disminución de la capacidad económica, entre otros) ².

Así las cosas, intentar establecer referentes generales acerca de la psicología del envejecimiento es una tarea compleja que requiere un abordaje sistémico que permita la integración de los elementos biológicos, sociales y culturales que influyen en el desarrollo y la consolidación de la psique del individuo.

Este capítulo busca recoger las principales teorías explicativas acerca de los cambios psicológicos observados en la vejez, establecer hechos que sustentan la naturaleza de dichas transformaciones e integrar dicha información a partir de la reflexión y de la práctica clínica con grupos de adultos mayores.

ENVEJECIMIENTO Y COGNICIÓN

Entre los cambios orgánicos del siste-

ma nervioso que podrían estar asociados con alteraciones en las funciones cognitivas, se incluyen: ^{3,4}

- Disminución del volumen cerebral.
- Reducción del flujo sanguíneo del sistema nervioso y pérdida de eficiencia de los procesos de regulación del mismo.
- Pérdida localizada de neuronas.
- Disminución de la cantidad de mielina y de las conexiones dendríticas en algunas zonas de la corteza.
- Reducción de la síntesis de catecolaminas, VIP y sustancia P, así como del número de receptores de catecolaminas, serotonina y opioides se reducen, cambios que no se traducen necesariamente en cambios intelectuales y conductuales.
- Alteración de la arquitectura del sueño.

No obstante lo anterior, hay que tener presente que el funcionamiento cognitivo del individuo se encuentra influenciado por factores endógenos y exógenos, que determinan la individualidad del mismo, incluyendo las capacidades iniciales, la presencia o no de estimulación, el nivel de escolaridad, la exposición a entrenamiento especial, la motivación personal, el estado de salud y la historia de vida ^{2,4}.

De acuerdo con Salthouse (1991), existen cuatro mecanismos que subyacen a los cambios cognitivos experimentados por los ancianos ⁴:

- Disminución de la velocidad de procesamiento de la información.
- Compromiso de la eficiencia de la memoria de trabajo.

- Reducción de la eficacia de la función inhibitoria.
- Alteraciones de los procesos de sensación y percepción.

Aparentemente, dichos mecanismo podrían explicar la mayor parte de los cambios funcionales en los adultos mayores. A continuación se describen las principales modificaciones de la cognición humana a través del proceso de envejecimiento.

Inteligencia

Dado que no existe una definición única de esta función cognitiva, resulta muy difícil establecer un patrón de cambio característico de la vejez, sin embargo, existen algunas evidencias que permiten afirmar que el proceso de envejecimiento no afecta por igual todos los componentes de la inteligencia ¹.

Para efectos prácticos, en este documento se asumirá la inteligencia como una "unidad de funciones primarias relativamente independientes entre sí, pero que actúan conjuntamente en constelaciones específicas para cada caso, para la solución de problemas específicos en determinados contextos".

De acuerdo con Cattle (1971), existen dos tipos de inteligencia: fluida y cristalizada. La primera podría ser concebida como la capacidad de afrontar situaciones novedosas mediante el aprendizaje de estrategias que no estarían soportadas en el conocimiento previo, mientras que la segunda, funcionaría con base en los conocimientos y experiencias adquiridos a través de la vida, los cuales permanecen estables

con el paso de los años e incluso pueden llegar a mejorar en eficiencia ².

Al respecto, Schaie (1996), demostró que la inteligencia práctica, la capacidad de respuesta funcional del individuo frente a las demandas del medio, también conocida como inteligencia cristalizada, tiene una gran estabilidad en el tiempo. Este hallazgo fue confirmado por Staudinger y Baltes (1996), quienes encontraron que no existen diferencias significativas en el conocimiento experto de cuestiones vitales en los diferentes grupos de adultos, llegando incluso a demostrarse un aumento del mismo en determinados contextos (sabiduría).³

Por otra parte, la inteligencia fluida, comprendería el proceso de percepción de relaciones, la formación de conceptos, el razonamiento y la abstracción, estando ligada al desarrollo neurológico del individuo y por tal razón siendo más vulnerable al deterioro del organismo. Con el paso de los años los efectos biológicos del deterioro se hacen más evidentes, por lo que este tipo de inteligencia declina, en forma independiente de la capacidad de aprendizaje, de la educación o de la influencia de la cultura ⁴.

Atención

La atención, definida por James como la "toma de posesión por parte de la mente, de manera clara y vívida, de uno de entre los que parecen varios objetos o líneas de pensamiento simultáneamente posibles", es una función cognitiva enfocada a la extracción de los elementos esenciales para la actividad mental, es decir, la orientación

de los procesos mentales hacia un estímulo determinado ⁴.

La mayor parte de las investigaciones respecto al funcionamiento de la atención en la vejez, concluyen que hay una pérdida significativa de la eficacia de los mecanismos inhibitorios, dando lugar al compromiso de la atención selectiva y dividida y a la transición de los procesos controlados a los automatizados, hechos que se hacen evidentes en la calidad de las actividades cotidianas e instrumentales del adulto mayor ⁴.

Memoria

En términos generales, existe consenso acerca del hecho que el rendimiento de la memoria disminuye con el paso del tiempo, sin embargo, diferentes grupos de investigadores han demostrado que esta afirmación está relacionada con la tarea específica a que se vea enfrentado el individuo ⁵.

Otro hecho, comúnmente aceptado en relación con la memoria es la existencia de sistemas "separados" de memoria, es decir, de la disociación funcional existente entre los sistemas utilizados para el abordaje de las tareas cognitivas. Desde esta perspectiva cualquier circunstancia que afecte el rendimiento en una prueba, puede tener un efecto neutro en otra, dada la mediación de las respuestas por sistemas distintos ⁶.

Las investigaciones llevadas a cabo para valorar los efectos del envejecimiento en los diferentes tipos de memoria han arrojado las siguientes conclusiones ⁶:

Memoria procedimental

Es el componente de la memoria que se relaciona con el recuerdo de las habilidades ejecutivas y motoras necesarias para llevar a cabo una acción determinada. En términos generales, no parece estar afectada por el paso del tiempo, fenómeno que ha sido explicado como consecuencia de la fuerte implicación de los procesos mentales automáticos bien aprendidos y del "puenteo" existente en los procesos de recolección de información y toma de decisiones conscientes en estos individuos, lo cual podría considerarse positivo, sin embargo, esta circunstancia también tiene efectos negativos, que estarían relacionados en un mayor automatismo de las respuestas de los adultos mayores, dada la predominancia de este tipo de operaciones mentales en esta etapa del ciclo vital ⁶.

Memoria operativa

También llamada memoria de trabajo. Entendida como la capacidad de guardar y manipular información durante períodos cortos de tiempo. Diferentes estudios coinciden en que el rendimiento observable en tareas que demandan el uso de la memoria operativa desciende gradualmente desde el comienzo de la edad adulta. También existe la posibilidad de que el deterioro asociado con el envejecimiento se haga más pronunciado al aumentar la complejidad de la tarea, aunque los resultados al respecto no son tan claros ⁶.

Independiente de las causas subyacentes, parece evidente que los ancianos tienen mayores dificultades para mantener, manipular e integrar cantidades moderadas de información a lo largo del tiempo que para respon-

des
req
lab

Me

Co

me

el r

enn

par

me

pon

con

incl

una

cliv

red

cluy

neo

cida

met

I

las c

de it

asoc

tivar

cimi

impe

esqu

viam

para

relac

que

en c

pons

ligen

const

Mem

Se re

Dada

nente

decliv

der a las necesidades cotidianas que requieren el manejo de cantidades relativamente pequeñas de datos ⁶.

Memoria episódica

Corresponde a un componente de la memoria explícita que se relaciona con el recuerdo de experiencias personales, enmarcadas por el entorno. La mayor parte de las quejas relacionadas con memoria hacen referencia a este componente, hecho que ha sido explicado con base en diversos razonamientos, incluyendo la protección del sistema de una sobrecarga de información, el declive en los recursos atencionales y la reducción en los recursos de soporte, incluyendo disminución del riego sanguíneo cerebral, decrecimiento de la velocidad de conducción nerviosa y declive metabólico neural ⁶.

Desde el punto de vista conductual, las dificultades para el mantenimiento de la memoria episódica podrían estar asociadas al carácter no canónico, relativamente impredecible de los acontecimientos objeto de recordación y a la imposibilidad subsecuente de utilizar esquemas y rutinas aprendidas previamente para la codificación y recuperación de la información, lo cual está relacionado con el tipo de información que maneja (situaciones novedosas), en contraste, con las estructuras responsables de la utilización de la inteligencia cristalizada (eventos antiguos consolidados) ⁶.

Memoria semántica

Se refiere al archivo conceptual y fáctico. Dadas las connotaciones de este componente de la memoria, no se presenta un declive con el paso de los años. En térmi-

nos generales, el conocimiento y el uso del vocabulario no manifiestan un deterioro sensible hasta los setenta u ochenta años de edad y el descenso de la capacidad de utilizar la información almacenada en la memoria semántica es escaso o inexistente. Algunos autores han reportado la presencia de alteraciones relacionadas con este componente de la memoria, especialmente en lo relacionado con la evocación de algunas palabras y el recuerdo de nombres, lo cual podría ser explicado también, a partir de la especificidad de la información que se busca, hecho que establece un vínculo muy estrecho con el componente episódico ⁶.

Memoria autobiográfica

Es un elemento esencial de la identidad personal del sujeto, que posibilita el aprendizaje a partir de la propia experiencia, utilizando la evocación de acontecimientos específicos del pasado ⁶. En términos generales, no se ve afectada con el paso del tiempo aunque cabe destacar que los recuerdos son mucho mejores en la medida que estén acompañados por un componente emocional ⁷.

Memoria prospectiva

Definida como la capacidad de recordar eventos a llevar a cabo en el futuro cercano. De acuerdo con los datos disponibles, parece experimentar algún grado de deterioro en la etapa de la vejez, encontrándose algún grado de asociación con la aparición posterior de demencia ^{6,7}.

No se puede obviar una dimensión que modula en gran medida la capacidad mnésica de todos los sujetos independientemente de la edad y se trata del valor emocional del recuerdo, encontran-

do que la evocación se facilita considerablemente si éstos van cargados de contenido emocional a diferencia de aquellos que se hallen en un contexto neutro. Sin embargo, esta facilitación no se da con la misma intensidad en los adultos mayores y esto se debe a la deficiencia en el desempeño del lóbulo frontal ².

La mayoría de expertos están de acuerdo en que el paso del tiempo determina un enlentecimiento cognitivo generalizado del sistema nervioso central. El adulto mayor demora más tiempo en las actividades cotidianas y tiene la percepción que el tiempo rinde menos que antes. Esto influye sobre diversos aspectos del comportamiento, por ejemplo, en el tiempo que se necesita para recordar algún nombre, situación, en la solución de problemas, en la capacidad de combinación, en el proceso de aprendizaje, en la aptitud psicomotora, y en el tiempo de decisión y de la capacidad de reacción ².

Diversas investigaciones han mostrado que las personas de mayor edad pueden obtener rendimientos similares, empleando una cantidad mayor de tiempo. Deutsch afirma que si se suprime este factor, se puede comprobar en ocasiones, un aumento de rendimiento incluso a los 90 años. Por tal razón, Birren (1965), concluyó que la lentificación del comportamiento sería un proceso primario del envejecimiento y que el factor velocidad afectaría diversas dimensiones del comportamiento, incluyendo la actualización de la información, la resolución de problemas, el proceso de aprendizaje y el tiempo de toma de decisiones ².

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son los procesos mentales mediante los cuales se resuelven intencionalmente problemas internos y externos, de forma eficaz para el individuo y aceptable para la sociedad. Los conflictos internos son el resultado de la representación mental de actividades creativas y conflictos de interacción social, comunicativos, afectivos y motivacionales nuevos y repetidos, mientras que los problemas externos surgen a partir de la relación entre el individuo y su entorno ³.

La corteza prefrontal es esencial para el desempeño de las funciones ejecutivas, consiste en una serie de operaciones mentales que nos permiten resolver problemas deliberadamente: la inhibición de la respuesta preponderante, de las respuestas o patrones de respuestas en marcha y de la interferencia de otros estímulos no relevantes; la activación de la memoria de trabajo verbal y no verbal; la autorregulación del estado de alerta, emocional y motivacional y el planteamiento, planeamiento, ordenamiento y evaluación de los resultados ³.

En términos generales, el proceso de envejecimiento se ve asociado con un enlentecimiento del procesamiento cognitivo que se encuentra soportado por las funciones ejecutivas, dando lugar a una alteración subsecuente en los procesos de atención, memoria, toma de decisiones y resolución de problemas, además de una excesiva rigidez de pensamiento, asociada con una mayor dificultad para la adaptación a situaciones nuevas ³.

TEORÍAS PSICOLÓGICAS

Entre las principales teorías explicativas de los fenómenos psicológicos característicos del envejecimiento, se incluyen:

Teoría de las crisis normativas

Se fundamenta en el modelo de Erickson (1985), del desarrollo humano como una búsqueda de la identidad personal, desde la infancia hasta la edad adulta, siendo necesario atravesar varias etapas que implican la aparición de "crisis" que deben ser resueltas de forma adaptativa para entrar con éxito a la siguiente ⁵ (figura 24.1).

En esa misma línea, Havighurst (1960), planteó que en cada fase de la vida es necesario abordar una serie de tareas propias del proceso de desarrollo, las cuales se encuentran enmarcadas por aspectos biológicos, psicoló-

gicos, afectivos, sociales, históricos y culturales, propios de cada persona ⁶.

La tarea que corresponde a los adultos mayores estaría centrada en torno a la necesidad de adaptación frente a las pérdidas: disminución de las funciones orgánicas, cambios de rol, alejamiento de personas significativas y cercanía a la muerte. Tales pérdidas tendrían que ser compensadas a través de ciertos ajustes de la esfera psicológica, para alcanzar las metas personales ^{6,7}.

Peck (1959,1968), caracteriza con mayor detalle los conflictos que deben ser afrontados en la vejez, a partir de un modelo que privilegia la dimensión espiritual sobre la física, a partir de las siguientes tensiones: ⁸

- Sabiduría vs Deterioro Físico.
- Socialización vs Sexualización.
- Flexibilidad Emocional vs Empobrecimiento Emocional.

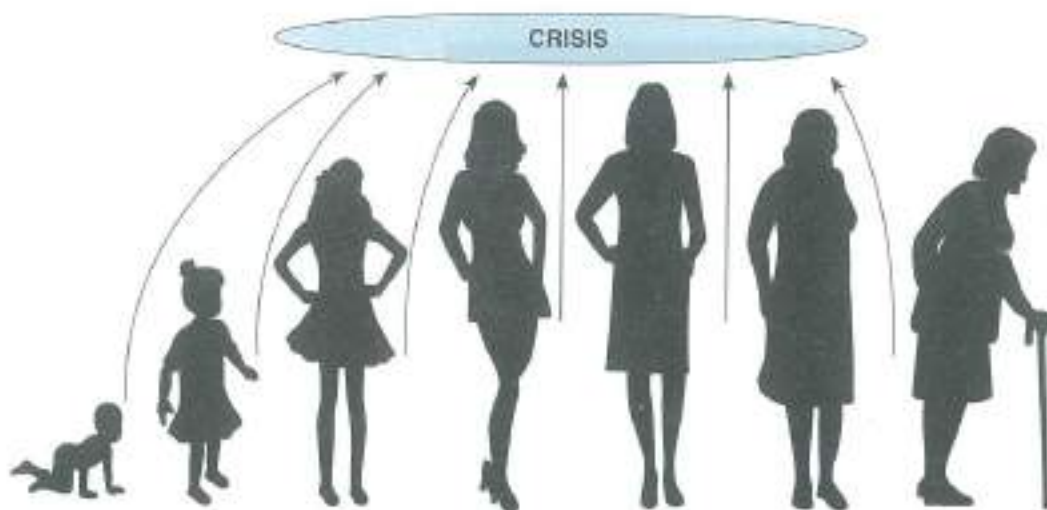


Figura 24.1. Teoría de la crisis normativa. El desarrollo humano se plantea como una búsqueda de la identidad personal, desde la infancia hasta la edad adulta, siendo necesario atravesar varias etapas que implican la aparición de "crisis" que deben ser resueltas de forma adaptativa para entrar con éxito a la siguiente.

- Flexibilidad Mental vs Rigidez Mental.

Modelo de rasgo

Postulado por Costa y McCrae (1994), intenta explicar el desarrollo de la personalidad del individuo a partir de la existencia de cinco factores de personalidad que permanecerían constantes a lo largo de la vida, independiente de los referentes familiares, históricos, sociales y culturales que enmarcan la vida de la persona ⁹.

Los factores propuestos por los autores son apertura (curiosidad intelectual y cultural), extraversión (sociabilidad y emotividad positiva), responsabilidad (control de impulsos y organización), amabilidad (confianza interpersonal y empatía) y neuroticismo (emotividad negativa), los cuales se organizan en torno a referentes

personales y sociales que determinan la conformación de la personalidad, se mantendría constante hasta alcanzar la vejez ⁹ (figura 24.2).

Teoría del ciclo vital

La teoría psicológica del ciclo vital se basa en la concepción de la vejez como resultado de un proceso continuo, multidimensional, multidireccional, inter e intra individual, en el que se da un juego de pérdidas y ganancias, que puede ser afrontado por el individuo con base en la capacidad de adaptación (plasticidad), que se deriva de la condición biológica y las experiencias previas (figura 24.3).

En coincidencia con estos planteamientos, Thomae (1979) y Baltes (1990), establecen la existencia de un continuum de procesos de cambio y estabilidad, sobre la base de tres premisas fundamentales ⁹:

- *Apertura (curiosidad intelectual y cultural).*
- *Extraversión (sociabilidad y emotividad positiva).*
- *Responsabilidad (control de impulsos y organización).*
- *Amabilidad (confianza interpersonal y empatía).*
- *Neuroticismo (emotividad negativa).*

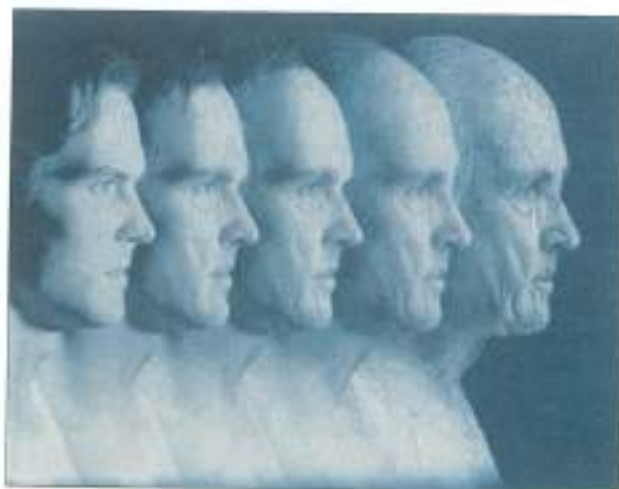
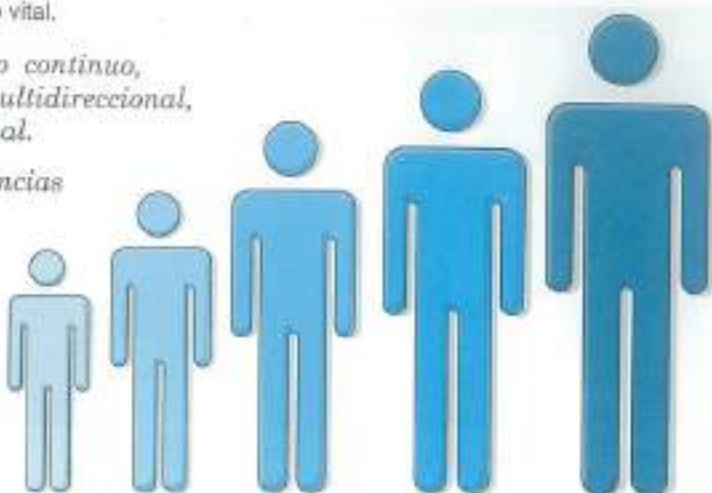


Figura 24.2. Teoría del modelo de rasgo.

Estos cinco factores organizan en torno a referentes personales y sociales que determinan la conformación de la personalidad y se mantendrían constantes hasta alcanzar la vejez.

Figura 24.3. Teoría del ciclo vital.

- *La vejez es un proceso continuo, multidimensional, multidireccional, inter e intra individual.*
- *Hay pérdidas y ganancias afrontadas por el individuo con base en la capacidad de adaptación (plasticidad), que se deriva de la condición biológica y las experiencias previas.*



- La presencia inexorable de cambios psicológicos en cada etapa de la vida.
- La aparición de constantes de conducta y experiencia.
- La variabilidad individual e interindividual de cada una de las etapas de la vida.

Teorías del envejecimiento exitoso

Basadas en la existencia de "camino" que deben ser recorridos por la persona con el objetivo de cumplir las exigencias propias de cada etapa de la vida y alcanzar un alto grado de satisfacción personal, un constructo psicológico fundamental para alcanzar el envejecimiento exitoso (Baltes, 1990)^{6,7}.

En ese mismo sentido, Havighurst, Neugarten y Tobin (1964), plantean que el envejecimiento exitoso y la satisfacción vital se dan a partir de un estilo de vida activo, por lo que resaltan la importancia de mantener un rol

productivo y buscar alternativas para suplir las nuevas demandas de la vejez, buscando evitar el "retiro", voluntario o forzoso, a que se ven confinados muchos de los adultos mayores en la actualidad⁸ (figura 24.4).

Dentro del marco de la teoría, Baltes y Baltes (1989), proponen un modelo de desarrollo que incluye la posibilidad de obtener ganancias en habilidades y recursos para afrontar los cambios y desafíos propios de la vejez, incluyendo los mecanismos de selección, optimización y compensación^{6,7}.

- La selección hace referencia a la capacidad del individuo de establecer metas y otorgar una priorización adecuada a sus necesidades.
- La optimización se trata del perfeccionamiento de medios y conductas para conseguir las nuevas metas.
- La compensación es el proceso que hace referencia a la conservación de la funcionalidad mediante el uso de los recursos mencionados.



- *Selección:* establecer metas y prioridades.
- *Optimización:* perfeccionamiento de conductas para conseguir las metas.
- *Compensación:* mantenimiento de la funcionalidad.

Figura 24.4. Teorías del envejecimiento exitoso.

Modelo de desarrollo que incluye la posibilidad de obtener ganancias en habilidades y recursos para afrontar los cambios y desafíos propios de la vejez.

ENVEJECIMIENTO Y EMOCIONES

Es uno de los ámbitos en que se presentan mayores desafíos para el individuo envejeciente, la acumulación de pérdidas en diferentes dimensiones de la vida (disminución física, cambio de roles, muerte de seres queridos, proximidad de la muerte, disminución de la capacidad productiva y del potencial económico, entre otros)^{2,7}.

A partir de lo anterior, sería lógico afirmar que el adulto mayor tiende a experimentar un menor grado de satisfacción con la vida y una tendencia a las emociones negativas, sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que la edad no influye sobre la percepción de la felicidad, lo que se conoce como la paradoja de la felicidad, hecho que podría estar fundamentado en la perspectiva de una culminación exitosa de la experiencia de la vejez (Fernández Ballesteros, 2002)^{2,7}.

En esa línea, se ha observado que la experiencia emocional negativa se da con mucha menos frecuencia en las personas mayores de sesenta años, siendo más frecuente la expresión de gratitud y felicidad que de tristeza, rabia o frustración, encontrándose además una mayor madurez afectiva. En contraste con las pérdidas experimentadas en el ámbito cognitivo, en la dimensión afectiva se observan cambios positivos asociados a un declive de la emocionalidad negativa, en otras palabras, el adulto mayor no presta tanta importancia a los eventos emocionalmente negativos y tiene una mayor capacidad de descartarlos dando prioridad a los que representan una connotación positiva^{3,10}.

Finalmente, vale la pena mencionar que alteraciones orgánicas que afectan el lóbulo prefrontal, podrían estar involucradas en los cambios emocionales relacionados con la edad. Para Braver y Barch (2002), algunas modificaciones

cognitivas del envejecimiento podrían estar relacionadas con disminución de la síntesis de dopamina en el lóbulo prefrontal^{6,8}.

El lóbulo prefrontal se divide en tres partes (órbita frontal, dorso lateral y ventro medial), encontrándose que las alteraciones del área órbita frontal se ven asociadas con pérdida de la sociabilidad, irritabilidad y desinhibición; las del área dorso lateral con excesiva rigidez de pensamiento y las del área ventro medial con indolencia y dificultad de ponerse en el punto de vista de los demás^{6,8}.

Por otra parte, vale la pena mencionar algunos elementos que sustentan la relación entre la dimensión emocional del individuo y la capacidad de socialización. Para algunos autores las interacciones sociales están marcadas por la satisfacción subjetiva del individuo (selectividad socioemocional), la cual se modifica con el paso de los años ya que las relaciones sociales tienen diferentes motivaciones en las diferentes etapas de la vida^{7,10}.

Según lo anterior, las motivaciones de las personas con relación a la necesidad de iniciar y mantener relaciones incluyen el desarrollo del auto concepto, la búsqueda de información y la posibilidad de regulación de las emociones. Con el paso de los años existe

un cambio importante en el manejo de las relaciones, pasando a un contexto social más reducido, pero más significativo desde el punto de vista emocional, en el que se da prioridad a las relaciones cercanas y se evitan las que puedan generar algún tipo de conflicto o tengan una motivación superficial para el individuo^{7,10}.

Adicionalmente, a pesar de los estereotipos existentes acerca de la mayor prevalencia de trastornos afectivos como la depresión en esta etapa de la vida, los hallazgos de varios investigadores han demostrado que no existe una diferencia significativa frente a otros grupos etáreos, excepto en edades muy avanzadas, en las cuales se ha postulado una relación con la cercanía de la muerte, más que con el proceso de envejecimiento normal¹⁰.

De hecho, con excepción de los pacientes con demencia, los adultos mayores parecen tener menor prevalencia de psicopatología que otros grupos etáreos, lo cual podría estar relacionado con la complejidad de los cuadros a medida que avanza el tiempo, con las dificultades para la aplicación de instrumentos diagnósticos y con la posibilidad de que los episodios agudos tengan una menor duración que en la población general¹⁰.

Bibliografía

1. Horgan J. *The Undiscovered Mind*. The Free Press. New York. U.S.A. 1999.
2. Bentosela M, Muscata A. Envejecimiento, cognición y emoción. *Interdisciplinaria*. 2005; 22 (2): 211 - 235.
3. Medina J. *El Reloj de la Edad*. 3ª ed. Cambridge University Press. Crítica. Madrid. 1997.
4. Park D, Schwarz N. *Envejecimiento cognitivo*. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2002
5. Izquierdo A. *Psicología del Desarrollo de la Edad Adulta: Teorías y Contextos*. *Revista Complutense de Educación*. 2005; 16(2): 601 - 19.
6. Palacios V, Morales J. *La memoria en el anciano*. Intechnet. Bogotá (Colombia). 2011
7. Fernández - Ballesteros R. *La Psicología de la Vejez*. <http://www.encuentros-multidisciplinarios.org/Revistan%>.
8. Braver T., Barch DM. A theory of cognitive control, aging cognition and neuromodulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 809-817.
9. Papazian O, Alfonso I, Luzondo R.J. Trastornos de las Funciones Ejecutivas. *Rev Neurol*. 2006; 42 (Supl 3): S45 - S50
10. Moya J, Mestre H, Maestre E, Dutil V. Red nomológica de las dimensiones de personalidad del modelo de Costa y McCrae. *Universitat Jaume I. Jornadas de Fomento de la Investigación*. 2003.
11. Rice C, Löckenhoff C, Carstensen L. En busca de la independencia y la productividad: cómo influyen las culturas occidentales en las explicaciones individuales y científicas del envejecimiento. *Revista Latinoamericana de Psicología*. Universidad Konrad Lorenz. 2002; 34 (1 - 2): 133,54.

Jo

Una
se
el s
com
bric
tura
hac
tivo
sos

l
siste
pue
cuen
e im
cidar
Adul
de la
vili

ANAT

La fu
nomo
nervi
de la
ganis
en el
terno

Sistema nervioso autónomo y periférico

25

José Francisco Parodi García

INTRODUCCIÓN

Uno de los sistemas que probablemente se afecta más con el envejecimiento es el sistema nervioso. Esto se debe a su complejidad y a la necesidad de equilibrio de las funciones a través de estructuras y células especializadas, lo cual lo hace muy sensible a cambios degenerativos¹, enfermedades y efectos adversos de fármacos.

Las patologías y problemas en el sistema nervioso autónomo y periférico pueden condicionar eventos cuyas consecuencias pueden ser multidimensionales e impactar negativamente en la capacidad funcional y calidad de vida de un Adulto Mayor. Ejemplo: caídas, pérdida de la autoconfianza, restricción de la movilidad, dolor, alteraciones del sueño.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

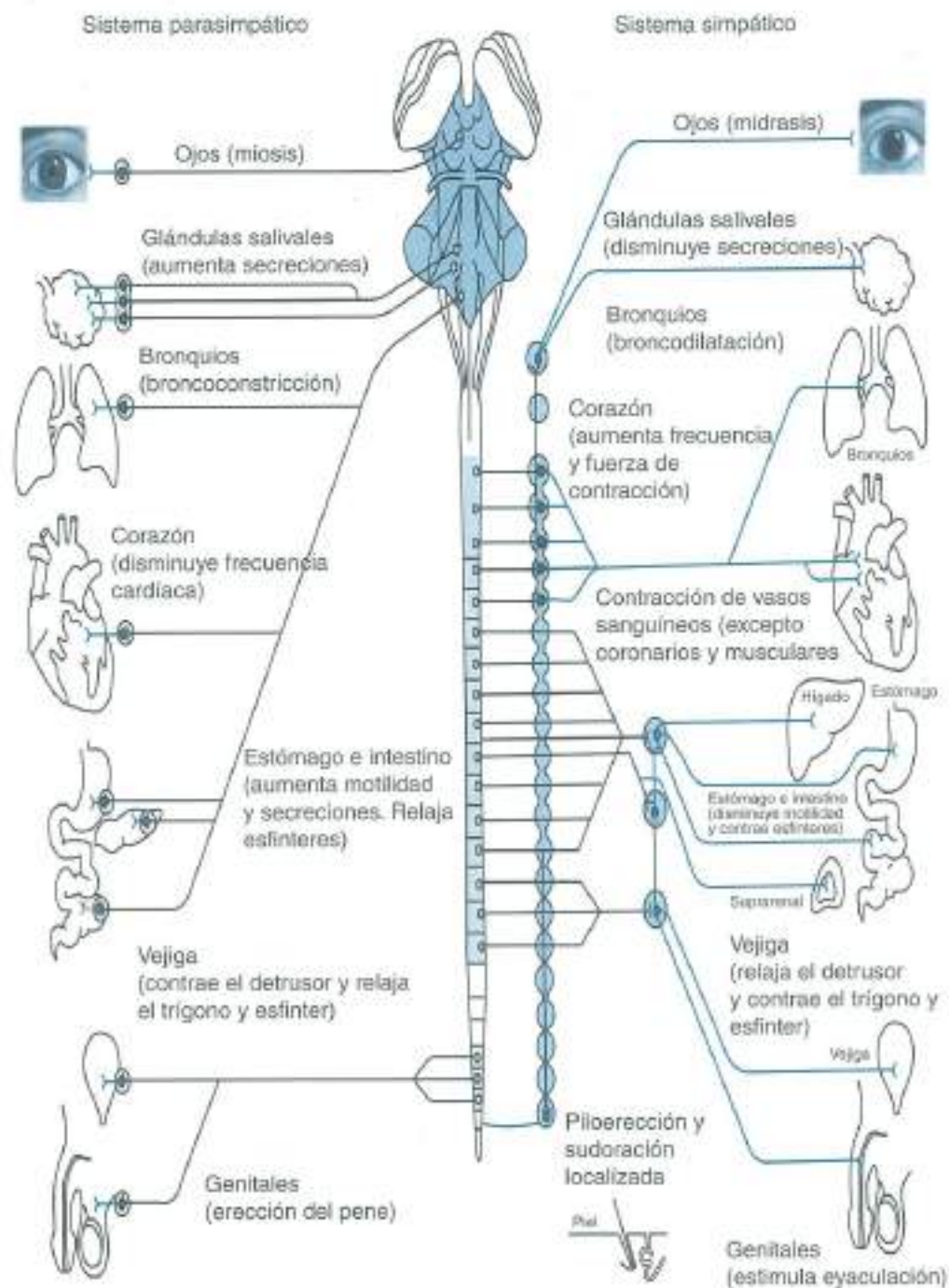
La función del sistema nervioso autónomo, también denominado, sistema nervioso vegetativo es la regulación de la situación de homeostasis del organismo y la adaptación a los cambios en el medio interno y del ambiente externo² Inerva fundamentalmente la

musculatura lisa, es decir, la que forma parte de la mayoría de vísceras, el corazón y las glándulas. Es responsable de la regulación de funciones tan importantes como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal y la digestión. Se divide en tres partes que son el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso intestinal. Este último puede funcionar como un sistema independiente, aunque en circunstancias normales esté bajo el control del sistema nervioso central³.

La mayoría de las vísceras y glándulas del cuerpo reciben inervación de ambos sistemas, funcionando generalmente de forma opuesta o antagonista. En realidad, la actividad de ambos sistemas suele ser complementaria estando, en condiciones normales, en equilibrio y su alteración suele producir enfermedades³.

Respecto a la función de ambos sistemas en el organismo se podría resumir diciendo que el sistema ner-

Figura 25.1. Sistema Nervioso autónomo y sus divisiones simpática y parasimpática con la inervación de los diferentes órganos del cuerpo. Adaptado de Ref. 4.



vioso simpático se encarga de los mecanismos que no sólo aportan energía sino facilitan su utilización; el sistema nervioso parasimpático, por el contrario, contribuye al almacenamiento y preservación de la energía. Cualquier esfuerzo o modificación de la situación de reposo del organismo va acompañada de cambios en el sistema vegetativo

autónomo, que trata de mantener las funciones básicas del organismo en un equilibrio estable, a pesar de los cambios producidos (ver figura 25.1).

En la figura 25.2 se muestran las vías eferentes autonómicas, sus respectivos receptores y sus neurotransmisores. Según sean del sistema nervioso simpático y parasimpático.

Figura 25.2. Representación esquemática de las vías eferentes autonómicas y de los neurotransmisores clásicos que utilizan. Adaptado de Referencia 5.

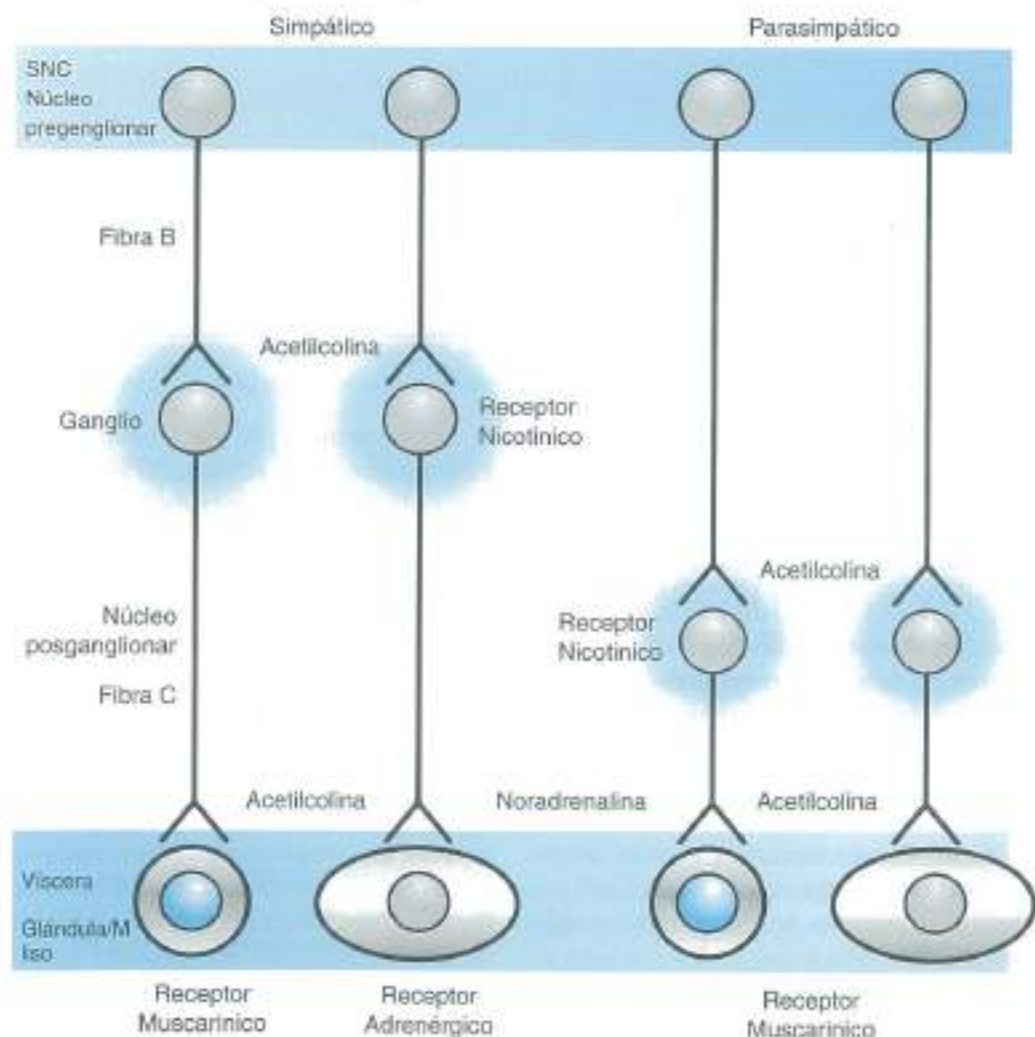


Tabla 25.1
CAMBIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CON EL ENVEJECIMIENTO ¹⁸

Localizaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Selectividad regional. • Pérdida neuronal /gliosis. • Reducción en dendritas y en espinas dendríticas. • Susceptibilidad sináptica. • Lesiones vasculares.
Mecanismos
<ul style="list-style-type: none"> • Desequilibrio de neurotransmisores. • Alteraciones de la membrana. • Trastornos metabólicos. • Degeneración intra/intercelular.
Consecuencias
<ul style="list-style-type: none"> • Déficit sensoriales y motores, • Alteraciones del sueño y cambios en el EEG, • Alteraciones de la memoria, • Aumento de la enfermedad neurológica y psiquiátrica, • Homeostasis alterada.

CAMBIOS CON EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento conlleva alteraciones de la función del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y del Sistema Nervioso Periférico (ver tabla 25.1).

En el Sistema Nervioso Autónomo se manifiesta con un aumento de la actividad del sistema simpático y descenso de la actividad parasimpática ⁶. Hay aumento de los estímulos eferentes basales del sistema nervioso simpático y de las concentraciones séricas de noradrenalina; esta mayor actividad parece dar lugar a una desensibilización (regulación a la baja) de los receptores β adrenérgicos que concuerda con el descenso de la capacidad de respues-

ta postsináptica de los receptores β adrenérgicos que acompaña al envejecimiento. El SNA controla los cambios de la función cardiovascular asociados al envejecimiento y que se manifiesta por una menor influencia del sistema nervioso parasimpático sobre la función del nodo sinusal. La disminución de la función del reflejo barorreceptor (la frecuencia cardíaca, responde a los cambios de la presión arterial sistémica) relacionada con la edad pueden afectar las respuestas compensadoras a los cambios bruscos del volumen del líquido intravascular, a la instauración de una ventilación con presión positiva y a las variaciones posturales. La reducción de respuestas reflejas de los

barorreceptores podría contribuir a la depresión del nodo sinusal y al síncope en los pacientes adultos mayores ⁷.

El sistema nervioso periférico, también sufre alteraciones, hay una disminución de diferentes reflejos, un aumento del tiempo de latencia; el umbral del dolor cambia y también los puntos dolorosos, lo que podría tener implicancia en la identificación de diversas enfermedades, como el infarto de miocardio y el abdomen agudo. Hay un aumento del tiempo de latencia estímulo-respuesta, lo que es importante cuando queremos aconsejar a los mayores sobre si pueden manejar o no a una velocidad de 100 kilómetros por hora: una disminución de uno o dos segundos en la reacción estímulo-respuesta puede significar la vida o la muerte ⁸. Sin embargo, en un estudio recientemente publicado se describe que los adultos mayores conductores tienen menos accidentes que los adultos jóvenes conductores ⁹.

A pesar de todos los cambios antes descritos, no existe evidencia suficiente para afirmar que el envejecimiento per se pueda causar disfunción o enfermedad, ya que en la práctica existen varios factores relacionados con las comorbilidades y los fármacos usados que potencian con los cambios propios del envejecimiento.

Patologías más frecuentes

En la tabla 25.2 encontrará las patologías más frecuentes que afectan al sistema nervioso autónomo.

A continuación, algunas consideraciones generales sobre las alteraciones

más frecuentes del SNA en las personas de edad avanzada.

Disautonomías

Las disautonomías son un grupo de enfermedades diversas que comparten trastornos clínicos del sistema nervioso autónomo. Las disautonomías se clasifican de acuerdo con la etiología, el neurotransmisor deficitario o la distribución anatómica de las neuronas afectadas ¹². Pueden clasificarse en primarias, o de etiología desconocida, o secundarias, cuando son el resultado de una enfermedad que afecta a las fibras autonómicas de forma secundaria, por ejemplo, la diabetes o la amiloidosis. Las disautonomías primarias son un grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que las neuronas autonómicas centrales o las periféricas, o ambas, degeneran y mueren ¹³.

Clinicamente, se presentan como síndromes característicos: fallo autonómico puro, cuando los pacientes sufren solamente síntomas autonómicos ¹⁴; enfermedad de Parkinson, cuando los síntomas autonómicos se combinan con un déficit extrapiramidal; demencia con cuerpos de Lewy, cuando los síntomas autonómicos acompañan al déficit extrapiramidal y a la demencia, y atrofia multisistémica, en la que los síntomas autonómicos se combinan con un déficit extrapiramidal y cerebeloso ¹⁵. Entre los síntomas que sugieren la existencia de disfunción autonómica se incluyen, entre otros, hipotensión postural, molestias digestivas, alteraciones de la función intestinal, vesical o sexual, disminución o aumento de la sudación, sequedad de

Tabla 25.2.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO ¹¹

Con signos de afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)
<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia sistémica múltiple • Trastornos de la medula espinal • Enfermedad de Parkinson • Enfermedad de Huntington • Tumores, infartos cerebrales múltiples • Trastornos hipotalámicos • Encefalopatía de Wernicke
Sin signos de afectación del SNC
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Neuropatías periféricas (alcoholismo, amiloidosis, porfiria, uremia, colagenosis vasculares, lepra, Chagas, déficit B12, VIH) • Insuficiencia autonómica aguda • Pandisautonomía aguda • Anhidrosis idiopática crónica • Disautonomía familiar • Sd. de Guillain-Barre • Neuropatías tóxicas • Paraneoplásica • Enfermedades de Tangier y Fabry • Union neuromuscular (botulismo, Eaton-Lambert)
Otras causas
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de taquicardia postural • Encamamiento o vuelo espacial prolongados • Síndrome de Raynaud • Déficit de dopamina -beta-hidroxilasa • Déficit de monoaminoxidasa
Trastornos de SNA focales
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de dolor regional complejo tipo I • Síndrome de dolor regional complejo tipo II • Radiculopatía • Síndrome de Horner • Síndrome de Adie • Anomalías de la reinervación

mucosas y enfriamiento o decoloración de las extremidades. Sin embargo, en la práctica clínica los síntomas de disfunción autonómica son a menudo infravalorados, porque resultan subjetivos, frecuentes de forma transitoria en sujetos sanos, de aparición y evolución lenta, de poca incapacidad para el paciente, al menos en estadios iniciales, y difíciles de tratar. El examen clínico de los trastornos autonómicos es, en consecuencia, difícil y limitado. Sin embargo, el desarrollo y aplicación de un número creciente de pruebas o tests (tabla 25.3), que permiten explorar distintas funciones autonómicas, posibilita una evaluación diagnóstica más sensible y fiable ¹⁶⁻¹⁹.

Entre las principales enfermedades que producen disautonomías en el adulto mayor podríamos mencionar a la Enfermedad de Parkinson, la diabetes con neuropatía, el síncope neuralmente mediado, la demencia por Cuerpos de Lewy, las neuropatías paraneoplásicas, y la neuropatía postherpética.

Impacto funcional del sistema nervioso autónomo y periférico

Aspectos claves a evaluar en el adulto mayor relacionados al sistema autonómico en el examen físico son la valoración de la hipotensión ortostática y marcha, y su impacto sobre la capacidad funcional, calidad de vida y las relaciones sociales del adulto mayor.

El poder realizar las actividades de vida diaria (capacidad funcional) es el objetivo primario de la medicina geriátrica y uno de los principales anhelos de los pacientes con los años. Tradi-

cionalmente en geriatría se han usado las escalas de autorreporte (Katz, Barthel, Lawton, etc.) para evaluar las actividades de vida diaria lo que a su vez permite reconocer a los adultos mayores que necesitan una atención diferenciada ²⁰. Actualmente, las medidas basadas en desempeño han cobrado relevancia por su precisión y capacidad de detección precoz de problemas antes de ser notoria la discapacidad ²¹⁻²⁷.

Entre las pruebas basadas en desempeño está la velocidad de la marcha, la cual resume el funcionamiento de varios sistemas del organismo. Ha sido planteada como el quinto signo vital del Adulto Mayor ²⁸ y su disminución se asocia a la presencia y el número de enfermedades crónicas²⁹. Existen autores que investigan la reducción de la amplitud del paso como el primer indicador de disminución del rendimiento en los Adultos Mayores, el cual redundaría de forma secundaria en la disminución de la Velocidad de la marcha ³⁰. La marcha normal tiene 3 componentes primarios:

- Locomoción (incluye iniciación y mantenimiento de la cadencia del paso);
- Balance y
- La habilidad para adaptarse al terreno.

En estos componentes participan y se integran todos los niveles del sistema nervioso ³¹⁻³³. En la médula espinal existirían generadores de patrones que regulan el ritmo del paso ³⁵, la corteza frontal coordinaría los movimientos voluntarios y automáticos de la marcha ³⁶. Al correr, los generadores de patrones espinales y

Tabla 25.3
PRUEBAS FUNCIONALES DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA ²

Prueba	Parámetro	Segmento Neural
Sistema Cardiovascular		
Intervalo R-R	FC	PS
Respiración profunda	FC	PS
Maniobra de Valsalva	FC, PA	PS, S
Cambio de posición activo o pasivo	FC, PA	PS, S
Ejercicio sostenido (handgrip)	PA	S
Prueba del frío	PA	S
Presión negativa infratorácica	FC	PS
Sensibilidad de barorreceptores	FC, PA	PS, S
Doppler de láser	Flujo	S
Noradrenalina plasmática		S
Sistema sudomotor		
Test de sudación térmica	Sudación	Aferente y S
Impresión con yoduro – almidón	Nº GSR	S
Impresión con sílica	Nº GSR	S
Evaporimetría	TES	S
Test de reflejo axónico (QSART)	TES	S
Respuesta simpaticocutánea (SSR)	Potencial	Aferente y S
Pupila		
Respuestas farmacológicas	Ø pupilar	S y PS
Tiempo de ciclo pupilar	Ø pupilar	PS
Pupíloimetría	Ø y latencia	S y PS
Sistema digestivo		
Tránsito intestinal	Tiempo	PS y entérico
Manometría gastrointestinal	Motilidad	PS, S y entérico
Función genital		
Tumescencia penéana nocturna	Erección	PS
<p>FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; GSR: glándulas sudoríparas reactivas; TES: tasa de evaporación de sudor; Ø: diámetro; S: sistema simpático; PS: sistema parasimpático.</p>		

el cerebelo intervienen, mientras que el caminar lento requiere la acción de la región parahipocámpal, probablemente porque la navegación espacial es más importante³⁷. Por lo tanto, una alteración en el sistema nervioso autónomo y periférico podría revelarse precozmente por una alteración en la marcha la que podría revelarse – y generar una intervención– al valorar la capacidad funcional con medidas basadas en desempeño.

Otra de las pruebas que se puede realizar es la capacidad y velocidad de levantarse de una silla. Es una actividad que explora el equilibrio dinámico y, al ser una actividad compleja, en ella se involucran todos los sistemas sensitivos y motores que intervienen en el equilibrio, los cuales son afectados por el envejecimiento y las enfermedades asociadas³⁸.

Bibliografía

1. López JH. Sistema Nervioso. Semiología geriátrica: Anamnesis y examen físico del anciano. Bogotá : Editorial Médica CELSUS, 2010. pp. 285 - 311.
2. Prieto J. M. Balcells A. Exploración clínica práctica. 26a. Madrid : Elsevier España, 2005. 8445814230.
3. Rubia, F. Conexión Divina. s.l. : Editorial Crítica, 2009. p. 224.
4. Vergel G. Salazar L.E. Farmacología del sistema nervioso autónomo y mediadores químicos. [book auth.] German Vergel Rivera, María Josefa Tasé Martínez and Ernesto Groning Roque. Farmacología en el Proceso de Atención en Enfermería. La Habana : Editorial Ciencias Médicas, 2009, p. 442.
5. Navarro X. Fisiología del sistema nervioso autónomo: Revisión. Rev Neurol. 2002; 35: 553-562.
6. Prinz P, Vitello M, Raskind M. Geriatrics: sleep disorders and aging. New England Journal of Medicine. 1990;323 . 520-526.
7. Stoelting R, Dierdorf S. Anestesia y enfermedad coexistente. 4º ed. España: Elsevier, 2003. p. 798.
8. Gamarra P. Cambios Fisiológicos del Envejecimiento. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2001; 14(1).
9. Cantón-Cortés D, Durán M, Castro C. Conducción y Envejecimiento.., Rev Esp Geriatr Gerontol 2010. 45: 30 - 37.
10. Timiras, Paola S. Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría. España : Elsevier España, 1996. p. 395.
11. Engstrom, JW and Martin, JB. Trastornos del sistema nervioso autónomo. [ed.] Braunwald, et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 15. Madrid : Mcgraw-Hill Interamericana de España, 2002, p. 2827.

12. Kaufmann H. Disautonomías más comunes. *Rev Neurol*. 2003; 36: 93-96.
13. Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med*. 2000; 133: 382-4.
14. Hague K, Lento P, Morgelle S, Caro S, Kaufmann H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol*. 1997;94: 192-66.
15. Kaufmann H. Multiple system atrophy. *Curr Opin Neurol*. 1998;11: 351-5.
16. Bannister, R, Mathias C. Testing autonomic reflexes. [ed.] R Bannister. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford : Oxford Medical Publisher, 1988, pp. 289-307.
17. McLeod J. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 1992; 15: 3-13.
18. Low, PA, Pfeifer MA. Standardization of clinical tests for practice and clinical trials. [ed.] PA Low. *Clinical autonomic disorders. Evaluation and management*. Boston : Little, Brown and Co., 1993; 287-96.
19. Navarro, X. *Evaluación del sistema nervioso autónomo*. Barcelona: Prous, 1993.
20. Ikegami, N. Functional assessment and its place in health care. 1995. *N Engl J Med*, 332, 598-59.
21. Guralnik JM, Branch LG, Cummings SR, Curb JD. Physical performance measures in aging research. *J Gerontol Med Sci* 1989; 44:M141-M146.
22. Young DR, Masaki KH, Curb JD. Associations of physical activity with performance-based and self-reported physical functioning in older men: The Honolulu Heart Program. *J Am Geriatr Soc*, 1995 43, 845-854.
23. Hall, WJ Update in geriatrics., *Ann Intern Med* 1996; 125: 390-39.
24. Gill, TM, Williams, CS and Tinetti, ME Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: The role of physical performance. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:603-609.
25. Elam, JT, Graney MJ, Beaver T, Derwi D, Applegate W, Miller S Comparison of subjective ratings of function with observed functional ability of frail older persons. *Am J Public Health* 1991 81: 1127-1130.
26. Sager MA, Dunham NC, Schwantes A et al. Measurement of activities of daily living in hospitalized elderly: A comparison of self-report and performance-based methods. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:457-462.
27. Ostir, GV; Volpato, S; Fried, LP; Chaves, P; Guralnik, JM; Study., Women's Health and Aging Reliability and sensitivity to change assessed for a summary measure of lower body function: results from the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 916-21.
28. Nutt JG, Marsden CD, Thompson, PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43: 268-279.
29. Schrack, J, Simonsick, E, Ferrucci L. The Energetic Pathway to Mobility Loss: An Emerging New Framework for Longitudinal Studies on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2010. S329-S336.
30. Susuki, T. Walking speed as a good predictor for maintenance of I-ADL among the

rural community elderly in Japan: A 5-year follow-up study from TMIG-LISA. S
Diciembre 2003, *Geriatrics & Gerontology International*, Vol. 3, pp. s1-s6.

31. Pahapill PA, Lozano AM The peduncleopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 2000; 123: 1767-83.
32. B., Nielsen. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 2003; 9:195-204.
33. Morton SM, Bastian AJ.Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist*, 2004; 10: 247-59.
34. Morris ME, Huxham FE, McGinley J, Iansek R.Gait disorders and gait rehabilitation in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 2001; 87: 347-61.
35. Dietz, V Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol*, 2003; 114: 1379-89.
36. Sahyoun C, Floyer-Lea A, Johansen-Berg H, Matthews PM.Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage*, 2004. 21: 568-75.
37. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 2004; 22: 1722-31.
38. Rose, DJ.Equilibrio y Movilidad con Personas Mayores s.l.: Paidotribo, 2005. p. 385.

Sistema reproductor femenino

26

*José R. Jauregui
Romina K. Rubin*

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos del aparato urogenital de la mujer anciana, no solo generan alteraciones en la morfología, sino también en la función, predisponiendo a problemas de salud como la incontinencia urinaria, la vaginitis atrófica, las infecciones urinarias o la dispareunia^{1,2}.

Los mismos se producen por el descenso en la secreción hormonal de estrógenos secundaria a la atrofia de los ovarios que sobreviene en el período de la menopausia femenina.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO EN EL APARATO UROGENITAL FEMENINO

La rápida declinación de los ovarios es uno de los cambios fisiológicos más relacionados con el envejecimiento de la mujer, marcando el comienzo de su menopausia. Solo unos pocos ovocitos pueden ser vistos al microscopio en los ovarios post menopáusicos, y estos se tornan fibróticos e involucionan, con

atrofia del cuerpo lúteo y del cuerpo albicans.

En la menopausia, la producción ovárica de estrógenos está marcadamente disminuida o inexistente. Las glándulas adrenales producen un precursor estrogénico: la androstenediona, la cual se convierte en estrona, y la producción de andrógenos por parte del ovario continúa. La depuración de estas hormonas está reducida. Después de la menopausia también la secreción de progesterona cae marcadamente³.

Los cambios atróficos en el útero y la vagina son causados por el bajo nivel de estrógenos. El epitelio uterino se adelgaza y el tejido conectivo aumenta. Las arteriolas helicoidales desaparecen y los vasos sanguíneos se estrechan. Las células endometriales desarrollan vacuolas citoplasmáticas, pierden organelas y las microvellosidades se acortan (figura 26.1).

En la vagina el epitelio se adelgaza y las secreciones vaginales disminuyen.

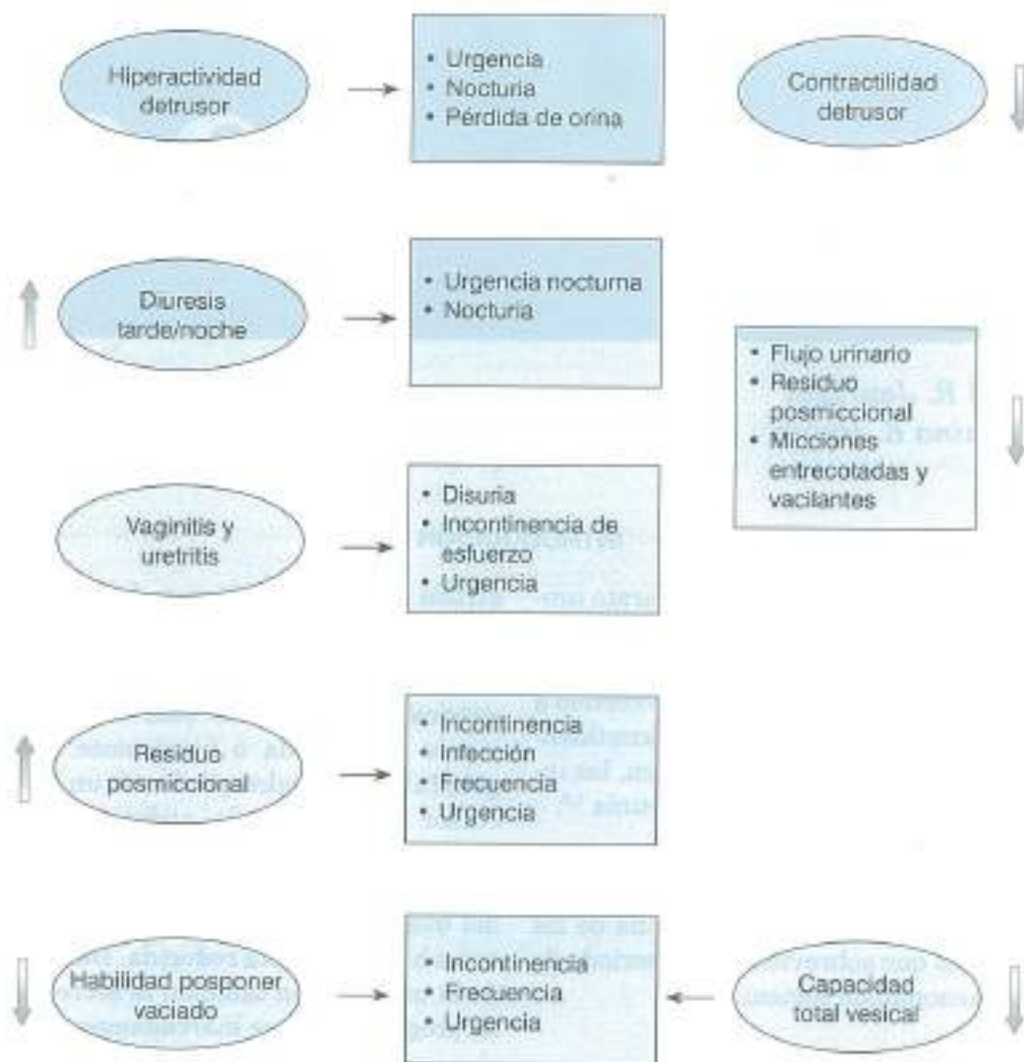


Figura 26.1. Cambios en las vías urinarias que favorece la aparición de sintomatología urinaria e incontinencia en la mujer mayor.

Las flechas hacia arriba indican aumento y hacia abajo disminución.

el pH aumenta y hay una caída del trofismo de todo el tejido urogenital, como consecuencia se altera la flora microbiana vaginal normal, que es fácilmente colonizada por la del margen anal, favoreciendo las infecciones urinarias.

Los cambios hormonales parecen también estar involucrados en producir involución del tejido mamario, y esta involución afecta al tejido glandular, al estroma y a los ductos. Se adelgaza la membrana basal de los acinos, desapa-

rece el espacio luminal y comienzan a aparecer quistes en el tejido conectivo. Los tejidos mamarios son reemplazados en parte por grasa. La relajación de los ligamentos y la pérdida de tono muscular altera el contorno de la mama, generando el descenso y flaccidez del órgano³.

Como conclusión hay atrofia de todo el aparato urogenital acompañada de una caída de la funcionalidad, la que se manifiesta por la disminución de las secreciones y el adelgazamiento del tejido urogenital.

Los cambios producidos en las vías urinarias son marcados y representan una condición que favorece la aparición de incontinencia urinaria asociada a la edad por debilidad o atrofia del mismo⁴.

Estos son: hiperactividad del músculo detrusor, lo que predispone a tener urgencia, nocturia y eventualmente pérdidas urinarias. Aumento de la diuresis en las últimas horas del día o en la noche, lo que predispone a nocturia y urgencia nocturna. Vaginitis atrófica y uretritis por disminución de la mucosa uretral, lo cual favorece que esta se dañe o se irrite fácilmente, y a su vez estos cambios predisponen a incontinencia de esfuerzo y pueden favorecer síntomas de disuria o urgencia. Aumenta el residuo post miccional (hasta 100 cc se considera normal), esto favorece las infecciones, la urgencia por estimulación del detrusor, aumento de la frecuencia urinaria y eventualmente incontinencia. Disminuye la habilidad para posponer el vaciado, esto predispone a urgencia, aumento de la frecuencia e incontinencia. Disminución de la ca-

pacidad total de la vejiga, esto también predispone a urgencia, aumento de la frecuencia e incontinencia y por último, hay disminución de la contractilidad del detrusor, lo que produce disminución del flujo urinario, aumento del residuo post miccional y micciones entrecortadas o vacilantes (figura 26.1).

Los músculos del piso pelviano se debilitan debido a estos cambios descritos, sumado a atrofia muscular por desuso o sarcopenia, la posible historia de multiparidad de la mujer, falta de ejercicios físicos u obesidad; las fibras musculares se adelgazan o se reemplazan por tejido conectivo. Todo esto hace que el suelo de la pelvis no pueda contraerse y tornarse rígido cuando se orina, transformándose en una cama elástica que no sostiene el cuello de la uretra, generando hipermovilidad del mismo con falta de oclusión del ángulo Vésico-Uretral. La atrofia de este grupo muscular es la principal causa de la incontinencia de esfuerzo de la mujer anciana⁵.

Se debe recordar que el músculo detrusor responde al igual que el miocardio, contrayéndose cuando sufre estiramiento (ley de Frank Starling). Esto significa que la distensión o llenado vesical producirá contracciones involuntarias del músculo si estas no se encontraran inhibidas. El proceso de envejecimiento del sistema neurológico central, principalmente de la corteza frontal, favorece la función del núcleo de la micción en el puente, y esto hace que la inhibición o control del mismo, que es un núcleo facilitador de la micción, libere algunas contracciones involuntarias, esto da como resultado sensación de urgencia miccional, lo que

se denomina vejiga no inhibida o hiperactiva ⁸⁶.

Aplicación o importancia clínica de estos conocimientos

En primer lugar es importante reconocer que la musculatura del piso de la pelvis está compuesta por músculo estriado y por lo tanto así como estos se atrofian por la falta de estrógenos y sarcopenia, también se pueden rehabilitar mediante actividad física o estimulación eléctrica, y esta es una de las propuestas no quirúrgicas de tratamiento de la incontinencia de esfuerzo.

Las contracciones no inhibidas del detrusor, debidas a cambios en el sistema nervioso a nivel central por el envejecimiento, generan urgencia miccional y si esto empeora por uso de medicamentos, deterioro cognitivo, lesiones frontales, alcoholismo, etc. puede desencadenar una incontinencia de urgencia. Este problema puede contrarrestarse con fármacos que relajen el músculo detrusor o inhiban el efecto facilitador del núcleo del puente.

La vaginitis atrófica per se puede causar síntomas irritativos, disuria, prurito, sequedad, dolor en las relaciones sexuales, predisposición a las infecciones urinarias. Estos síntomas pueden tratarse en forma local o sistémica con estrógenos, geles hidratantes, educación sexual o antibióticos.

Finalmente, es importante saber que el residuo post miccional en las ancianas puede ser mayor que cuando son más jóvenes, hasta 100 cc, medido por ecografía, y esto da un punto de

corte más alto para hablar de retención urinaria ⁹.

Puntos clave

- Descenso estrogénico.
- Atrofia de todo el aparato urogenital femenino.
- Debilidad del piso pelviano.
- Predisposición a incontinencia e infecciones urinaria.

CAMBIOS PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO EN LA RESPUESTA FISIOLÓGICA SEXUAL DE LA MUJER ANCIANA

La frecuencia de las relaciones sexuales en la vejez disminuye, pero las causas intrínsecas o extrínsecas de este fenómeno se desconocen. El factor más importante para que esto no ocurra es tener una pareja hábil y activa, no dejar de tener coito por períodos prolongados. Los mitos y prejuicios sociales tienden a favorecer esta disminución, especialmente en las mujeres ¹⁰.

Los cambios biológicos que afectan la función reproductiva, tales como la reducción en la respuesta fisiológica a los estímulos eróticos, pueden también influenciar la actividad sexual. Las alteraciones hormonales afectan la función sexual, pero su rol específico es desconocido. No es posible predecir como la menopausia puede influir en la sexualidad de una mujer, aunque la lubricación vaginal esta reducida durante la actividad sexual.

Las mujeres postmenopáusicas han reportado que su percepción de la sen-



Figura 26.2. Según los autores existen 4 fases en la respuesta sexual tanto en hombres como en mujeres.

Las fases 1 y 2 tienden a prolongarse con la edad y las fases 3 y 4 se conservan.

sación en sus genitales es menor, la vagina puede estar menos expandida o ser menos elástica, y el tejido puede ser más pálido por disminución de la vasodilatación submucosa. Todo esto puede contribuir para que la mujer anciana se sienta menos activa sexualmente.

También se ha descrito que los orgasmos son más cortos y menos inten-

tos en la vejez, pero la mujer que tiene vida sexual activa durante toda su vida no pierde la capacidad no solo de tener orgasmos, sino de ser multiorgásmica como cuando es más joven (figura 26.2). Se han descrito espasmos uterinos dolorosos durante la relación sexual, que pueden disminuir o desaparecer con la persistencia de estas relaciones a lo largo del tiempo, o también se pueden ate-

Tabla 26.1

RESPUESTA SEXUAL EN LA MUJER ANCIANA

- Disminución y enlentecimiento de la lubricación vaginal
- Orgasmos más cortos y menos intensos
- Espasmos uterinos dolorosos
- Más frecuencia de vaginismo y dispareunia.
- Prolongación de la "fase de estimulación" con necesidad de más contacto genital.

nuar con medicación antiespasmódica. De acuerdo a la respuesta sexual normal, hay una prolongación de la *fase 1* de estimulación con necesidad de más contacto genital, la *fase 2*, de acuerdo a Master y Johnson, también puede prolongarse, y las *fases 3 y 4* se encuentran normales en la vejez, la mujer sigue sin tener período refractario y puede desencadenar respuesta orgásmica a continuación de un orgasmo previo, igual que cuando es más joven. Esto está muy influenciado por la frecuencia de sus relaciones y sobre todo por la continuidad de las mismas después de la menopausia. Suele suceder que las mujeres mayores que pasan mucho tiempo sin estimulación mecánica durante el coito, y debido a la vaginitis atrófica, cuando retoman la vida sexual después de varios años de no tenerla, sufren dispareunia o vaginismo.

Aplicación o importancia clínica de estos conocimientos

El poder explicar a la mujer anciana su respuesta sexual fisiológica, la necesidad de tener que ser estimulada más tiempo y genitualmente para poder excitarse y lubricar adecuadamente la vagina y debido a esto no tener problemas de penetración como dolor o espasmos musculares, a su vez que pueda usar cremas o geles hidrosolubles que la ayuden en esta etapa, que la etapa de meseta debe ser mantenida con más estimulación, que puede tener orgasmos múltiples o varios durante la misma relación sexual si es bien estimulada y a su vez que la fase de resolución o cuarta fase de Master y Johnson es rápida, pero no refractaria, y si esta misma in-

formación se le da a su pareja para que entienda estos cambios y actúe en consecuencia, el consejo médico será útil, favoreciendo la salud sexual y la calidad de vida de la mujer mayor.

Puntos clave

- Respuesta lenta durante la excitación.
- Meseta reducida y prolongada, sobre todo en la mujer.
- Orgasmos de corta duración.
- Fase de resolución rápida.

EVALUACIÓN FUNCIONAL

En este aparato es importante la evaluación de los músculos del piso pelviano. La misma se puede realizar mediante la maniobra de stress con o sin tacto vaginal asociado. Esta se realiza de pie o acostada, pidiéndole a la paciente que realice fuerza con su prensa abdominal. Si hay pérdida inmediata se considera una incontinencia tipo de esfuerzo, y si la pérdida es más tarde se considera una incontinencia de urgencia debido a que la presión intra-abdominal ejercida sobre la vejiga llena estimula el músculo detrusor y lo irrita. El tacto vaginal sirve para reposicionar el ángulo véscico-uretral en su ubicación anatómica normal, detrás del pubis, maniobra que tiende a volver rígido el piso pelviano y a cerrar correctamente el ángulo mencionado. Esta situación puede corregir la pérdida o no, y su interpretación es diagnóstica de incontinencia de esfuerzo y de su gravedad ^{6, 11, 12}.

Bibliografía

1. John C. Beck, M.E., *Geriatrics Review Syllabus*, American Geriatrics Society, ed. 1991-1992.
2. Resnick, N., Elbadawi, A, Yalla, SV, Age and the lower urinary tract: What is normal? *Neurourol Urodynam*, 1995. 14: 577.
3. Morley, J.E., Hormones and the aging process. *J Am Geriatr Soc*, 2003. 51(7 Suppl): S333-7.
4. Pfisterer, M.H., et al., The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc*, 2006. 54: 405-12.
5. Trowbridge, E.R., et al., Effects of aging on lower urinary tract and pelvic floor function in nulliparous women. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 715-20.
6. Fowler, C., Griffiths, D, de Groat, WC, The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9: 453.
7. Griffiths, D., Tadic S, Schaeffer W, Resnick N, et al., Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women. *Neuroimage*, 2007. 37: 1-7.
8. Griffiths, D.J., et al., Cerebral control of the lower urinary tract: how age-related changes might predispose to urge incontinence. *Neuroimage*, 2009. 47: 981-6.
9. Abarbanel, J. and E.L. Marcus, Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2007. 69: 436-40.
10. Johnson, M.M., *Human Sexual Response*. Vol. 1, 1966, Toronto: New York, Bantam Books.
11. Kong, TK., Morris J, Robinson J, Brocklehurst J. et al., Predicting urodynamic dysfunction from clinical features in incontinent elderly women. *Age Ageing*, 1990. 19: 257-63.
12. DeLancey, J., Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol*, 1988. 72: 296.

Sistema reproductor masculino

27

José R. Jauregui

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos del aparato urogenital del hombre anciano, no solo generan alteraciones en la morfología, sino también en la función, predisponiendo a problemas de salud como la incontinencia urinaria, la hipertrofia benigna de próstata, infecciones urinarias o disfunción sexual¹ (figura 27.1).

Los mismos se producen por el descenso en la secreción hormonal de andrógenos secundario a la atrofia testicular que sobreviene en el período de envejecimiento, aunque estos mantienen la estimulación hasta edades muy avanzadas.

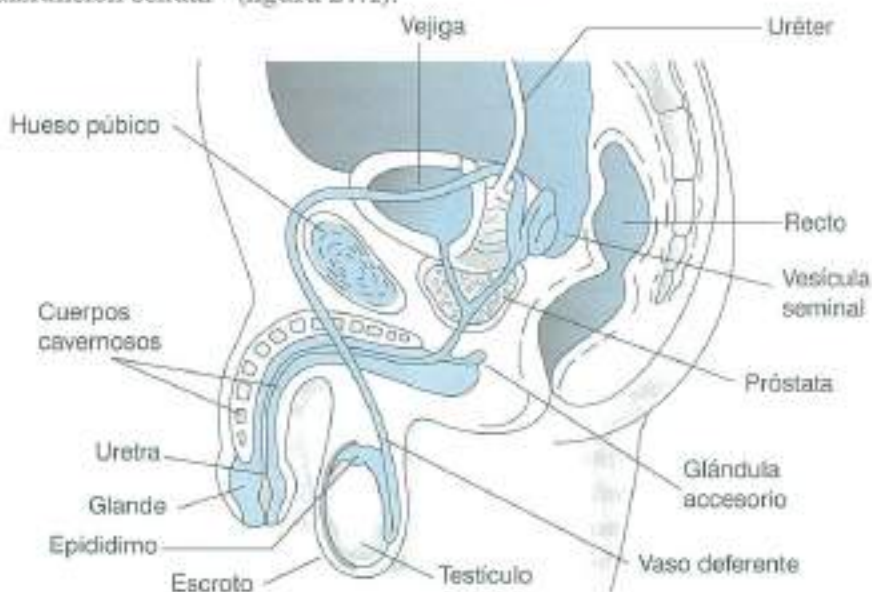


Figura 27.1. Se representa de manera esquemática las principales partes del sistema reproductor masculino. Los cambios del aparato urogenital en el hombre anciano generan alteraciones anatómicas y funcionales.

La próstata es el único órgano del cuerpo humano que continúa su crecimiento a lo largo de la vida, generando alteraciones por esta razón.

En los hombres, el deterioro en la capacidad reproductiva es un proceso gradual desde que las células germinales continúan formándose, aunque se hace más frecuente un aumento en anormalidades cromosómicas. No hay acuerdo total acerca del número de espermatozoides y su morfología en diversos estudios, la mayoría de ellos solo muestran pequeños o ningún cambio.

CAMBIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES

Es conocido que el varón no pierde su capacidad reproductiva con el paso de los años, pero ésta sí disminuye en diferentes proporciones de acuerdo a los sujetos.

Comúnmente se observa una degeneración de los túbulos seminíferos, pero esto es variable entre sujetos, también es habitual ver zonas de tejido normal alternando con áreas de degeneración tisular en el microscopio óptico. El número de células de Sertoli y germinales aumentan significativamente, mientras que las células de Leydig disminuyen. Aún no queda claro si estos cambios son debidos a la edad o a procesos patológicos crónicos. La concentración de testosterona en varios estudios parece no descender, aunque la tasa de secreción y aclaramiento puede estar alterada². Sin embargo estudios recientes demuestran una tendencia a la disminución en los niveles de esta hormona, aunque la

mayoría de personas ancianas conservan los valores dentro del rango normal.

El tejido prostático es reemplazado por tejido conectivo, y las células columnares se transforman en cuboideas. La membrana basal se adelgaza, el pigmento de lipofuscina se acumula, y la hiperplasia de la glándula es lo que comúnmente ocurre en el varón anciano. Se observa esta hiperplasia alrededor de la uretra y en todos los lóbulos prostáticos³. Los cambios en la testosterona podrían causar el crecimiento continuo de la próstata, porque la testosterona libre sigue estimulando los receptores glandulares. La hipertrofia benigna de la próstata es la causa de síntomas irritativos y obstructivos en el varón a lo largo de su envejecimiento produciendo síntomas conocidos como prostatismo, y la presencia de urgencia miccional sin incontinencia, así como la aparición de nocturia son los trastornos más frecuentes producidos por estos cambios fisiológicos generados en el varón anciano⁴.

Los cambios en el epidídimo y en las vesículas seminales no han sido investigados lo suficiente.

Hay involución en el pene, incluyendo fibrosis del cuerpo esponjoso y esclerosis vascular progresiva que puede predisponer a disfunción eréctil en el anciano.

El volumen testicular puede disminuir un poco, y hay alargamiento o relajación de la bolsa escrotal debido a disminución de la elasticidad del colágeno y atrofia del músculo Cremáster.

Aplicación o importancia clínica de estos conocimientos

La importancia clínica reside en el conocimiento del crecimiento continuo de la glándula prostática y la aparición en algún momento en los hombres mayores de 50 o 60 años de síntomas obstructivos o irritativos debido a la compresión de la uretra prostática o al elevamiento del piso de la vejiga.

Así mismo, los cambios genitales no implican necesariamente cambios en la respuesta sexual fisiológica de los ancianos.

Puntos clave

- Hiperplasia benigna de la próstata.
- Se conserva la capacidad reproductiva.

CAMBIOS PRODUCIDOS POR EL ENVEJECIMIENTO EN LA RESPUESTA FISIOLÓGICA SEXUAL DEL HOMBRE ANCIANO

La sexualidad constituye un componente integral de la calidad de vida y la salud del hombre anciano. Usualmente referida como libido, el interés sexual es la energía psíquica que es percibida como el deseo de relacionarse emocional o físicamente. Este deseo claramente cambia con la edad. Los ancianos usualmente notan una diferencia entre su deseo sexual actual y aquel experimentado durante su juventud. No solo hay menos interés en la frecuencia del contacto sexual, sino que el foco de la relación sexual cambia de haber sido primaria y meramente física, a tener un componente emocional más impor-

tante. De todos modos, aún en hombres mayores de 85 años o más, el interés sexual está presente, aunque en menor grado, y el coito permanece como la forma preferida de contacto físico sexual.

En la relación sexual en sí misma, hay enlentecimiento en el tiempo que necesita el varón para lograr una erección satisfactoria y una rigidez suficiente que le permita la penetración. Habitualmente necesita más estimulación genital para llegar a este estado.

Hay disminución en el volumen seminal, la fuerza de expulsión seminal y disminución o pérdida también de la demanda eyaculatoria. Característicamente el hombre anciano tiene un período refractario más prolongado, pudiendo éste durar hasta 24 horas o más. Sumado a esto hay rápida detumescencia post eyaculatoria lo que genera imposibilidad de continuar con el coito en esta etapa.

Está descrito también que si cualquier cosa o situación interrumpe la actividad sexual, la posibilidad de poder volver a estar preparado para reiniciarla es muy dificultosa en los varones ancianos.

Masters y Johnson fueron los primeros en realizar investigaciones sobre la capacidad de respuesta sexual de los adultos mayores, considerando que en buen estado de salud y con la disponibilidad de una pareja interesada e interesante, no hay edad absoluta en la que las capacidades sexuales desaparezcan⁶. Si bien señalaron que hay cambios específicos en los patrones de las respuestas sexuales masculinas y femeninas con el envejecimiento –por

ejemplo, se tarda más tiempo en los hombres mayores de excitarse y suelen requerir más estimulación genital directa, y la velocidad y la cantidad de lubricación vaginal tiende a disminuir con la edad en la mujer-, señalaron que muchos hombres mayores y mujeres son perfectamente capaces de excitación y de tener orgasmos hasta bien entrados los años setenta y más allá; este hallazgo ha sido confirmado en la población anciana basado en la investigación epidemiológica sobre la función sexual en los ancianos ⁶.

Aplicación o importancia clínica de estos conocimientos

El conocer la respuesta sexual fisiológica del hombre anciano nos permite poder entender sus reclamos, poder hacer diagnósticos diferenciales en una población con pluripatología y polimedicaada, y sobre todo poder aconsejar adecuadamente cuando hay desencuentro con su pareja estable u ocasional.

Puntos clave

- Enlentecimiento de la erección y rigidez peneana. Necesidad de más estimulación local.
- Disminución del volumen seminal.
- Disminución de la fuerza de expulsión seminal.
- Disminución o pérdida de la demanda eyaculatoria.
- Rápida detumescencia.
- Período refractario más prolongado.

EVALUACIÓN FUNCIONAL DEL APARATO UROGENITAL MASCULINO EN EL ANCIANO

No hay test de evaluación funcional para el aparato urogenital masculino de aplicación práctica. Quizá lo único relevante aquí sea referir al estudio de emisión de orina en el tiempo llamado Flujometría (curva volumen-tiempo), el cual nos da el diagnóstico de obstrucción del tracto de salida urinario, para evaluar el compromiso obstructivo de la uretra prostática ⁷.

De manera práctica si no se cuenta con este equipo de evaluación, se puede hacer orinar al paciente en un vaso de plástico y el mismo debe llenar unos 50 cc en 5 segundos como mínimo. El flujo miccional mínimo aceptado en el varón anciano es de 10 ml/segundo, siendo el promedio 20 a 30 ml/seg. en el varón, y 30-40 ml/seg. en la mujer.

Siempre es bueno cuando hay síntomas de urgencia o vejiga hiperactiva seca (se denomina así a la urgencia sin incontinencia) realizar el test de provocación, para saber si el paciente pierde en ese momento. Se debe hacer tomar unos 300 cc de agua en la media hora previa al paciente y luego en posición parado se le pide que tosa o haga fuerza como para defecar (Valsalva) y se observa si hay goteo o pérdida por uretra. Recordar que el músculo de la vejiga se estimula cuando es presionado o distendido.

En la práctica se observa que cuando hay urgencia miccional o pérdidas urinarias, esto agrava la dependencia del sujeto por lo que su calidad de vida y su respuesta funcional empobrece,

siendo esta situación la que suele fracturar sistemas de cuidadores aumentando la posibilidad de institucionalización. El manejo del baño y de los esfínteres forma parte de las escalas

de evaluación funcional lo que marca la relación estrecha de esta función con autonomía e independencia, o sea estado funcional.

Bibliografía

1. John C. Beck, M.E., *Geriatrics Review Syllabus*, American Geriatrics Society, ed. 1991-1992.
2. Goldman I, A.D., *Cecil Textbook of medicine, The Testis and Male Sexual Function*, ed. n.e. 2004. 2004: Saunders.
3. Cadeddu, J, Pearson J, Partin A, Epstein J, Carter H. et al., Relationship between changes in prostate-specific antigen and the percent of prostatic epithelium in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1995. 45: 795-800.
4. Abarbanel, J. and E.L. Marcus, Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2007. 69: 436-40.
5. Johnson, M.M., *Human Sexual Response*. Vol. 1. 1966, Toronto: New York, Bantam Books.
6. Jan Adolfsson, P.D., Stefan Arver, Mats Fredrikson, Marianne Göthberg and Gunnar Steineck Sexual Desire, Erection, Orgasm and Ejaculatory Functions and Their Importance to Elderly Swedish Men: A Population-based Study. *Age & Ageing*. 1996. 25: 285-291.
7. Thiel, D.D., et al., Do clinical or urodynamic parameters predict artificial urinary sphincter outcome in post-radical prostatectomy incontinence? *Urology*, 2007. 69: 315-9.

Índice

- Actina, 140
Absorción Intestinal, 180
Acetilcolina, 141, 181, 289
Acido gástrico, 178
ACTH, 98
Adenosin trifosfato, 140
Adipocitos, 132, 143
Adipoquinas, 134
Alcance funcional, 161
Aldosterona, 200
Alopecia, 45
Alteraciones cognitivas, 267
Alvéolos, 57
 maxilares, 165
Andrógenos, 331
Andropausia, 112
Androstenediona, 323
Anemia, 205, 209
Anexos cutáneos, 48
Angiopatia amiloidea, 239
Angiotensina II, 90
Anillo mitral, 80
Anión superóxido, 218
Anorexia, 175
 del envejecimiento, 179
Anticuerpos antitiroideos, 122
Aorta, 88
Aparato urogenital de la mujer, 323
 del hombre, 331
Apoptosis, 191, 210, 237
Arginina vasopresina, 105
Arritmias ventriculares, 83
Arterioles aferentes, 197
 eferentes, 197
Atención, 275
Aterosclerosis, 90
Atrofia multisistémica, 315
Audición, 259
Autofagia, 21
- Balace dinámico, 149
 estático, 149
Baltimore longitudinal Study of Aging, 3
B-Endorfina, 103
Biología del envejecimiento, 19
Boca, 165
Bocio, 118
- Caenorhabditis Elegans, 2, 28
Calcio, 124
Cambios estructurales del cerebro, 235
Capacidad de difusión, 67
 pulmonar total (CPT), 63
 residual funcional (CRF), 63
 vital forzada (CVF), 63
Caries, 165
Catarata, 252
Cavidad oral, 165
Células de Kupffer, 188, 206
 de Langerhans, 47, 206, 224
 de Leydig, 332
 de Sertoli, 332
 del miocardio, 79
 del músculo liso vascular, 87
 dendríticas, 224
 endoteliales, 90
 fagocíticas, 218
 madre mesenquimales, 132
 NK, 222
 presentadoras de antígeno, 224
 T natural Killer, 223
Centenarios, 40, 120, 182, 222
Centro de gravedad, 149
Centros respiratorios, 66
Cerebro, 235
Cerebelo, 236
Ciclo Sueño Vigilia, 289
Citocinas, 218, 229
Citocromo, 183
Colágeno, 48, 62, 197
Colon, 180
Complejo principal de histocompatibilidad, 223
Consumo máximo de O₂ (V_{O₂} máx), 72
Corazón, 79, 80
Córnea, 251
Corteza cerebral, 236
 entorrinal, 273
 prefrontal, 304
 suprarrenal, 106
Cortisol, 108
Creatinina sérica, 199
Cristalino, 251
Cuerpo ciliar, 251

- Daños moleculares, 21
 Defecto hematopoyético latente asociado a la edad, 209
 Degeneración macular, 255
 Deglución, 177
 Dehidroepiandrosterona, 106
 Dentina, 166
 Depuración de creatinina, 199
 Dermatohepatosis, 45
 Dermis, 45, 47
 Desyodinasas, 121
 Diafragma, 61
 Dientes, 165, 177
 Diferencia alveolo-arterial de oxígeno, 68
 Difusión, 66
 Disautonomías, 315
 Disfagia, 177
 Disfunción autonómica, 315
 Disfunción eréctil, 332
 Dislipemia, 191
 Disnea, 66, 85
 Distensibilidad pulmonar, 61
 Distensibilidad, 82
 Dopamina, 101, 272
 Drosophila Melanogaster, 2, 28

 E. Coli, 11, 28
 Entropión, 250
 Edad biológica, 52
 Efecto hormético, 2
 Eje hipófisis-hipotálamo, 101
 hipotálamo-pituitario-adrenal, 108
 Ejercicio, 84
 Elasticidad, 61
 Endostio, 131
 Endotelio, 90
 Enfermedad cardiovascular, 79
 de Alzheimer, 238
 de Binswanger, 238
 isquémica, 79
 periodontal, 165
 renal crónica, 195
 tiroidea, 117
 Enfisema senil, 58
 Enterocitos, 179
 Entropión, 250
 Envejecimiento, 1
 biológico, 20
 cognitivo, 268
 cronológico, 20
 endocrino, 97
 exitoso, 9, 37
 extrínseco, 45
 intrínseco, 9, 45
 no programado, 12
 normal, 37, 38
 patológico, 9, 37
 programado, 12
 promedio, 9
 renal, 195
 usual, 37
 y cognición, 300
 y emociones, 308
 Epidermis, 45, 47
 EPOC, 55
 Equilibrio, 149
 Eritropoyetina, 209
 Escala de Tinetti, 163
 Esclerosis aórtica, 80
 Esfínter anal, 181
 esofágica, 177
 Espacio de Disse, 188
 portal, 187
 Especies reactivas de oxígeno (ROS), 86
 Esqueleto axial, 129
 periférico, 129
 Estabilidad postural, 149
 Estadios de sueño, 290
 Estado nutricional, 177
 Estenosis aórtica, 80
 Estilo de vida, 1
 Estrés oxidativo, 86, 90
 Estrógenos, 323
 Estudios longitudinales, 3
 Estudios transversales, 3
 Evolución del envejecimiento, 11

 Factor de riesgo, 79, 40
 Factores genéticos, 1
 Fagocitosis y citotoxicidad mediada por células, 218
 Fagocitosis, 218
 Fallo autonómico puro, 315
 Farmacocinética, 190
 Fenotipo de riesgo inmunológico, 228
 Fibras musculares, 139
 Fibrilación auricular, 83
 Fibroblastos, 47
 Filtración glomerular, 197, 198
 Fluencia verbal, 278
 Flujo plasmático renal, 198
 Flujo sanguíneo renal, 197
 Fotoenvejecimiento, 45
 Fracturas, 129
 Fragilidad, 142
 Frecuencia cardíaca, 80, 82
 Fuerza contráctil, 142
 muscular, 156
 Función diastólica, 81
 ejecutiva, 272, 275
 esofágica, 177
 propioceptiva, 154
 renal, 198
 sensorial, 152
 sexual, 326
 sistólica, 81
 tiroidea y longevidad, 123
 tubular, 199
 vestibular, 153
 Funciones cognoscitivas, 267
 ejecutivas, 304

 GABA, 289
 Gasto cardíaco, 82

- Gastritis atrófica, 179
 Gen Methuselah, 29
 Genes, 12
 Gerontogenes, 23, 29
 Glándula pineal, 103, 237
 tiroides, 118
 Glándulas salivales, 167
 suprarrenales, 106
 Glaucoma, 251
 Glomeruloesclerosis, 195, 196
 Glomérulos, 196
 Glucagón, 109
 Glucogenolisis, 109
 Gluconeogénesis, 109
 Glucosa, 109
 Gonfosis, 165
 Grelina, 179
- Helicobacter pylori*, 179
 Hematopoyesis, 205
 Hemoglobina, 208
 Hepatocitos, 188
 Heterocronía, 22
 Hígado, 187
 Hiperactividad del músculo detrusor, 325
 Hipercalemia, 200
 Hiperparatiroidismo secundario, 132
 Hipertensión arterial, 198
 Hipertiroidismo subclínico, 117
 Hipoacusia, 260
 Hipocampo, 273
 Hipófisis anterior, 98
 posterior, 105
 Hipófisis, 98, 118
 Hipoglicemia, 98
 Hiponatremia, 200
 Hipotálamo, 98, 118
 Hipótesis dopaminérgica del envejecimiento, 272
 Hipotiroidismo subclínico, 117
 Hipovitaminosis D, 132
 Homeostenosis, 7
 Homeostasis ácido-base, 200
 Homeostasis, 20, 38, 90, 108
 Hormona antidiurética, 105, 200
 del crecimiento (GH), 98
 liberadora de hormona del crecimiento, 98
 liberadora de TSH, 118
 luteotrófica, 102
 Hormonas, 98
 Hormonas tiroideas, 117
 Hueso, 129
 cortical, 129
 lamelar, 132
 trabecular, 129
 Humor acuoso, 251
- IGF-1, 99
 IL-6, 230
 Incontinencia de esfuerzo, 325
 Incontinencia fecal, 181
 urinaria, 325
- Inestabilidad, 143
 Inmunidad adaptativa, 224
 celular, 224
 humoral, 224
 innata, 218
 Inmunoglobulina A, 167
 Inmunosenescencia, 218
 Insomnio, 104, 289
 Insulina, 109
 Inteligencia, 268, 301
 fluida e inteligencia cristalizada, 268
 Intercambio gaseoso, 66
 Interleucina-6, 209
 Intestino delgado, 179
 Involución tímica, 227
- Laminina A, 29
 Lengua, 167
 Lenguaje, 278
 Leptina, 179
 Leucemia mielocítica aguda, 212
 Leucorrea, 238
 Límite de Hayflick, 19
 Linfocitos B, 228
 T, 71, 224
 Lípidos intramiocelulares, 144
 Lipofuscina, 80, 139, 191, 242
 Líquido cefalorraquídeo, 235
 Llenado rápido ventricular, 81
 Lobulillos hepáticos, 187
 Lóbulo frontal, 236
 occipital, 236
 prefrontal, 309
 temporal, 236, 273
 Lóbulos frontales, 273
 Locus ceruleus, 102
 Locus coeruleus, 290
 Longevidad, 2
 Luz ultravioleta (UV), 45
- Macrófago alveolar, 71
 Masa muscular, 139
 Masticación, 177
 Matriz extracelular, 87
 Médula espinal, 140
 ósea, 210
 renal, 197
 suprarrenal, 107
 Melanocitos, 47
 Melatonina, 103, 237, 291
 Membrana basal glomerular, 195
 Memoria, 267, 276, 302
 autobiográfica, 303
 de trabajo, 276, 302
 episódica, 277, 303
 implícita, 277
 operativa, 302
 procedimental, 302
 prospectiva, 303
 semántica, 277, 303
 Menopausia, 110, 323
 Metabolismo de medicamentos, 183

- hepático, 190
- Metacolina, 72
- Mielodisplasia, 206
- Miofibrillas, 140
- Mioglobina, 141
- Miosina, 139, 140
- Miosinas de cadenas pesadas, 140
- Mitochondria, 27
- Moléculas de adhesión, 218
- Mortalidad extrínseca, 13
- Mortalidad, 79
- Motilidad gástrica, 175
- Movimientos oculares rápidos, 292
- Muerte programada, 19
- Músculo, 139
 - detrusor, 325
- Músculos respiratorios, 60
- Musculus, 28

- Naltrexona, 103
- Nefronas, 196
- Nervio auditivo, 259
- Nervio óptico, 251
- Neumocitos, 56
- Neumonía, 55
- Neuronas motoras, 140
- Neuronas, 235
- Neuropéptidos, 101
- Neurotransmisores, 101, 181, 242
- Nódulos tiroideos, 118
- Noradrenalina, 314
- Norepinefrina, 102
- Núcleos supraquiasmáticos, 291

- Oído Interno, 259
 - medio, 259
- Oídos, 259
- Osteoblastos, 130
- Osteoclastos, 130
- Osteoide, 130
- Osteoporosis, 129
- Ovarios, 323
- Qvillo neurofibrilares, 242
- Oxido nítrico, 86

- Páncreas endocrino, 109
- Papilas gustativas, 168
- Paratiroides, 124
- Parato-hormona, 124
- Pepsina, 178
- Péptido atrial natriurético, 200
- Péptidos opioides, 102
- Percepción de profundidad, 153
- Periostio, 131
- Piel, 45
- Placas neuríticas, 241, 270
 - seniles, 241
- Plasticidad fenotípica, 20, 22
- Pleiotropía antagonica, 19
- Pleiotropismo, 16
- Polifenol, 26
- Polígono de Willis, 239

- Potasio, 200
- Ppary, 134
- Presbiacusia, 259
- Presbicia, 251
- Presbiófago, 177
- Presión alveolar de oxígeno (PAO₂), 67, 68
 - arterial diastólica, 84
 - arterial sistólica, 89
 - espiratoria máxima (PEM), 61
 - inspiratoria máxima (PIM), 61
- Progeria, 29
- Progesterona, 323
- Prolactina, 101
- Próstata, 332
- Prostatismo, 332
- Proteína ligadora de tiroxina, 118
 - TAU, 242
- Proteínas TOR, 26
- Pruebas de función pulmonar, 65
- Psicología del envejecimiento, 300

- Queratinocitos, 47
- Quilomicrones, 190
- Quimiorreceptores, 66

- Radicales libres, 45
- Rapamicina, 26
- Receptores vestibulares, 154
 - B Adrenérgicos, 314
- Reflejo nauseoso, 177
- Reflujo gastroesofágico, 178
- Rehabilitación cardíaca, 91
- Relación V/Q, 67, 68
- Remodelación ósea, 129
- Renina, 200
- Reparación celular, 12
- Reserva cardíaca, 82
 - cognitiva, 268
 - metabólica, 7
- Resistencia vascular, 83
- Respuesta inmune, 218
 - inmune humoral, 228
- Respuesta inotrópica, 82
- Restricción calórica, 22
- Resveratrol, 26
- Retina, 253
- Rigidez aórtica, 89
- Riñón, 195
- Ritmo cardíaco, 83
 - circadiano, 98, 102, 103, 290
- Rosiglitazona, 134

- Saccharomyces Cerevisiae, 28
- Saliva, 167
- Sarcómeros, 140
- Sarcopenia, 60, 144
- Senescencia, 12
 - replicativa, 212
- Sensibilidad al contraste, 153
 - vibratoria, 154
- Sentido del gusto, 168
- Serotonina, 289

- Sexualidad, 333
- Síndrome de enfermedad no tiroidea, 117
- de piernas inquietas, 289
 - de progeria Hutchinson-Gilford, 132
 - de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 105
 - de Sjögren, 177
 - de Werner, 45
- Sirtuinas, 23
- Sistema endocrino, 96
- estomatognático, 170
 - inductor de la vigilia, 289
 - inductor del dormir, 289
 - inmunológico, 217
 - nervioso autónomo, 311
 - nervioso central, 235, 299
 - nervioso entérico, 180
 - nervioso intestinal, 311
 - nervioso parasimpático, 311
 - nervioso periférico, 315
 - nervioso simpático, 311
 - nervioso, 311
 - neuronal noradrenérgico, 102
 - respiratorio, 55
 - reticular activador, 290
 - vestibular, 153
 - frontoestriatales, 272
- Sodio, 200
- Soma desechable, 15, 19
- Somatostatina, 98, 101, 109
- Somatotrofina, 100
- Substancia blanca, 237
- gris, 237
- Sueño, 289
- Surfactante, 56
- Sustancia negra, 237
- Tejido gingival, 169
- subcutáneo, 48
- Telomerasa, 132
- Telómeros, 13, 27, 45, 167, 212
- Teoría de pleiotropía antagonista, 16
- del ciclo vital, 306
- Teorías evolutivas del envejecimiento, 12
- psicológicas, 305
- Testosterona, 100, 332
- Tiempo de reacción, 155
- Timo, 227
- Timpano, 259
- Tinnitus, 260
- Tiroxina, 118
- Tolerancia a la glucosa, 109
- Tos, 70
- Tracto gastrointestinal, 175
- Tránsito colónico, 181
- Trastornos del sueño, 289
- Triyodotironina, 118
- TSH, 98, 117
- Túbulo contorneado, 197
- Úlceras, 51
- Unidad motora, 140
- Unidades básicas multicelulares, 130
- motoras lentas, 141
- Útero, 323
- Vaciamiento gástrico, 178
- Vagina, 323
- Vaginitis atrófica, 326
- Válvula aórtica, 80
- Variabilidad genética, 12
- Velocidad de la marcha, 158, 162
- de la onda de pulso, 88, 89
- Vena hepática, 187
- Ventilación, 66
- Ventrículo derecho, 80
- izquierdo, 80
- Vías urinarias, 325
- Visión periférica, 153
- Visión, 152, 247
- Vitamina D, 125, 132, 175, 180
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), 63
- Volumen latido, 82
- Volumen sistólico, 82
- Volúmenes pulmonares, 63
- Xerostomía, 177

CELSUS

EDITORIAL MEDICA
CELSUS
www.celsus.com.co

