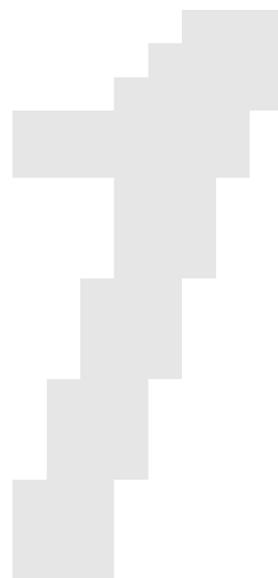


▷ **Envejecimiento** ◁

José Manuel Ribera Casado

Catedrático de Geriátria.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense.
MADRID.



▷ **Introducción**

El tema del envejecimiento puede ser abordado desde perspectivas muy diversas. A los efectos de este capítulo estimo más adecuadas las siguientes. En primer lugar, la que tiene que ver con el envejecimiento de las poblaciones. Esta cuestión es objeto de estudio específico para demógrafos, sociólogos y epidemiólogos, pero tiene una trascendencia evidente desde el punto de vista de la salud y, de forma específica, cuando ésta se refiere a los otros dos apartados que dan título a esta obra: demencia e hipertensión arterial (HTA).

En el segundo análisis buscaré resumir aquellos aspectos de mayor interés cuando se contemplan desde la perspectiva del individuo que envejece, acotando las principales características de este proceso. En los dos últimos epígrafes se intenta resumir los elementos sustanciales del envejecimiento cardiovascular y del correspondiente al sistema nervioso central, en la medida en que ambos sistemas focalizan en sí mismos el sustrato sobre el que asientan la hipertensión y la demencia.

▷ **Envejecimiento poblacional**

En este terreno existen tres conceptos fundamentales que es importante conocer. En primer lugar, el de **expectativa (o esperanza) de vida máxima**. Hace referencia al máximo periodo de tiempo que en las hipótesis más favorables puede alcanzar la vida de un individuo. La esperanza de vida máxima difiere para cada especie animal y es, al menos en teoría, común para todos los individuos de una misma especie. No se ha modificado –o apenas lo ha hecho– a lo largo de la historia. En el caso de la especie humana, la esperanza de vida máxima se sitúa alrededor de los 120 años, siendo absolutamente excepcionales los sujetos que alcanzan esta edad. El máximo de vida documentado corresponde a la señora Jean Marie Calment, muerta en Francia a la edad de 122 años en 1999.

Prolongar la esperanza de vida máxima ha sido una aspiración permanente en todas las civilizaciones. En el momento actual son los biogerontólogos quienes, a nivel experimental y sobre las bases de las diferentes teorías del envejecimiento, investigan fundamentalmente en torno a cómo conseguirlo.

El segundo concepto, el de **expectativa (o esperanza) de vida media**, es puramente estadístico. Alude a las previsiones de vida que, dentro de unas coordenadas concretas de espacio y tiempo, se sabe va a alcanzar el 50% de la población analizada. Se trata de un concepto que, tras dos milenios sin apenas modificaciones, ha experimentado durante el siglo xx un salto espectacular en la mayor parte de los países. Así, en España, la esperanza de vida media era de

34 años para los hombres y de apenas 36 años para las mujeres en 1900, cifra muy similar a la de la Roma del siglo I, y han pasado a ser de 76 y de 83 años respectivamente en el año 2000.

La responsabilidad de este salto cabe atribuirla fundamentalmente a la implantación de medidas preventivas de gran impacto. A la cabeza de ellas se encuentran las que tienen que ver con la higiene, empezando por la potabilización generalizada del agua. Junto a ello, la lucha contra los distintos factores de riesgo que hemos ido conociendo, sobre todo en la segunda mitad del siglo. En mucha menor medida han contribuido los avances médicos de tipo técnico (fármacos, cirugía, etc.) que, a todos los niveles y de manera extraordinaria, se han producido durante los últimos 100 años. Los profesionales de la salud en cualquiera de sus aspectos somos quienes más directamente estamos implicados en que siga progresando este aumento en la expectativa de vida media.

Por último, y de forma más reciente, se han introducido los conceptos de **expectativa de vida dependiente e independiente**. Aunque el concepto de dependencia puede ser analizado –y, de hecho, así se viene haciendo en geriatría– desde perspectivas muy amplias y con técnicas muy específicas, en el contexto que aquí se expone se considera independiente a aquella persona que es capaz de valerse por sí sola, y sin ayuda externa, para levantarse de su cama y desplazarse hasta una silla.

Se sabe que un individuo de 65 años tiene todavía una esperanza de vida media entre los 16 y 19 años dependiendo de su género, pero que tan sólo el 65% de ese tiempo va a ser de una vida independiente. A medida que la edad de corte que se tome como referencia sea más alta, las proporciones de vida independiente se van a ir limitando. Reducir la dependencia incide directamente en la calidad de vida del individuo. Es, tal vez, el principal reto para los sistemas sanitarios de los países desarrollados y, de manera específica, lo es para aquellos profesionales que nos ocupamos de la salud de las personas mayores.

Planteadas así las cosas, me limitaré a dar algunos datos referidos a la población española, una de las más envejecidas del planeta. Según los datos oficiales del censo de población de 2001¹, al final de aquel año la población española era en su conjunto de 40.847.371 personas. De ellas, las mayores de 65 años alcanzaban la cifra de 6.964.267 y representaban el 17% del total. Son cifras extraordinariamente llamativas si tenemos en cuenta que tan sólo 10 años antes, en 1.991, este grupo lo constituían 5.300.000 personas (13,8% del censo).



Si ponemos el corte en los 75 años, el aumento es igualmente llamativo. Así, los mayores de esa edad suman en 2001 algo más de 2,7 millones (el 6,6% de la población) respecto a los 1,9 millones (5%) de la década previa. El número de centenarios casi se ha duplicado: 5.296 en el año 2001 (3.980 mujeres) frente a los 2.959 (2.231 mujeres) de 10 años antes.

Las implicaciones de todo tipo que este envejecimiento poblacional tiene en el campo de la salud son bastante evidentes, sobre todo si tenemos en cuenta algunos datos complementarios. Entre ellos destacan que más del 20% de esta población vive sola, que su nivel cultural y educativo es muy inferior al de las generaciones siguientes (estimándose que, todavía hoy, entre un 20 y un 25% son analfabetos funcionales), o que una de cada cuatro personas en estas edades requiere ayuda para llevar a cabo alguna actividad básica de la vida diaria (comer, lavarse, vestirse, caminar, ir al baño o ser continente) y que casi un 10% presenta algún grado de deterioro cognitivo².

Estamos hablando del sector de población que consume más fármacos, que tiene mayor índice de frecuentación de los servicios sanitarios ambulatorios, que ocupa mayoritariamente las camas de hospital (con estancias más prolongadas y con mayor número de reingresos) y que genera una tasa más elevada de fallecimientos.

Aunque en otros capítulos del libro se profundiza más en estos temas, creo que procede dejar constancia aquí de algunas cifras referidas a los dos procesos que nos ocupan. La incidencia y prevalencia de HTA aumentan con la edad. Hoy sabemos que, con arreglo a los criterios del Joint National Committee, son hipertensos alrededor de dos terceras partes de los mayores de 65 años, lo que nos lleva a considerar la HTA como una situación de normalidad estadística por encima de esa edad. Sabemos también que corregir esas cifras tensionales altas reduce el riesgo cardiovascular, incluso en personas mayores de 80 años. Y, lo que es peor, que la proporción de sujetos que o bien desconocen ser hipertensos, o bien no están adecuadamente controlados, es muy alta, correspondiendo al estamento médico en gran medida la responsabilidad de esta situación.

Analizado desde la perspectiva de la demencia, las cifras de individuos con algún grado de deterioro cognitivo que se manejan en nuestro país, para los mayores de 65 años, rondan en torno al medio millón de personas, en proporciones crecientes según el corte de edad es más alto. Junto a ellas hay que tomar en consideración el elevadísimo número de cuidadores formales o informales que genera este trastorno.



▷ Envejecimiento individual

Hablar del envejecimiento supone referirse a un proceso dinámico que afecta de manera continua e irreversible a todos los seres vivos, cuyo inicio, en la especie humana, lo sitúan algunos en el mismo momento de nacer. De forma más habitual suele tomarse como punto de referencia para este inicio el momento en el que el individuo alcanza su pleno desarrollo físico –su madurez–, momento a partir del cual los procesos catabólicos dominan sobre los anabólicos y empieza a producirse el fenómeno conocido como “pérdida de vitalidad”. Esta circunstancia, en el hombre, se acepta que tiene lugar en torno a los 30 años³.

Es importante destacar dos características en relación con el envejecimiento humano. En primer lugar su variabilidad. Ni todos los individuos envejecen por igual, ni en una misma persona lo hacen a la misma velocidad los diferentes componentes del organismo. Son datos fácilmente observables en la vida diaria por lo que respecta al aspecto externo: cambios en la piel, en el pelo, en la masa muscular o en las articulaciones, en la forma de moverse o de actuar, etc., pero que comprometen de la misma forma al resto de los órganos y sistemas no directamente accesibles.

La segunda característica, muy importante en la medida en que modula la cadencia de estos cambios, tiene que ver con las causas que determinan la aparición de los mismos⁴. En relación con ello cabe destacar tres apartados. En primer término habría que citar a los cambios debidos a las consecuencias de lo que conocemos como **envejecimiento fisiológico**. Son cambios inevitables, comunes a todos los individuos de la especie, consecutivos al uso y desgaste de los propios órganos y sistemas, y muy vinculados a la carga genética familiar e individual del sujeto.

Junto a ellos, y de forma superpuesta, hay que situar los efectos negativos que en forma de secuelas van dejando en nuestro organismo las enfermedades o mutilaciones –accidentales o por cirugía–, sean o no conocidas, que se han ido acumulando durante la vida (**envejecimiento patológico**). Implican una necesidad posterior de adaptación, se superponen a los cambios fisiológicos y condicionan en cierta medida nuestra forma de envejecer.

Por último, un tercer grupo de cambios viene condicionado por la propia forma de vida. Son los atribuibles al **ambiente** y a los **factores de riesgo** de todo tipo a los que haya estado expuesto el sujeto a lo largo de su vida. Es evidente que no envejece igual la persona que se mantiene físicamente activa que la que no lo hace; y que condicionantes como el tipo de vida, la alimenta-



ción, el nivel de polución ambiental, el consumo de tabaco o alcohol, etc., van a ejercer un influjo muy grande en cómo envejecemos.

En base a todo lo anterior suele establecerse una diferencia entre lo que se conoce como **envejecimiento eugérico**, sujetos que podríamos considerar que “envejecen en salud”, y envejecimiento **patogérico o patológico**. En el primer caso dominan los cambios derivados de lo que hemos llamado envejecimiento fisiológico. Son personas que han tenido pocas enfermedades a lo largo de su vida, la cual ha tenido lugar en un entorno ambiental propicio. En el lenguaje de la calle se dice que “no suelen representar la edad que tienen”. Su expresión máxima sería lo que en terminología de Rowe y Kahn se conoce como *successful aging* (envejecer con éxito)^{5,6} en contraposición al *usual aging* o forma de envejecer habitual. En el segundo caso –envejecimiento patogérico– se produce el fenómeno contrario, acúmulo de enfermedades y/o inadecuación al ambiente, y se puede emplear con toda propiedad la expresión de envejecimiento prematuro.

La principal consecuencia del proceso de envejecer es la pérdida progresiva de nuestros sistemas de reserva, muy ricos en la infancia y adolescencia, pero cuya limitación a lo largo de la vida va a determinar la aparición, de forma progresiva, de una mayor vulnerabilidad y una respuesta menos eficaz de los sistemas defensivos del organismo ante cualquier forma de agresión. Cuando aumentan los requerimientos, como ocurre en las situaciones de sobrecarga funcional, la pérdida de vitalidad referida a los órganos o sistemas afectados por esa sobrecarga se va a hacer más evidente.

En la práctica ello se traduce en una mayor incapacidad para mantener la homeostasia en situaciones de estrés fisiológico y en una mayor facilidad para la enfermedad, con peor respuesta a la misma, y con un aumento progresivo de las posibilidades de claudicación y muerte.

Todo lo anterior ha dado lugar a la teoría de la **“compresión de la morbilidad”**. En esencia, se trata de luchar por un aumento en la esperanza de vida media, en un intento de aproximarnos a la esperanza máxima de vida en las mejores condiciones, limitando la inevitable patología que nos va a conducir a la muerte a un periodo lo más tardío y breve posible.

Por todo ello no debe extrañar que los ancianos presenten más enfermedades crónicas y que estén más predispuestos a las agudas. Tampoco nos debe llamar la atención que las enfermedades puedan manifestarse de forma distinta desde el punto de vista semiológico, que impliquen un aumento de la posibilidad de un fallo multiorgánico y que obliguen a un plan-



teamiento diagnóstico y terapéutico que deberá siempre tener en cuenta el factor edad.

Una nota final para insistir en otros dos puntos fundamentales. El primero recalcar que, como hemos visto, no se es viejo desde un momento determinado. La vejez no viene establecida por un corte etario transversal de carácter universal, sino que es consecuencia de un proceso mantenido en el tiempo con una enorme variabilidad individual. La línea de corte sólo es aplicable en dos situaciones. Una de ellas la determina la administración cuando fija una edad de jubilación y declara laboralmente muerto al individuo. Esta medida tiene consecuencias trascendentales a muchos niveles, incluido el de la salud, cuyo análisis escapa a estos comentarios; pero, en ningún caso, representa el punto de entrada en la vejez desde una perspectiva fisiológica.

La segunda nota, también implícita en la exposición anterior, es que la vejez en modo alguno puede considerarse como sinónimo de enfermedad. La vejez nunca debe aparecer como un diagnóstico clínico ni en ningún catálogo de enfermedades, por más que, como queda dicho, el proceso de envejecer nos haga más vulnerables, reduzca nuestra viabilidad biológica y favorezca la presencia de buen número de procesos crónicos y agudos.

▷ **Envejecimiento cardiovascular**

Conocer cómo se produce el envejecimiento de nuestro sistema cardiovascular resulta esencial para entender el aumento de prevalencia de la HTA que tiene lugar con el aumento de la edad, así como los mecanismos implicados en este incremento. Dando por bueno el marco global del envejecimiento apuntado más arriba con sus tres componentes moduladores fundamentales (fisiología, patología y ambiente), en las líneas siguientes voy a poner especial énfasis en aquellos cambios inevitables, de carácter fisiológico, que guardan una mayor relación con la hipertensión.

Corazón

A nivel cardíaco tienen lugar una serie de **cambios estructurales** que se resumen en la Tabla 1.1. El más constante y significativo es el aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (VI), especialmente de la posterior. Se ha venido atribuyendo, de forma tradicional, al incremento progresivo de la postcarga que tiene lugar con la edad, aumento paralelo al producido en las cifras sistólicas de la tensión arterial. Hoy se sabe que, junto a ello, pueden influir factores neuroendocrinos (aumento del tono simpático, resistencia a la insuli-

na), genéticos, etc., y que es más acusado en los ancianos con cardiopatía. Existe una buena correlación entre el aumento del tamaño del ventrículo izquierdo y las modificaciones en los tiempos sistólicos cardiacos.

Tabla 1.1

Principales cambios morfológicos cardiacos durante el envejecimiento.

- ▷ Aumenta el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo.
- ▷ Los miocitos disminuyen su número y aumenta su tamaño.
- ▷ Aparecen calcificaciones en las válvulas mitral y aórtica y en el correspondiente aparato subvalvular.
- ▷ Las valvas de la mitral, y en menor medida de la tricúspide, tienden a la degeneración mixoide.
- ▷ Aparecen áreas de fibrosis (expresión de microinfartos).
- ▷ Aumenta la cuantía del colágeno intersticial.
- ▷ Presencia creciente de depósitos de tejido amiloide (sobre todo en los muy viejos: >85 años).
- ▷ Se reduce el número de células sinusales.
- ▷ Hay pérdida de receptores adrenérgicos.

Se reduce el número de miocitos, pero los que se mantienen tienden a aumentar su tamaño. En su interior aumentan de manera progresiva los depósitos lipídicos y de lipofuscina –un marcador indirecto de envejecimiento, sin repercusión funcional–, así como el tamaño y las irregularidades en su núcleo⁷. Los miocitos muertos son remplazados por tejido fibroso funcionalmente inerte. Tanto estos cambios como los referidos en el párrafo anterior guardan una estrecha relación con las modificaciones que pueden observarse en el corazón del hipertenso de cualquier edad⁸⁻⁹.

Otros cambios morfológicos¹⁰, también constantes, aunque sea difícil calificarlos como estrictamente fisiológicos, son los que afectan a los aparatos valvular y subvalvular. En la mitral se puede apreciar la presencia de calcificaciones y la degeneración mixoide de sus valvas. En el caso de la aórtica, la calcificación con algún grado de estenosis constituye la principal anomalía.

La aparición de mínimas áreas de fibrosis suele interpretarse como expresión de microinfartos. Junto a ello se describe un aumento en la cuantía del colágeno intersticial. Son cambios que podríamos considerar “estadísticamente” normales, aunque no siempre lo sean desde un punto de vista fisiológico, y su repercusión funcional en el corazón que envejece “en salud”, sin patología sobreañadida, puede considerarse como muy escasa.

A partir de los 85 años no es raro encontrar depósitos de tejido amiloide distribuidos por el miocardio. De forma ocasional, estos depósitos pueden dar lugar a manifestaciones clínicas en forma de trastornos de la conducción, arritmias o fallo cardíaco.

El número de células sinusales desciende con la edad. A los 70 años apenas se conservan el 10% de las que existían a los 25. Aumenta la cuantía de grasa perisinusal, así como alrededor de todo el tejido específico de conducción. Ello puede dificultar la transmisión del impulso y ayuda a interpretar la prolongación del espacio PQ que se describe en el envejecimiento, así como la mayor prevalencia de los trastornos de conducción en el viejo.

Muy importante, y con gran repercusión funcional, es la pérdida de receptores beta-adrenérgicos^{11,12}. Son pérdidas en su número y densidad, pero, sobre todo, en la capacidad de respuesta de los mismos debido a una reducción de la afinidad del agonista por el receptor. Ello conlleva una peor respuesta a la estimulación –y al bloqueo– fisiológico o farmacológico de estos receptores, con su correspondiente implicación fisiopatológica y terapéutica.

Los **cambios funcionales** aparecen íntimamente ligados a los morfológicos, lo que dificulta en muchos casos establecer una división neta entre ellos. Los más importantes se resumen en la Tabla 1.2¹³.

Tabla 1.2

Principales cambios funcionales cardiovasculares con el envejecimiento fisiológico.

- ▷ Aumentan la tensión arterial sistólica y la postcarga.
- ▷ Tiene lugar un acortamiento de la diástole a expensas de una reducción en su fase de llenado rápido.
- ▷ Existe peor llenado ventricular y peor perfusión coronaria.
- ▷ La aurícula tiene una mayor participación en el llenado ventricular.
- ▷ Se produce una incapacidad progresiva para alcanzar frecuencias cardíacas máximas muy altas con el ejercicio.
- ▷ El mantenimiento de un volumen minuto normal con el ejercicio ocurre a expensas de un aumento del volumen de eyección.
- ▷ Hay una reducción progresiva del consumo máximo de oxígeno (capacidad aeróbica).
- ▷ La respuesta barorreceptora es más pobre.
- ▷ Modificaciones en los niveles de las hormonas reguladoras:
- ▷ Están elevadas: catecolaminas y péptido atrial natriurético.
- ▷ Están reducidas: renina, angiotensina, aldosterona.

Buena parte de estos cambios se asemejan a los que tienen lugar en las primeras fases de la insuficiencia cardiaca a cualquier edad y también en la propia enfermedad hipertensiva, lo que, sin duda, ayuda a entender el aumento en la prevalencia de ambos procesos según se eleva la edad.

El músculo cardiaco que envejece sano conserva a lo largo de la vida una tensión adecuada. La velocidad de ascenso de la contracción y su nivel de tensión máxima se mantienen prácticamente sin cambios. Existe un enlentecimiento en la fase de relajación –o, lo que es lo mismo, una fase de relajación isovolumétrica más prolongada– que se evalúa en un 15-20% en relación con el adulto joven, y que se ha correlacionado con el aumento ya descrito en el grosor del ventrículo izquierdo.

Este cambio implica un acortamiento en la fase de llenado diastólico precoz, con las consecuencias siguientes: a) menor tiempo y, consecuentemente, peores posibilidades de llenado ventricular diastólico, sobre todo en los casos de frecuencia cardiaca elevada, b) llenado diastólico precoz más pobre –al contrario de lo que ocurre en el joven–, que se compensa en el anciano sano con un mejor llenado diastólico final, merced a la mayor participación de la aurícula en este proceso, y c) mayor dificultad para la perfusión coronaria.

Todas estas circunstancias, unidas a la hipertrofia parietal, a la propia hipertrofia de los miocitos y al aumento de las áreas de fibrosis y de tejido conectivo, ayudan a entender la frecuencia con la que se encuentran en el ventrículo izquierdo del viejo presiones diastólicas más elevadas, tanto en reposo como en el ejercicio. También ayudan a entender la mayor facilidad para el fallo diastólico en el paciente anciano, y la frecuencia con la que en el viejo las alteraciones diastólicas preceden a las sistólicas.

La frecuencia cardiaca en reposo prácticamente no se modifica en el curso del envejecimiento, aunque existe una cierta tendencia a la bradicardia, especialmente durante la noche y en posición de sentados. Existe una incapacidad creciente, y paralela a la edad, para alcanzar frecuencias cardiacas máximas muy elevadas con el ejercicio. Esto implica que las frecuencias cardiacas máximas alcanzables por un individuo se van reduciendo con la edad, de manera que la taquicardia pierde eficacia como mecanismo encargado de elevar el volumen minuto con el ejercicio.

Pese a la pérdida de células sinusales, el anciano sano mantiene un ritmo sinusal normal. Sin embargo, estímulos nocivos de escasa intensidad bastan para ocasionarle una fibrilación auricular o un síndrome del seno enfermo. Las alteraciones morfológicas en el tejido específico de conducción se traducen en

el ECG en un retraso en el espacio PQ, así como en la mayor facilidad para la aparición de bloqueos de rama. La presencia de arritmias o trastornos de conducción más severos siempre indican patología y no deberán atribuirse de forma directa al proceso de envejecer.

Los niveles circulantes de catecolaminas están elevados en el anciano y, probablemente, contribuyen, junto a los cambios de la propia pared arterial, a la elevación de la presión arterial. Estas cifras altas de catecolaminas se atribuyen a la pérdida de capacidad de respuesta adrenérgica descrita más arriba.

Desde el punto de vista humoral, con los años disminuyen las concentraciones de aldosterona, la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina dos. Los niveles plasmáticos de vasopresina pueden estar basalmente descendidos, aumentan poco después de un estímulo hipovolémico y aumentan más en el viejo que en el joven tras el estímulo hiperosmótico.

Los niveles circulantes del péptido atrial natriurético (PAN) se elevan con el envejecimiento, asociándose a una limitación en la respuesta de los órganos diana. Es un indicador sensible, aunque poco específico, de insuficiencia cardíaca, de manera que unos valores normales prácticamente eliminan ese diagnóstico.

Existen pérdidas en el sistema de control de los barorreceptores, lo que determina una peor capacidad de adaptación a los cambios rápidos de volumen, otra característica importante que debe ser tenida en cuenta a la hora de administrar fármacos hipotensores. A esta reducción en la respuesta barorreceptora contribuye la menor distensibilidad aórtica. En la práctica, esto se traduce por la tendencia a la hipotensión ortostática tanto espontánea como secundaria al empleo de determinados fármacos, y en una mayor facilidad para el síncope y las caídas.

El anciano sano **en reposo** mantiene su función sistólica ventricular normal. La fase isovolumétrica más larga en la diástole precoz puede reducir el llenado rápido hasta en un 50% entre los 20 y los 80 años, así como mostrar una cierta heterogeneidad en el llenado en cuanto a los distintos segmentos ventriculares. Sin embargo, esta limitación se ve compensada por la mayor aportación de la contracción auricular en la diástole tardía, y ello permite al anciano sano mantener sin ninguna modificación los volúmenes finales sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo.

En ausencia de enfermedad sobreañadida (p. ej., hipertensión arterial, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica subclínica) también se mantienen inalterados los principales parámetros hemodinámicos: volumen minuto, volumen de eyección, fracción de eyección, y los volúmenes finales sistólico y diastóli-



co. Tampoco parece que muestre alteraciones la contractilidad. Estas afirmaciones no son válidas cuando existe hipertensión arterial.

La mayoría de los ancianos tiene una importante limitación para mantener un buen rendimiento **durante el ejercicio**. Ello se debe, en buena medida, a causas extracardiacas. Entre ellas, las más habituales son las derivadas de las pérdidas musculares o respiratorias que también acompañan al proceso de envejecer. La masa y la potencia muscular disminuyen entre la juventud y la vejez en una proporción media próxima al 1% anual.

Las dos limitaciones primarias que condicionan el rendimiento cardiaco del anciano cuando se le somete a un ejercicio intenso son su incapacidad para alcanzar frecuencias cardiacas tan elevadas como en la juventud y el descenso de su capacidad aeróbica. La reducción en las posibilidades de consumo máximo de oxígeno es lineal a lo largo de la vida adulta y se evalúa en un 30-40% de pérdidas a los 65 años cuando se compara con un adulto joven. Se trata de una reducción con un margen de variabilidad muy amplio de unas personas a otras, condicionado en gran medida por el grado de actividad física que ha mantenido la persona a lo largo de su vida.

Mantener una buena actividad física con ejercicios aerobios tiene efectos positivos en el viejo a muy diferentes niveles. Por lo que respecta al aparato circulatorio a nivel central, mejora el funcionamiento del corazón como bomba. A nivel periférico permite una mejor utilización del oxígeno, reduce los niveles de triglicéridos y favorece la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), con el consiguiente efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad ateromatosa. Ayuda también al mejor control de la propia HTA.

El estudio longitudinal de Baltimore demostró que durante el ejercicio, y aun cuando éste alcance una intensidad importante (125 W), el volumen minuto no se modifica en relación con la edad. Como existe una relación directa entre edad y la frecuencia máxima que el corazón anciano puede alcanzar con un determinado grado de ejercicio, el mantenimiento del volumen minuto se logra a expensas de un aumento del volumen de eyección por latido. El aumento de este volumen de eyección se consigue a través de un aumento en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, merced a la utilización del mecanismo de Frank-Starling¹⁴.

La fracción de eyección se eleva en el anciano con el ejercicio leve o moderado en la misma medida que en el joven. En cambio, con ejercicios intensos este incremento se produce en proporciones menos acusadas. Por ello, una fracción de eyección disminuida en reposo o que no aumente con el ejercicio puede y debe ser interpretada en el anciano como patológica.



Envejecimiento arterial

Aunque existen algunas diferencias en la composición de la pared arterial dependiendo de que se trate de arterias de grande, mediano o pequeño calibre, se admite que, básicamente, todas ellas responden a nivel estructural a un patrón común. Debido a su gran tamaño, la aorta y sus principales ramas proximales disponen de abundante tejido elástico lo que les permite distenderse durante la sístole cardíaca, a la par que recoger la onda pulsátil del ventrículo izquierdo, con el que la aorta constituye a estos efectos una unidad funcional y mantiene una estrecha relación fisiopatológica.

Los principales cambios estructurales arteriales¹⁵ dentro de los que podemos considerar como “fisiología” se resumen en la Tabla 1.3. En la íntima, el cambio principal es el engrosamiento progresivo a expensas de un aumento en el contenido de calcio, de fosfolípidos, de ésteres de colesterol y de colágeno. Ello ocurre por el depósito de estas sustancias directamente desde la circulación y es independiente del grado de arteriosclerosis asociada. La cuantía del depósito de colesterol tiende a evaluarse en 10 mg por cada gramo de tejido entre la segunda y la décima década de la vida.

Tabla 1.3

Principales cambios morfológicos vasculares.

- ▷ Aumenta el grosor de la íntima por depósito de diferentes sustancias:
 - Calcio.
 - Fosfolípidos.
 - Ésteres de colesterol.

- ▷ Cambian las características y disposición de las células del endotelio.

- ▷ Se produce pérdida de tejido elástico.

- ▷ Hay mayor facilidad para la formación de placas de ateroma.

- ▷ En la práctica existe una reducción de la luz.

Las células endoteliales cambian su morfología y su disposición, haciéndose más irregulares. Pasan de ser lisas, homogéneas en sus características y orientadas en un mismo sentido, a presentar un tamaño, forma y orientación heterogénea, obstaculizando el flujo laminar y favoreciendo el depósito de las sustancias lipídicas.

La capa subendotelial aumenta también su espesor, incrementándose el contenido de tejido conectivo, de calcio y de material lipídico, sobre todo en torno a la elástica interna. En la media se acentúa la fragmentación de la elastina y aumenta el calcio. También hay un aumento progresivo del tejido fibróti-

co y del material mucoideo, así como diferentes formas de necrosis, que afectan, sobre todo, a las células musculares lisas.

Como en el resto del organismo, también a nivel arterial se produce una pérdida global y progresiva de elastina, lo que contribuye a un aumento de la rigidez del vaso, con reducción de su elasticidad y distensibilidad. Otras consecuencias de estos cambios son el endurecimiento de la pared arterial, el aumento de la tortuosidad, la disminución irregular de la luz vascular y, por todo ello, una disminución de la capacidad de distenderse.

El endotelio vascular es tremendamente rico desde un punto de vista metabólico lo que hace que, junto a su cometido tradicional de protección mecánica, tenga otras funciones de tipo modulador de la función de los vasos, con efectos sobre la coagulación, sobre la dilatación y contracción del propio vaso, y sobre el metabolismo lipídico. En ese contexto tiene especial interés su papel como principal productor de óxido nítrico. Todas estas funciones, y de forma específica su capacidad para generar ácido nítrico, se van deteriorando y empobreciendo en el curso del envejecimiento, con las correspondientes consecuencias en cuanto a sus pérdidas funcionales y a la menor capacidad para defenderse ante cualquier agresión metabólica o mecánica.

Estos cambios que venimos denominando fisiológicos generan una mayor vulnerabilidad ante la agresión arteriosclerosa que, de forma sistemática y en mayor o menor grado, acompaña al proceso de envejecer. Escapa a esta revisión detallar la manera como ocurre este fenómeno y cómo inciden en él los diferentes factores de riesgo cardiovascular a los que haya podido estar sometido el individuo a lo largo de su vida.

Desde el punto de vista funcional, todo lo anterior implica una rigidez creciente de la pared arterial, menor distensibilidad de la misma y, en el caso de la aorta, una elevación progresiva de la postcarga, que pueden contribuir a explicar algunos de los más importantes cambios morfológicos y funcionales cardíacos ligados al envejecimiento.

Consecuencias del envejecimiento cardiovascular

Las modificaciones referidas conllevan consecuencias para el aparato cardiovascular cuyos aspectos más destacados se resumen en la Tabla 1.4¹⁶⁻¹⁷. La primera es el aumento, paralelo a la edad, de la prevalencia e incidencia de enfermedades y situaciones clínicas como la insuficiencia cardíaca, la HTA o la enfermedad coronaria. A ello contribuyen esencialmente los cambios que aca-

bamos de describir, en la medida en la que reducen la reserva funcional y aumentan la vulnerabilidad ante cualquier forma de agresión. La fibrilación auricular puede encontrarse hasta en un 5% de los mayores de 65 años y hasta en un 10% de las personas con más de 75 años.

Tabla 1.4
Principales consecuencias clínicas atribuibles a los cambios cardiovasculares ligados al envejecimiento.

- ▷ Mayor facilidad para presentar patología, al menos en los siguientes campos:
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Cardiopatía isquémica.
 - Trastornos del ritmo, sobre todo enfermedad del seno,
 - Arritmias supraventriculares y trastornos de conducción.
 - Valvulopatías degenerativas (sobre todo, aórtica).
 - Hipertensión arterial.
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Enfermedad venosa.

- ▷ Peor pronóstico, con mayor mortalidad y facilidad para:
 - El fallo multiorgánico.
 - La aparición de cambios bruscos en la situación clínica.

- ▷ Diferencias en la valoración diagnóstica:
 - Necesidad de dedicar más tiempo.
 - Síntomas atípicos o ausentes.
 - Hallazgos físicos igualmente atípicos.
 - Lectura "matizada" de las exploraciones paraclínicas.
 - Valoración más cuidadosa de las indicaciones de estudios "agresivos".
 - Necesidad de valorar la patología extracardiaca y la situación funcional y social.

- ▷ Diferencias en la actitud terapéutica:
 - Utilización de fármacos, teniendo en cuenta el factor edad (cambios farmacodinámicos, farmacocinéticos y riesgo de reacciones adversas).
 - Valoración funcional y social, además de la indicación clínica, a la hora de sentar indicaciones quirúrgicas.
 - Mayor valoración de la patología acompañante y de los factores socioeconómicos.

Las valvulopatías degenerativas, sobre todo la aórtica, son otra alteración típica del paciente anciano, de manera que, en estos momentos, la estenosis aórtica constituye una entidad clínica típicamente geriátrica. También aumenta la frecuencia de individuos con *cor pulmonale* crónico. En menor medida pueden alcanzar significación clínica las calcificaciones del anillo mitral y el prolapso de la propia válvula mitral.

En segundo término, los cambios descritos, ya que todos conllevan una reducción de los márgenes de reserva funcional, determinan que, ante cualquier situación de enfermedad cardiovascular, el pronóstico sea peor. Desde el punto de vista fisiopatológico ello se traduce en la clínica en dos consecuen-



cias principalmente. La primera es la mayor facilidad con la que estos pacientes pueden presentar fallo multiorgánico. Hay que tener en cuenta que cambios equivalentes a los descritos para el sistema cardiovascular tienen lugar en el resto de órganos y sistemas. Por ello, una reducción del gasto cardiaco debida a cualquier causa repercute de forma inmediata en la perfusión de otros territorios, que también pueden, a su vez, encontrarse en una situación límite desde un punto de vista funcional. La segunda consecuencia, muy ligada a la anterior, es la mayor facilidad para que se originen cambios bruscos ante las diferentes situaciones clínicas en un momento determinado, lo que obliga a un seguimiento muy cuidadoso de estos pacientes.

Obviamente se hace necesario llevar a cabo una lectura semiológica, una valoración diagnóstica y una aproximación terapéutica que tomen en consideración el factor edad y los cambios de todo orden derivados de la misma. En relación con la terapia farmacológica habrá que tener presentes los cambios fisiológicos relacionados no solamente con el aparato cardiovascular, sino con todo el conjunto del organismo, y muy especialmente con el sistema excretor. Ello supone un adecuado conocimiento de los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos ligados al proceso de envejecer. También la posibilidad de un aumento ligado a la edad en la tasa de reacciones adversas.

▷ **Envejecimiento del sistema nervioso central (SNC)**

El SNC juega un papel fundamental en la coordinación de la actividad integradora del organismo. Sus pérdidas facilitan la aparición de formas de patología relevantes en la clínica y afectan a la eficacia de los ajustes homeostáticos a nivel global del organismo. Es difícil establecer una frontera nítida entre algunas de estas enfermedades y el envejecimiento fisiológico.

En el cerebro, la correlación entre forma y función es muy íntima. Las fronteras entre los cambios fisiológicos, dependientes del paso del tiempo (normalidad) y aquellos que implican enfermedad (patología) no siempre son claras¹⁸. A ello contribuye la dificultad para una lectura semiológica correcta que, a través de síntomas, signos físicos o exploraciones complementarias, permita establecer un corte eficaz entre ambos conceptos. Quizás, en el SNC sea más evidente que en ningún otro aparato la dificultad para separar el *normal aging* del *successful aging*.

A las dificultades metodológicas para evaluar los cambios fisiológicos atribuibles al envejecimiento del SNC hay que añadir las de la interpretación de



las interrelaciones que puede haber entre morfología y función cuando hablamos de cuestiones difícilmente cuantificables de una manera precisa como pueden ser la inteligencia, la memoria, la cognición, la sensibilidad, etc.

Cambios morfológicos

Los **macroscópicos** se conocen bien. El volumen y el peso del cerebro disminuyen en el envejecimiento^{19,20}. El peso máximo medio a los 90 años es un 15-20% menor que el existente a los 25-30 años. Se calcula en 1.300-1.400 g para el hombre y 1.200-1.350 para la mujer. Estas pérdidas se establecen sobre todo a partir de los 55 años, son mayores con patología cerebral sobreañadida y son irregulares en su distribución.

En el anciano están agrandados y son más profundos los surcos interhemisféricos, sobre todo los frontales, con las granulaciones de Pacchioni (vellosidades aracnoideas) más marcadas. El tamaño de los ventrículos aumenta en una proporción de 0,3 ml/año entre los 21 y los 70 años. Aparecen granulaciones en el epéndimo y el cerebro adquiere una coloración cremoso-amarillenta por el aumento de los depósitos de lipofuscina. Este aumento es inespecífico, está vinculado a la acumulación de productos de deshecho asociada a la edad y es equiparable al que ocurre en otros tejidos. Las meninges se hacen más fibróticas, suelen calcificarse y se adhieren con frecuencia al hueso.

En el cerebelo aumentan las fisuras vermianas e interhemisféricas a partir de los 20 años y de forma más acusada desde los 60. Más tarde se ensancha el espacio subaracnoideo pericerebeloso. Lo mismo ocurre con el cuarto ventrículo. Su diámetro transversal aumenta desde los 20 años y mucho más ostensiblemente desde los 70.

Las arterias muestran cambios análogos a los descritos en otras localizaciones. Después de los 60 años son frecuentes los microaneurismas. Aumenta la irregularidad en la distribución de las arteriolas y vénulas, que aparecen más distorsionadas. Como resultado, se estima que la corteza cerebral en sujetos sanos pierde con el envejecimiento un 5-6% en sus tasas de consumo de oxígeno y de utilización de la glucosa a partir de los 30 años. Estas pérdidas son irregulares y su ubicación específica puede guardar relación con determinadas limitaciones funcionales²¹.

Existe un determinado tipo de patología vascular intrínseca, no muy común, descrita en 1938, exclusiva del viejo, que se conoce como angiopatía amiloidea o congofílica o enfermedad de Scholz. Se trata de depósitos amiloides en las paredes arteriolares de las meninges y la corteza, que pue-



den extenderse intracerebralmente a los espacios perivasculares dando lugar a los llamados cuerpos de Hirano. Es una alteración relativamente común en el anciano, no relacionada con la HTA ni con el grado de arteriosclerosis preexistente. Puede facilitar la presencia de hemorragias cerebrales en la medida en que favorece la aparición de angionecrosis y de microaneurismas. En 400 autopsias de ancianos no seleccionados aparecía en el 18,3% de los varones y en el 28% de las mujeres, aumentando la incidencia según aumentaba la edad y mostrando una localización más preferente en los lóbulos frontales²².

A nivel **microscópico**, durante años se dio por bueno que envejecer originaba pérdidas en los distintos elementos celulares del SNC, lo que se interpretaba como la expresión del sustrato morfológico para las limitaciones fisiológicas y funcionales. Hoy se habla de cambios más que de pérdidas celulares propiamente dichas. Cambios que afectan a la neurona como célula base, pero también al resto de elementos celulares que forman la unidad neurológica: neuroglía, células mesenquimales y fibroblastos. La distribución de estos cambios es heterogénea, con pérdidas importantes en algunas áreas y con un aceptable mantenimiento en otras.

El hipocampo ha sido muy estudiado en función del papel que juega en los procesos del aprendizaje y de la memoria. Áreas funcionales muy importantes, como el propio hipocampo, no pierden un número significativo de neuronas durante el envejecimiento, e incluso pueden aparecer otras nuevas (neurogénesis) en la vida adulta que contribuyen a mantener la función hipocampal²³, por más que esta neurogénesis se atenúe durante el envejecimiento.

El aparente empobrecimiento neuronal es irregular en la corteza, siendo más importante en las áreas de recepción de los órganos de los sentidos y menos marcada en las motoras. Las áreas corticales asociativas son menos vulnerables que las motoras o sensitivas a las modificaciones morfológicas de sus neuronas. Más que pérdidas, se producen asociaciones celulares o "encogimiento neuronal". Incluso podría aumentar el número de neuronas de menor tamaño. Las pérdidas neuronales en el neocórtex del anciano sano, si se producen, son escasas, aunque puede haber cierta retracción en aquellas que permanecen²⁴. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer sí tienen lugar pérdidas neuronales importantes.

En la conservación de las funciones corticales superiores, sobre todo en las áreas asociativas, interviene el fenómeno de la neuroplasticidad. Se llama así al desarrollo de estructuras y funciones nuevas en determinadas neuronas



merced a nuevas conexiones sinápticas por neoformación de árboles dendríticos²⁵. La mayoría de las neuronas no disponen de esta plasticidad y están genéticamente programadas como inmodificables. Sin embargo, merced a esta cualidad, millones de ellas pueden desarrollar nuevos axones o prolongar sus dendritas cuando se produce una despoblación neuronal²⁶. Contribuye a que este fenómeno ocurra con la mayor facilidad para el proceso sináptico durante el envejecimiento derivada de una mayor superficie de contacto, aun cuando el número (densidad) de sinapsis pueda reducirse ligeramente²⁷. En los pacientes demenciados este fenómeno de neuroplasticidad se atenúa progresivamente hasta llegar a desaparecer²⁸.

Otras áreas del córtex como la sustancia negra, el núcleo estriado, el *locus ceruleus*, o los núcleos dentado y dorsal del vago sufren pérdidas que se correlacionan con los déficits extrapiramidales y autonómicos observables en la senescencia, lo que contribuye a explicar el aumento de esta patología en el viejo. También disminuye el número de células de Purkinje en la corteza cerebelosa, manteniéndose el de las neuronas correspondientes a los núcleos pontinos y medulares, así como al hipotálamo.

La membrana plasmática neuronal muestra cambios de gran trascendencia, si tenemos en cuenta que no se trata de una mera barrera, sino que tiene una gran riqueza bioquímica y desempeña como protagonista o coprotagonista numerosas funciones. Son cambios que afectan a su contenido proteico, ya que en el sujeto sano se ve una reducción de hasta en un 30% a los 80 años, pero que afectan fundamentalmente al contenido lipídico. Se produce un acúmulo de colesterol y de esfingomielina que acentúa la rigidez de la membrana y enlentece los procesos metabólicos que ocurren a su través, entre ellos el transporte iónico²⁹. Estos cambios generan también modificaciones en los sistemas enzimáticos implicados en los sistemas de neurotransmisión.

A nivel intracelular se han descrito una distorsión en la superficie de la membrana que rodea el núcleo, cambios en el aparato de Golgi y una disminución del material contenido en los Cuerpos de Nissl.

La velocidad de conducción del impulso nervioso a través del axón se hace más lenta con el envejecimiento, sin cambios morfológicos apreciables. Ello se atribuye a la suma de diversos factores metabólicos. El más importante sería un peor manejo del ATP, paralelo al que tiene lugar en otros tejidos, debido a la acumulación de alteraciones en el ADN mitocondrial.

Algunos hallazgos tisulares plantean problemas de interpretación por hallarse en la frontera entre la fisiología y la patología. Esto ocurre con el hallazgo



de depósitos u ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos por pares de filamentos helicoidales que contienen proteínas tau, anormalmente fosforiladas y típicas de la enfermedad de Alzheimer³⁰. También la presencia de cuerpos de inclusión de Lewy, comunes en la enfermedad de Parkinson, es un hallazgo habitual y poco significativo en el envejecimiento normal, tanto a nivel de la sustancia *nigra* como en el *corpus ceruleus*.

La llamada degeneración gránulo-vacuolar apenas tiene lugar en sujetos sanos hasta la séptima década. Consiste en la formación de vacuolas ricas en microgránulos tisulares en el interior de determinadas neuronas del hipocampo y de otras partes del cerebro. Ha sido interpretado como el resultado de la puesta en marcha de procesos de autodestrucción celular³¹, o de la distrofia neuroaxonal, fenómeno paralelo con aparente inflamación del cilindroeje, sobre todo en el núcleo grácil. El papel de estos hallazgos en la fisiopatología de algunas de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en la vejez ha sido objeto de especulación desde hace muchos años.

De forma simultánea, a nivel extracelular van apareciendo las llamadas "placas seniles", que son agregados de un material fibrilar argirofílico, granular, con un diámetro de entre 10 y 100 nm, formado por los productos resultantes de la degeneración de las dendritas. Es otro hallazgo que se encuentra en la frontera con la enfermedad de Alzheimer, tanto por su composición química como por su distribución. La única diferencia entre envejecimiento normal y enfermedad de Alzheimer estriba en su cuantía³².

El tejido glial contribuye a delimitar tejidos, definir las hendiduras sinápticas y proporcionar la infraestructura necesaria para el proceso de modulación sináptica. Sus cambios influyen en el comportamiento funcional de la neurona y pueden contribuir tanto a su disfunción como a su degeneración. Con la edad, la reactividad del astrocito aumenta y aparecen en su interior cuerpos amiláceos birrefringentes compuestos de polímeros hidrocarbonados. La presencia de estas sustancias va ligada al proceso de envejecer pero también se ha descrito en enfermedades degenerativas, aunque no parece implicar trastorno metabólico alguno para las células en las que asientan³³. A este aumento de los astrocitos se ha atribuido el mayor contenido cerebral de ADN. La tasa de oligodendrocitos disminuye en paralelo a la destrucción de las bandas de mielina que acompañan a la degeneración neuronal³⁴. Son cambios que pueden interferir en la vida de las neuronas y dificultar su nutrición a partir de los capilares perineuronales. Un resumen de todos estos cambios se muestra en la Tabla 1.5.



Tabla 1.5

Cambios estructurales del SNC en relación con el envejecimiento.

- ▷ Macroscópicos
 - Pérdida de peso (10% entre los 20 y 90 años).
 - Pérdida de volumen cerebral equivalente.
 - Surcos hemisféricos cerebrales y cerebelosos agrandados y profundos.
 - Granulaciones de Pacchioni más prominentes.
 - Coloración cremosa de la superficie cerebral.
 - Meninges fibrosas con calcificaciones y osificaciones.
 - Cambios vasculares de tipo ateromatoso en los grandes vasos.
 - Tendencia a la aparición de microaneurismas.

- ▷ Microscópicos
 - Redistribución del tejido neuronal con "diferencias regionales" importantes, y eventuales modificaciones en su morfología ("retracciones".)
 - Cambios en la estructura sináptica con aparición del fenómeno de "neuroplasticidad".
 - Alteraciones en la membrana plasmática, con pérdidas en su contenido proteico.
 - Aumento de colesterol y esfingomielina y cambios en sus sistemas enzimáticos.
 - Cambios en la estructura axonal, con limitación en la velocidad de conducción del impulso.
 - Aumento intracelular de lipofuscina y pérdida de gránulos de Nissl.
 - Aparición progresiva de "hallazgos problema":
 - Ovillos neurofibrilares.
 - Cuerpos de inclusión de Lewy.
 - Degeneración gránulo-vacuolar.
 - Distrofia neuroaxonal.
 - Placas seniles.
 - Aumento de la reactividad y del tamaño de los astrocitos.
 - Reducción del número de oligodendrocitos.

Cambios en la neurotransmisión

Conocer cómo modifica la edad el mecanismo de intercomunicación de las neuronas entre sí y con los demás componentes celulares del organismo supone analizar los cambios producidos a diversos niveles: a) en la síntesis y almacenamiento de las sustancias neurotransmisoras en la neurona presináptica, así como en las enzimas que regulan su comportamiento, b) en la llegada del impulso que determina su liberación, y c) en el comportamiento del receptor postsináptico.

Los sistemas más estudiados han sido los monoamínicos, el acetilcolinérgico y los derivados del metabolismo aminoácido y peptídico. El metabolismo de los neurotransmisores monoaminérgicos está muy activado en el cerebro añoso, por lo que es posible detectar un aumento de sus metabolitos. La reducción de estos metabolitos sugiere mecanismos compensadores pobres y apunta al diagnóstico de demencia. Sin embargo, no existe una buena correla-



ción entre estos cambios y la presencia de las alteraciones histológicas que se consideran características de la enfermedad de Alzheimer: placas seniles y ovillos neurofibrilares, ni tampoco con la existencia de multiinfartos cerebrales³⁵.

El sistema dopaminérgico declina con la edad. A nivel presináptico disminuyen los niveles de dopamina y el número de células que contienen dopamina en el cerebro medio hasta en un 50%. Estas pérdidas se producen aun en ausencia de enfermedad neurológica. A nivel postsináptico, la densidad de los receptores D-2 de la dopamina se reduce hasta en un 40%³⁶. Se limita también la actividad de enzimas biosintéticas como la tiroxín-hidroxilasa y la dopadecarboxilasa en los núcleos negro y estriado, lo que se interpreta como una mala función en la transmisión dopaminérgica.

El sistema neuroadrenérgico también reduce su actividad. Como en el resto del organismo, disminuye el número de receptores beta en todas las áreas cerebrales, tal vez con la excepción del córtex, al tiempo que se empobrece la respuesta de los que quedan. En menor medida ocurre lo mismo con los receptores alfa³⁷. Se ha demostrado una reducción de los niveles de epinefrina en las áreas motoras de la corteza.

Los niveles de serotonina en el SNC se mantienen estables durante el envejecimiento normal, habiéndose detectado aumento en la tasa de algunos marcadores presinápticos.

La labilidad de la acetilcolina hace difícil su valoración. Su actividad parece declinar con la edad, lo que se ha relacionado con las pérdidas de memoria del anciano, dando lugar a la teoría colinérgica de la memoria³⁸. La síntesis y liberación de acetilcolina disminuye con la edad en el cerebro de la rata. En la misma línea se ha descrito una depleción de acetilcolín-transferasa y de acetilcolinesterasa en el córtex, manteniéndose normal en el núcleo estriado³⁹. Las pérdidas en los niveles de acetilcolín-transferasa son muy importantes en pacientes con Alzheimer, lo que ha generado una línea terapéutica sugestiva.

Disminuye igualmente el número de receptores muscarínicos colinérgicos⁴⁰. En el envejecimiento fisiológico parece alterarse la capacidad de respuesta del sistema colinérgico, de forma que tanto la síntesis como la liberación de acetilcolina se ven reducidas en el animal anciano. También se reduce la respuesta electrofisiológica a la acetilcolina de las neuronas postsinápticas⁴¹.

Los aminoácidos son el principal grupo de sustancias neurotransmisoras. Algunos, como el ácido glutámico, no parecen sufrir cambios excesivos⁴². Sin embargo, los mecanismos de transporte ligados al ácido gammaaminobutírico



(GABA) reducen su actividad. Ello supone que en el envejecimiento normal existe una hipoactividad progresiva en los circuitos GABA dependientes en determinadas áreas corticales, algo que se acentúa notablemente en el envejecimiento patológico con demencia tipo Alzheimer.

En los últimos años se están estudiando las modificaciones asociadas al envejecimiento en el complejo mundo de las interacciones de unos neurotransmisores con otros a determinados niveles cerebrales. En base a este tipo de estudios se sugiere que la edad puede cambiar la interacción de neurotransmisores en circuitos específicos del cerebro, que supuestamente están preparados para codificar funciones específicas⁴³.

Cambios bioquímicos

Íntimamente ligados a los de los sistemas de neurotransmisión. Destaca el papel negativo del llamado estrés oxidativo. Su causa fundamental es el aumento en la producción de radicales libres durante el envejecimiento que origina daños en el ADN, así como en las proteínas y en el material lipídico del cerebro. Expresión de este daño es el aumento de las concentraciones en la mitocondria cerebral humana de 8-hidroxideoxiguanoisina, un marcador del daño del ADN⁴⁴. En la misma línea se interpreta el aumento en los niveles de peroxidación lipídica en los sinaptosomas obtenidos del cerebro de rata⁴⁵. Estos efectos negativos sobre el SNC se observan en mucha mayor medida en los pacientes con enfermedad de Alzheimer^{46,47}. En el daño neuronal del envejecimiento intervienen la mayor producción de radicales libres y la disminución en la capacidad antioxidante del individuo.

Las principales alteraciones a nivel bioquímico y molecular en el tejido cerebral en el curso del envejecimiento fisiológico serían: cambios en la doble hélice del ADN; modificaciones en las proteínas cromosómicas; pérdida de la actividad cromatínica evidenciada a través de su disminución para la capacidad de síntesis de ARN; disminución en la capacidad de transporte axonal y dendrítico; cambios en las proteínas específicas sinaptosomales de la membrana plasmática; y, como trasfondo común, alteraciones en la mayor parte de los sistemas antioxidantes⁴⁸. Pese a ello se admite que las proteínas cerebrales son, en líneas generales, más estables que las de otros tejidos y que sus tasas del declinar metabólico durante el envejecimiento son moderadas, manteniendo el anciano sano un nivel elevado de intercambio de macromoléculas.

Con respecto a la actividad eléctrica del cerebro sabemos que el ritmo alfa desciende su frecuencia media en torno a un 20% en el anciano que enve-

jece sano. No está claro si ello se debe a un flujo cerebral disminuido. Se aprecia en los potenciales evocados visuales y somatosensoriales⁴⁹, con periodos de latencia más cortos en las mujeres que en los hombres.

Cambios funcionales

Todos estos cambios en el SNC afectan a numerosas funciones: somatosensorial, motora, de coordinación, al sueño, a la intelectual de cualquier tipo, o al comportamiento. Todos estos cambios tienden a hacerse más acusados en presencia de patología.

A nivel somatosensorial existen pérdidas en las sensibilidades vibratoria, táctil y discriminativa, conservándose las de presión, sentido posicional y dolor⁵⁰. Son cambios que reducen la calidad de los estímulos procedentes del mundo exterior. Se afecta de forma específica la información procesada por las células receptoras de las estructuras sensitivas de los ojos, nariz, lengua y piel. Todos los órganos de los sentidos pierden capacidad de respuesta en menor o mayor medida.

A nivel motor hay pérdidas en la capacidad de coordinación y en el control muscular⁵¹. Entre las pérdidas vinculadas a los sistemas de control hay que incluir las relacionadas con la termorregulación, el control esfinteriano y el ortostatismo. Estas últimas implican que el anciano tiene dificultades para mantener los valores tensionales con los cambios posicionales bruscos y, en relación con ello, una mayor facilidad para las caídas⁵².

El tema del sueño está muy estudiado. Aumentan los despertares nocturnos. Se mantiene el número de horas de encamamiento, aunque se reducen las de sueño propiamente dicho y las de sueño REM. Estos cambios se ven influenciados por las eventuales patologías concomitantes⁵³ y, de forma especial, por la obesidad, por la enfermedad respiratoria obstructiva crónica y, sobre todo, por la presencia de demencia en cualquiera de sus formas⁵⁴.

Está descrita, y aceptada universalmente, una pérdida progresiva de la memoria en el curso del envejecimiento, especialmente de la memoria reciente, lo que con frecuencia supone una cierta angustia para el individuo y para su entorno, ya que suele contemplarse como un eventual preludio de la demencia. Junto a la teoría colinérgica de la memoria se ha encontrado en modelos animales una relación funcional entre la capacidad para adquirir habilidades en materia de memoria espacial y la modificabilidad de las sinapsis del hipocampo, aportando una base a las teorías que correlacionan los cambios sinápticos con los procesos de aprendizaje de la memoria⁵⁵.

Es difícil para el anciano aprender nuevas habilidades. La capacidad para recordar o traer a la memoria libremente cualquier cuestión es más lenta y conlleva un mayor esfuerzo cognoscitivo⁵⁶. Sin embargo, se admite que el envejecimiento determina una mayor alteración en la llamada "inteligencia fluida" en contraposición a la "inteligencia cristalizada".

Para diferenciar las pérdidas de memoria fisiológicas vinculadas a la edad de aquellas otras que son expresión de enfermedad se recomienda el modelo llamado "de los tres estadios". El primero corresponde a la llamada "memoria sensitiva", que expresa la recepción y el almacenamiento inmediato de los estímulos informativos que llegan a través de los órganos de los sentidos. En el anciano normal, la información más accesible llega a través de los estímulos visuales. El segundo término corresponde a la "memoria primaria". Expresa aquella parte de la memoria sensitiva que es retenida durante un cierto tiempo; sería lo que en términos coloquiales se define como lo que "uno tiene en la cabeza" en un momento determinado. Por último, la "memoria secundaria" representa la información que llega a procesarse y se mantiene en la mente englobada en el conjunto de los recuerdos de un individuo, que es la que aparece como más alterada en los sujetos de edad avanzada⁵⁷.

Son cambios que representan una mayor dificultad para adaptarse al medio y dan lugar a un enlentecimiento general en cualquier forma de actividad física o mental del anciano⁵⁸. Los cambios operados en la memoria suponen una dificultad adicional a la hora de evaluar los que pueden tener lugar en otras funciones intelectuales. El coeficiente intelectual parece descender con la edad, aunque los datos de que se dispone corresponden a estudios transversales y son poco valorables. Este descenso afectaría más a las personas que se encuentran con índices próximos al límite inferior, manteniéndose bien en los ancianos que parten de coeficientes elevados. También parece existir una relación entre este parámetro y la presencia de enfermedades asociadas.

Bibliografía

- 1. Instituto Nacional de Estadística. Censo de población de 2001. Ministerio del Interior. Madrid 2002.
- 2. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Geriatria XXI. Edimsa. Madrid 2000.
- 3. Ribera Casado JM. Geriatria: conceptos y generalidades. En: Farreras & Rozman (eds.). Medicina Interna. 14ª. ed. Harcourt. Madrid 2000. págs. 1481-1491.
- 4. Timiras PS. Physiological basis of aging and geriatrics. (20ª ed.). CRC Press. Boca Raton 1994.
- 5. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. Gerontologist 1997; 37:433-437.

- 6. Cassel CK. Successful aging. How increase life expentancy and medical advances are changing geriatric care. *Geriatrics* 2001; 56(jan): 35-39.
- 7. Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327:1735-1739.
- 8. Lakatta EG. Similar myocardial efectos of aging and hypertension. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl G): 29-38.
- 9. Katz A. Cardiomyopathy of overload. A major determinat of prognosis in congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1990; 322:100-110.
- 10. Pomerance A. Pathology of the myocardium and valves. En: FI Caird, JLC Dall, RD Kennedy (eds.). *Cardiology in old age*. New York. Plenum Pres. 1976.
- 11. Vestal RE, Wood AJJ, Shand DG. Reduced beraadrenoreceptor sensitivity in the elderly. *ç Clin Pharmacol Ther* 1974; 26:181-185.
- 12. White M, Roden R, Minobe W, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation* 1994; 90:1225-1238.
- 13. Ribera Casado JM. Envejecimiento cardiaco fisiológico: un camino largo y difícil. En: Zarco P, Martínez Lage JM (eds.) *Corazón, cerebro y envejecimiento*. Ed. Triacastela. Madrid. 2002; págs. 55-75.
- 14. Rodeheffer RJ, Gerstemblith G, Becker LC, Flegg JL, Weistfeld ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects. Cardiacdilatation and increased stroke volume compesnate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984; 69:203-213.
- 15. Ribera Casado JM. Envejecimiento arterial y venoso. En: Ribera Casado JM, Cruz Jentoft AJ (eds.) *Patología vascular periférica en geriatría*. Masson. Barcelona. 1998; págs. 3-10.
- 16. Wei JY, Gersh BJ. Heart disease in the elderly. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12:1-65.
- 17. Ribera Casado JM, Lázaro del Nogal M. *El anciano cardiópata*. Editorial CEA. Madrid 1993.
- 18. Ribera Casado JM. Envejecimiento Cerebral. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P (eds.). *Función mental y envejecimiento*. Edimsa. Madrid 2002; págs.11-24.
- 19. Ketonen LM. Neuroimaging of the aging brain. *Neurol Clin North Am* 1998; 16:581-598.
- 20. Tang Y, Whitzman GT, López I, Baloh RW. Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people. *J Neuroimaging* 2001; 11:393-400.
- 21. Meyer JS, Tereyama Y, Takashima S. Cerebral circulation in the elderly. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5:122-146.
- 22. Masuda J, Tanaka K, Veda K, Omae T. Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama Japan. *Stroke* 1988; 19:205-210.
- 23. Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A, Shors RJ. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neurosc* 1999; 2:260-265.
- 24. Trillo L, Gonzalo LM. Ageing of the human entorhinal cortex and subicular complex. *Histol Histopathol* 1992; 7:17-22.
- 25. Curcio CA, Buell SJ, Coleman PD. Morphology of the aging central nervous system: Not all downhill. En FJ Pirozzola, GI Maletta (eds) *Advance in neurogerontology. The aging motor system*. Preager. New York. 1982.
- 26. Adams I. Plasticity of the synaptic contact zone following loss of sinapses in the cerebral cortex of aging humans. *Brain Res* 1987; 424:343-351.
- 27. Wolf JR, Laskawi R, Spatz WB, Missler M. Structural dynamics of sinapses and synaptic components. *Bev Brain Res* 1995; 66:13-20.
- 28. Coleman PD, Flood DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging

- and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 1987; 8:521-545.
- 29. Shinitzky M. Patterns of lipid changes in membranes of the aging brain. *Gerontol* 1987; 33:149-154.
 - 30. Mrak RE, Griffin WST, Graham DI. Aging associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1269-1275.
 - 31. Ramírez MJ, Martínez JM. Alteraciones neuronales inducidas por procesos degenerativos en el sistema nervioso central. Influencia del envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol* 1999; 29:824-833.
 - 32. McKenzie IR. Senile plaques do not progressively accumulate with normal aging. *Acta Neuropathol* 1994; 87:520-525.
 - 33. Lindsey BS, Landfield PW, Lynch G. Early onset and topographical distribution of hypertrophied astrocytes in hippocampuses of aging rats. A quantitative study. *J Gerontol* 1979; 34:661-671.
 - 34. Peters A. Age-related changes in oligodendrocytes in monkey cerebral cortex. *J Com Neurol* 1996; 371:153-163.
 - 35. Carlsson A. Brain neurotransmitters in aging and dementia: Similar changes across dementia diagnostic groups. *Gerontol* 1987; 33:159-167.
 - 36. Morgan DG, May PC, Finch CE. Dopamine and serotonin systems in human and rodent brain: Effects of age and neurodegenerative disease. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:334-345.
 - 37. Scarpace PJ, Abrass IB. Alpha and beta adrenergic receptor function in the brain during senescence. *Neurobiol aging* 1988; 9:53-58.
 - 38. Drachman DA, Nofsinger D, Sahakian BJ, Kurdziel S, Fleming P. Aging, memory, and the cholinergic system: A study of dichotic listening. *Neurobiol Aging* 1980; 1: 39-43.
 - 39. Goldman JE, Calingasan NY, Gibson GE. Aging and the brain. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:287-293.
 - 40. Rinne JO. Brain muscarinic and dopaminergic receptors in the aging human brain. *Brain Res* 1987; 44:162-168.
 - 41. Decker MW. The effect of aging hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res Rev* 1987; 12:423-438.
 - 42. Segovia G, Porrás A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. *Mech Ageing Develop* 2001; 122:1-29.
 - 43. Segovia G, Del Arco A, Mora F. Effects of aging on the interaction between glutamate, dopamine and GABA in striatum and nucleus accumbens of the awake rat. *J Neurochem* 1999; 73: 2063-2072.
 - 44. Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman EA, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increase in human brain. *Ann Neurol* 1993; 34:609-616.
 - 45. Choi JW, Yu BP. Brain synaptic aging: free radicals and membrane fluidity. *Free Rad Biol Med* 1995; 18:133-139.
 - 46. Gil P, Mora J, Pastor ME, Santos J, Villar A. Radicales libres, envejecimiento y demencia senil tipo Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1994; 29:337-342.
 - 47. Bermejo P, Gómez P, Santos J, Pastor E, Gil P, Martín S. Determination of monaldehyde in Alzheimer's disease: a comparative study of high-performance liquid chromatography and thiobarbituric acid test. *Gerontology* 1997; 43: 218-222.
 - 48. Giuffrida AM, Lajtha A. Macromolecular turnover in brain during aging. *Gerontol* 1987; 33:136-148.

- 49. Gilmore R. Evoked potentials in the elderly. *J Clin Neurophys* 1995; 12: 132-138.
- 50. Silvestrone JM. Neurologic changes with age. En: Bougie JB, Morgenthal AP (eds) *The aging body*. MacGraw Hill. New York. 2001; págs.17-34.
- 51. Perrin PP; Jeandel C, Perrin CA, Bene MC. Influence of visual control, conduction and central integration on static and dynamic balance in healthy older adults. *Gerontology* 1997; 43:223-231.
- 52. Ford GA. Ageing and the startle reflex (editorial). *Age & Ageing* 1999; 28: 337-338.
- 53. Pressman MR, Fry JM. What is normal sleep in the elderly? *Clin Geriatr Med* 1988; 4: 71-81.
- 54. Bliwise DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 1993; 16: 40-81.
- 55. Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1979; 206: 1087-1089.
- 56. Macht ML, Buschke H. Age difference in cognitive effort in recall. *J Gerontol* 1983; 38: 695-700.
- 57. Ciocin JD, Potter JF. Age-related changes in human memory. Normal and abnormal. *Geriatrics* 1988; 43(10): 125-128.
- 58. Marshall J. Clinical approach to the aged brain. *Gerontol* 1987; 33: 125-128.