

ENVEJECIMIENTO Y DAÑO COGNITIVO

6

Dra. Elvia. E. Patricia Herrera Gutiérrez
Facultad de Medicina-UJED

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso multifactorial inevitable y extremadamente complejo, se caracteriza por la degeneración progresiva de los sistemas, órganos y tejidos. Está determinado en gran medida por la genética e influenciado por una amplia gama de factores ambientales, como la dieta, el ejercicio, la exposición a microorganismos, contaminantes y radiación ionizante. Esto explica por qué dos personas de la misma edad pueden diferir notablemente en términos de apariencia física y estado fisiológico. El género también desempeña un papel y, en la mayoría de los países desarrollados, las mujeres suelen sobrevivir a los hombres de 7-10 años. El envejecimiento puede ser considerado un proceso que inicia en el nacimiento, aunque también se puede entender su comienzo una vez culminado el proceso de óptima funcionalidad, secundado por el deterioro de la misma y su involución. En esta última acepción no se conoce ni podría generalizarse el momento a partir del cual dicha involución se inicia, y por ello es difícil determinar cuándo una persona se puede considerar vieja. Es muy común utilizar la edad cronológica para determinar si una persona es vieja o no; sin embargo, el envejecimiento humano es un proceso permanente en el que coexisten el hecho de declinar de las capacidades naturales aparecidas desde el nacimiento con el afianzamiento de adquisiciones, fruto de la experiencia personal. Es un proceso selectivo y diferencial desde el punto de vista psicológico y social, con una evolución individualizada y no generalizada. Por tanto, la edad únicamente constituye un referente, no una causa, así, no es generalizable el grado de involución de las personas asociado a una edad determinada (Garcés de los Fayos, 2002).

En general, se acepta que el proceso de envejecimiento fisiológicamente se ubica en tres grupos de cambios ocurridos con la edad avanzada. El primer grupo abarca modificaciones en los mecanismos homeostáticos celulares, por ejemplo, temperatura corporal, sangre y volumen de líquido extracelular; el segundo grupo está relacionado con una disminución de la masa orgánica; el tercer grupo, posiblemente el más importante en términos de su impacto, implica una disminución y pérdida de la reserva funcional de los

sistemas del cuerpo; la pérdida de estas reservas funcionales puede afectar la capacidad de un individuo para hacer frente a desafíos externos como cirugía o trauma. Mantener la función fisiológica (salud) en una población que envejece es de primordial importancia, no sólo para el bienestar del individuo, sino también desde una perspectiva social, pues ayuda a reducir la carga sobre los servicios y sistemas médicos. También se ha establecido que los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento normal se reflejan durante los períodos de inmovilidad, como el reposo prolongado en cama del hospital o después de una extremidad fracturada o una caída (Nigam, 2012).

Ampliando lo antes descrito, a nivel celular, casi todos los procesos pueden contribuir al deterioro fisiológico y a la acumulación progresiva de daños que, eventualmente, resultan en envejecimiento y muerte. En efecto, la inestabilidad del genoma, las mutaciones del ADN, los errores en la transcripción del ARN y la traducción de las proteínas, entre otros factores, pueden contribuir a la disfunción de los organelos y las células con el envejecimiento. De esta manera, se ha demostrado que varios genes cambian su presión con el envejecimiento. Aunque la regulación transcripcional desempeña un papel importante en el control de la expresión génica, múltiples factores (más allá de los factores de transcripción), incluidas las modificaciones epigenéticas y la tasa de degradación del ARNm, contribuyen a determinar la concentración de proteínas en la célula. Los procesos adicionales, como el empalme alternativo de pre-ARNm y las modificaciones postraduccionales (PTM), añaden más complejidad al proteoma del organismo. Los cambios en la expresión de proteínas y su actividad pueden alterar el estado metabólico de la célula. Por ende, una disminución gradual de todas las funciones citadas anteriormente puede contribuir al proceso de envejecimiento. La comprensión de los mecanismos del envejecimiento no es posible sin tener en cuenta todos los componentes del sistema biológico, las interacciones entre los componentes individuales y la jerarquía del sistema.

Los recientes avances en el desarrollo de secuenciación de alto rendimiento y diferentes tecnologías “ómicas” permiten un análisis cuantitativo de moléculas biológicas en múltiples niveles y cómo cambian con el envejecimiento, con alta especificidad y sensibilidad. A pesar de este progreso, la integración de datos de alto rendimiento sigue siendo un problema desafiante. Sin embargo, estos estudios revelaron cambios profundos en el transcriptoma que reflejan procesos degenerativos asociados a la edad, pero también podrían ser el resultado de la respuesta transcripcional o la adaptación al envejecimiento. Asimismo, el envejecimiento se acompaña de una mayor variación interindividual en la expresión génica que se atribuye a la variación estocástica o al ruido transcripcional. Además de los cambios en la expresión génica, el envejecimiento se caracteriza por la disminución sistémica de la fidelidad de la maquinaria transcripcional, lo que lleva a errores de transcripción y pérdida de la homeostasis de las proteínas. Debido a la imperfección inherente de los sistemas biológicos, se cometen inevitablemente numerosos errores de transcripción durante la síntesis y el procesamiento del ARNm. Los avances en los métodos “ómicos” han permitido estudios detallados de los cambios fisiológicos que

ocurren con el envejecimiento en diferentes especies, así como en diferentes tejidos y órganos (Lorusso, 2017).

Por lo antes expuesto, los adultos mayores experimentan una serie de cambios asociados al envejecimiento, los cuales determinan que su fisiología sea muy distinta a la de los sujetos en edad media de la vida. Esto debiera implicar ajustes específicos en su cuidado y supervisión de salud. El estudio de los cambios asociados con la edad es difícil de realizar por la alta frecuencia de comorbilidades y la gran variabilidad en cada individuo. No obstante, dada la gran importancia biomédica que implica el envejecimiento de la población en términos sociales y de gasto en salud, es fundamental impulsar la investigación para avanzar en la comprensión de los cambios asociados al envejecimiento, con miras a disponer de mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas para la población de adultos mayores (Salech, 2012).

ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El envejecimiento del cerebro se produce por diversos cambios morfológicos, bioquímicos, metabólicos y circulatorios que se traducen en cambios funcionales, de cuyo alcance depende el desarrollo o no del deterioro cognitivo. La plasticidad y la redundancia de los distintos circuitos neuronales del cerebro hacen que, aun habiendo deterioro de este órgano a distintos niveles con el envejecimiento, esto no se traduzca en pérdida de las capacidades funcionales del cerebro. Sin embargo, cuando el daño supera los límites compensatorios, aparece el deterioro cognitivo asociado a la edad, que aumenta el riesgo de desarrollar diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. La herencia genética, junto con el estilo de vida, la alimentación, los factores ambientales, etc., pueden precipitar la aparición de estas enfermedades que cursan con deterioro cognitivo (Borrás Blasco y Viña Ribes, 2016).

En efecto, el cerebro es particularmente sensible a los efectos del envejecimiento, manifestados como cambios en su estructura y la función cognitiva (Anderton, 2002; Damoiseaux, 2017). Los cambios más comunes asociados con el envejecimiento son la atrofia cerebral (ejemplo, pérdida del volumen de materia gris y adelgazamiento cortical) (Fotinos et al, 2005; Storsve et al, 2014; Grajauskas et al, 2019), pérdida de volumen e integridad de la materia blanca y conectividad funcional anormal (Gunning-Dixon et al, 2009; Bennett y Madden, 2014; Fjell y Walhovd, 2010; Damoiseaux, 2017). Cuando son graves, estos cambios pueden ser considerados como signo de envejecimiento acelerado o de un proceso de enfermedad subyacente (Anderton, 2002). Las tecnologías de neuroimágenes, como la resonancia magnética, han hecho posible monitorear estos cambios *in vivo* (Wrigglesworth et al, 2021).

Respecto a los cambios antes descritos, es muy conocido que el volumen del cerebro y su peso disminuyen con la edad a un ritmo aproximado de 5% por década, después de los 40 años; además, la tasa de disminución puede aumentar de forma aguda después de los 70 años de edad (Peters, 2006). También se sabe que la pérdida de volumen se acompaña de una expansión del volumen ventricular y otros espacios del líquido cefalorraquídeo (Anderton, 2002).

En la materia gris, la atrofia cerebral ocurre mediante alteraciones relacionadas con un decremento en la complejidad de la arborización de las dendritas (Blinkouskaya y Weickenmeier, 2021). El acortamiento de las dendritas y la disminución de las espinas desencadenan una reducción progresiva de la densidad y de la transmisión sináptica, con importantes consecuencias en el deterioro cognitivo (Dickstein et al, 2007). Por el contrario, en la materia blanca, las características comunes de los cambios tisulares son: pérdida parcial de mielina, axones, células oligodendrogiales y gliosis astrocítica reactiva leve relacionada con lesiones de esta materia (Schmidt et al, 2011). Aunque los estudios de neuroimagen muestran una gran variabilidad de estos cambios y se han identificado ancianos sanos sin cambios macroscópicos significativos. Respecto al número de neuronas, en la mayoría de las regiones cerebrales permanece estable a lo largo de la vida. La neuroplasticidad (posibilidad de incrementar el árbol dendrítico, las espinas y los contactos sinápticos) no se pierde con el envejecimiento. Hace más de 30 años se identificó que la preservación del fenómeno de neuroplasticidad continuaba presente en la corteza del hipocampo de octogenarios y, sin embargo, desaparecía en ancianos con deterioro cognitivo (Salech et al, 2012; Fernández Viadero et al, 2017; Lee y Kim, 2022).

Una característica importante de la organización funcional del cerebro es la presencia de un conjunto de ejes de redes neuronales interconectadas y altamente funcionales, como la ínsula, la corteza cingulada anterior y posterior, la corteza frontal superior y la corteza prefrontal medial. Estos ejes son también la estructura de la base neurocognitiva de redes funcionales, tales como la red de modo por defecto, la red ejecutiva central y la red de prominencia, indispensables para las funciones cognitivas superiores. Las interrupciones relacionadas con la edad que aparecen en la conectividad entre estas zonas cerebrales producen efectos nocivos sobre la memoria episódica y las funciones ejecutivas en los adultos mayores, lo que subraya la importancia que esas redes de conectividad neural tienen en la comprensión del envejecimiento cerebral normal (Greengood y Parasuraman, 2010; Francheschini et al, 2020).

Durante la mayor parte de la vida adulta, la funcionalidad del cerebro es relativamente estable; sin embargo, después de cierta edad, que varía entre las personas, disminuyen las funciones cerebrales. En algunas personas, ciertas áreas del cerebro decrecen anualmente de tamaño hasta en un 1%, aunque no se produce pérdida de la funcionalidad. Por lo tanto, los cambios en la estructura cerebral relacionados con la edad no siempre ocasionan pérdida de la función del cerebro. No obstante, la disminución de la función cerebral producida por el envejecimiento puede ser el resultado de numerosos factores, como: cambios en los neurotransmisores, cambios en las células nerviosas, presencia de sustancias tóxicas que se acumulan en el cerebro con el tiempo y cambios heredados. Así, diferentes aspectos de la funcionalidad del cerebro pueden verse afectados en distintos momentos. Al respecto, la memoria a corto plazo y la capacidad de aprender cosas nuevas suelen verse afectadas de manera relativamente precoz; las habilidades verbales, incluido el vocabulario y el uso de las palabras, suelen empezar a declinar con el tiempo; el rendimiento intelectual, es decir, la capacidad de procesar información, con independencia de la rapidez con que se

haga, se mantiene siempre que no haya trastornos neurológicos o vasculares. Asimismo, el tiempo de reacción y el desempeño de tareas se hacen más lentos, dado que el cerebro procesa los impulsos nerviosos con mayor lentitud. Con todo, es difícil distinguir los efectos del envejecimiento natural sobre la funcionalidad cerebral de los efectos producidos por otros trastornos frecuentes en las personas mayores, como la depresión, el hipotiroidismo y los trastornos cerebrales degenerativos (Maiese, 2021).

En estudios neuropatológicos con poblaciones de ancianos sin diagnóstico de padecer enfermedad neurodegenerativa, aparecen depósitos proteicos anómalos relacionados con neurodegeneración. Estos acúmulos ocurren tanto en el compartimento intraneuronal o intraglial como extracelular (ovillos neurofibrilares, gránulos de lipofuscina, cuerpos de Marinesco y de Hirano, etc.). En efecto, a nivel molecular, a pesar de que la presencia de proteínas alteradas tau y beta-amiloide se emplea como biomarcador de enfermedad neurodegenerativa, los estudios *post mortem* muestran que estas proteínas anómalas son frecuentes en los cerebros de personas ancianas sin demencia. Se desconoce la causa de estas lesiones y si son realmente precursoras o iniciadoras de procesos de neurodegeneración y enfermedad o si simplemente son el resultado de un cerebro envejecido (Fernández Viadero et al, 2017).

CAMBIOS FUNCIONALES Y CONDUCTUALES EN EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento no necesariamente implica enfermedad, dependencia y falta de productividad, sin embargo, conforme se van añadiendo años a la vida, también se van incorporando en las personas diversas modificaciones, fruto del proceso natural de envejecimiento, que conllevan cambios en las estructuras internas y externas (Alonso y Moros, 2011). De esta manera, aparecen cambios: a) físicos y fisiológicos, b) psicológicos y cognitivos, c) psicomotores y d) socioafectivos y demográficos.

a) Cambios físicos y fisiológicos. Se produce un deterioro del sistema nervioso provocando lentitud de movimiento y pérdida de actos reflejos, aumenta la posibilidad de manifestar enfermedades que afectan los distintos sistemas del organismo, como son las cardiovasculares (infartos, AVC, arteriosclerosis, etc.), respiratorios (atrofia de mucosa que afecta a la nariz, faringe y laringe, disminuye la elasticidad pulmonar, aumentan las infecciones respiratorias graves como la neumonía, etc.), digestivos (disminución del sentido del gusto, del reflejo de tragar y de los movimientos automáticos que pasan a ser más lentos, etc.), músculo-esqueléticos (disminuye el tamaño y densidad de los huesos, las articulaciones reducen el rango de movimiento, a nivel muscular baja el tono y la capacidad elástica de las unidades músculo-tendinosas, etc.), el sistema inmunológico se debilita, se producen déficits sensoriales (de vista y oído) y del sistema urinario (los riñones reducen eficacia para eliminar los desechos y los medicamentos, así mismo, aumenta la posibilidad de incontinencia urinaria, etcétera).

b) Cambios psicológicos y cognitivos. La predisposición a la tristeza, la melancolía y a la depresión son también aspectos relacionados con la vejez, los cuales pueden deberse a aspectos físicos,

gracias a la pérdida de autonomía y/o a los aspectos sociales (jubilación, pérdida de seres queridos, miedo a la enfermedad y a la muerte, etc.) y, como consecuencia, se produce un mayor aislamiento social. Por otro lado, existen modificaciones en los procesos cognitivos, tales como la atención, la memoria, la percepción, la orientación, el tiempo de reacción (enlentecimiento de la actividad mental), aumentan los problemas de razonamiento y pueden llegar a producirse pérdidas de memoria y otras funciones cognitivas, debido a posibles patologías asociadas, como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, etcétera (Henríquez y Núñez, 2005).

En este contexto, se ha reportado que el envejecimiento psicológico de un individuo es la consecuencia de la acción del tiempo percibido por él sobre su personalidad. Por eso hay personas mayores a las que el hecho de envejecer las motiva a descubrir nuevos roles en la vida o les impulsa a buscar nuevos medios para conservar su rol habitual y no perder su razón de estar en el mundo social que conocen. Sin embargo, otros tienen una actitud totalmente negativa que puede ser adoptada por los estereotipos negativos que existen hacia el proceso de envejecimiento en la sociedad, mantenidos incluso por ellos mismos. Estos fenómenos pueden dañar las capacidades adaptativas de las personas (incidiendo en su calidad de vida), las cuales están determinadas por su pasado y por sus capacidades de comunicación y de respuesta. Cabe señalar que, si bien, no se puede incidir sobre el pasado, sí es posible hacerlo sobre la capacidad de comunicación y de respuesta (Salgado y Cantera, 2002).

c) Cambios psicomotores. En el ser humano, se produce una retrogénesis psicomotora, es decir, el proceso por el cual la organización psicomotora ha sido desarrollada desde el nacimiento hasta la adultez en algún momento sufrirá una degeneración o desorganización vertical descendente, desde la praxia fina y habilidades perceptivo-motrices (estructuración espacial y temporal, lateralización, somatognosia, ritmo, etc.), al equilibrio y la tonicidad. Pueden aparecer síntomas de desestructuración en el esquema corporal y dificultades de reconocimiento del propio cuerpo, problemas de equilibrio y orientación, provocando una disminución de la capacidad de desplazamiento e involución de las cualidades físicas, coordinación, flexibilidad, fuerza, velocidad y resistencia (Alonso y Moros, 2011).

d) Cambios socioafectivos y demográficos. Hace décadas, los adultos mayores gozaban de una posición relevante en la sociedad, debido a que constituían una valorada fuente de sabiduría, sin embargo, la industrialización alteró este proceso, pasando a ser sujetos “pasivos” para la sociedad. En la actualidad, el 8% de la población mundial tiene más de 65 años y se espera que en 20 años este porcentaje aumente al 20%; muchas de estas personas incluso serán mayores de 80 años; por ejemplo, en Italia se proyecta más de un millón de personas sobre la edad de 90 años para el año 2024, y en China, en el 2050, se proyectan 330 millones de personas mayores de 65 años y 100 millones mayores de 80 años (Deiner y Silverstein, 2011). El incremento en la población adulta mayor se ha considerado un fenómeno global e, incluso, se menciona el «envejecimiento de la población mayor», esto es, no sólo serán más

ancianos, sino que aumentará sustancialmente el número de adultos mayores con una edad más avanzada (Berrío, 2012).

Nos encontramos, así, ante un proceso de envejecimiento de la población mundial, con un aumento progresivo de la esperanza de vida que, junto con la reducción de las tasas de natalidad, está provocando una alteración de las pirámides poblacionales y, por tanto, una clara influencia social y económica. Este efecto es especialmente relevante en la sociedad española, ya que la esperanza de vida ronda los 80 años, ocupando los primeros puestos a nivel mundial. Situación que desafía la capacidad de ésta para regenerarse y hace necesario proponer un reto de futuro para conseguir mayor longevidad con más salud y aumento de la calidad de vida de la población, logrando reducir los costes sanitarios y sociales (Parapar et al, 2011).

ENVEJECIMIENTO Y FUNCIÓN COGNITIVA

Los humanos presentan alteraciones cognitivas al envejecer que, si bien no alcanzan a producir los problemas asociados a una demencia, dificultan el funcionamiento de muchas actividades. Existe la duda sobre si los procesos degenerativos asociados a la edad pudiesen ser los mismos que se observan en la patología neurodegenerativa, aunque ocurran en menor grado. Esta distinción no es fácil, pero evidencias obtenidas en estudios con animales sugieren que la alteración cognitiva en el envejecimiento se debe a cambios funcionales y bioquímicos a nivel de ciertos circuitos neuronales, sin que se produzca una muerte neuronal significativa, siendo la edad el factor de riesgo más importante para las enfermedades neurodegenerativas (Rommy, 2005). Los cambios en el desempeño cognitivo asociados al envejecimiento se correlacionan con cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso central (SNC) y son de gran relevancia biomédica, ya que, además de ser muy frecuentes, dependiendo de su magnitud, pueden ser determinantes importantes de discapacidad (Lee y Kim, 2022). El estudio de estos cambios no ha sido fácil, pues muchos de los estudios han incluido en sus series a pacientes con enfermedades neurodegenerativas o vasculares, lo que dificulta separar lo normal de lo patológico.

Con relación al envejecimiento, el cerebro humano disminuye progresivamente su masa a una tasa de aproximadamente un 5% de su peso por década, desde los 40 años de vida. Además, la tasa de disminución puede aumentar de manera aguda después de los 70 años de edad (Peters, 2006). Al respecto, un gran estudio transversal de 2,200 participantes de 34-97 años sugiere una pérdida del volumen lobar durante el envejecimiento. El volumen del lóbulo frontal disminuye alrededor de un 12% en toda la cohorte. Los lóbulos occipital y parietal no muestran cambios de volumen significativos relacionados con la edad (DeCarli et al, 2005). El contenido intracraneal se mantiene estable porque la disminución de masa cerebral se asocia a un aumento progresivo del volumen de líquido cefalorraquídeo (Anderton, 2002). En este contexto, las células del sistema nervioso central, al igual que otras células del organismo, presentan cambios en sus componentes relacionados con el envejecimiento, tales como aumento del estrés oxidativo y acumulación de daño en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La disfunción mitocondrial

parece desempeñar un rol muy importante en el envejecimiento cerebral, puesto que participa en la generación de especies reactivas del oxígeno, implicadas en el daño celular. En efecto, los niveles anormales de ROS y de iones de calcio inducen daño mitocondrial, afectando la función de estos organelos (Olmedillas et al, 2019; Lushchak, 2021). Específicamente, el daño mitocondrial altera el mantenimiento del ADN mitocondrial (mtDNA) y la producción de ATP, promoviendo la apoptosis (Ureshino et al, 2014). En esta línea, se sabe que la restricción calórica sin malnutrición, una intervención capaz de disminuir la producción mitocondrial de radicales libres, y el daño oxidativo en el tejido cerebral disminuyen la caída del rendimiento cognitivo asociado a la edad.

Durante los años cincuenta, se estableció el concepto erróneo de que el envejecimiento se asocia a una disminución importante y generalizada del número de neuronas corticales. Pero, datos más recientes, desarrollados con mejoras tecnológicas en el procesamiento e interpretación de imágenes, han establecido que la pérdida de neuronas asociada al envejecimiento es mínima y no generalizada (Morrison y Baxter, 2012). La pérdida neuronal se concentra en regiones bien delimitadas, como el área 8A de la corteza prefrontal dorsolateral, lo que se correlaciona con deterioro en la función ejecutiva. De manera similar, clásicamente se había descrito una disminución importante y generalizada de la longitud de las dendritas, de su arborización y del número de uniones sinápticas en múltiples nichos de la corteza cerebral. Sin embargo, actualmente se sabe que, en el envejecimiento normal, estos cambios no son generalizados, ocurren en regiones muy delimitadas y no todos apuntan hacia un deterioro de la morfología neuronal; de hecho, se ha demostrado que en algunas zonas del cerebro incluso hay un aumento de la arborización dendrítica en relación con la edad.

Respecto a la neurotransmisión, las vías dopaminérgicas del cerebro se relacionan con procesos cognitivos y comportamientos como la vigilia, la aversión, la memoria de trabajo (junto con la noradrenalina), la emoción y el estado de ánimo, la motivación, la función motora, el reforzamiento positivo, la recompensa, la excitación sexual y el periodo refractario (Schultz, 2007). Los cambios relacionados con la edad en el sistema dopaminérgico del cerebro incluyen disminución de: la síntesis de dopamina, la capacidad de unión a los receptores (afinidad) y los receptores. En efecto, con el envejecimiento normal, la tomografía por emisión de positrones del cerebro muestra que la síntesis de dopamina disminuye significativamente en el cuerpo estriado y la región paraestriada (Harada et al, 2002; Ota et al, 2006). Además, los receptores de dopamina D1, D2 y D3 también disminuyen. Se debe señalar que los niveles de dopamina bajan en un 10% por década, a partir de la edad adulta temprana y, de acuerdo con este cambio, reducen el rendimiento cognitivo y motor (Rieckmann et al, 2011). Este deterioro de la actividad dopaminérgica asociada a la edad ha hecho plantear que el cerebro estaría en un continuo preclínico de la enfermedad de Parkinson. Se han descrito también alteraciones en otras vías de neurotransmisión, como la colinérgica y la serotoninérgica, las que se han asociado a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer y trastornos del ánimo, entre otros. Existen igualmente cambios en la expresión de genes y proteínas relevantes para la transmisión sináptica, como, por ejemplo, canales de calcio y receptores GABA,

lo que pudiera alterar el balance entre la neurotransmisión inhibitoria y estimuladora a favor de esta última, respecto a la edad. Este desbalance contribuiría a la mayor actividad neuronal observada en la corteza prefrontal, lo que podría generar daño por excitotoxicidad (Pauwels et al, 2018; Olmedillas Del Moral et al, 2019; Ethiraj et al, 2021).

Actualmente, se sabe que en el cerebro adulto de los humanos existe neurogénesis, la que se mantiene activa durante toda la vida. Estas nuevas neuronas se originan en dos nichos específicos: la región subventricular y el hipocampo, y han demostrado capacidad para insertarse en los circuitos ya existentes, siendo importantes en procesos como el aprendizaje y la memoria. Respecto a la edad y algunas enfermedades neurodegenerativas, existen alteraciones de la neurogénesis y su rol fisiopatológico en estos procesos es materia de estudio actual (Isaev et al, 2019).

El ejercicio físico aeróbico ha mostrado mejorar el rendimiento cognitivo en humanos. El beneficio cognitivo asociado al ejercicio físico puede ser explicado por muchos mecanismos, tales como aumento de la perfusión cerebral con estímulo de la angiogénesis, incremento de la neurogénesis, entre otros. Estudios con imágenes funcionales cerebrales han revelado que los cerebros de sujetos añosos muestran una activación menos coordinada y menos localizada, especialmente en respuesta a estímulos de función ejecutiva, particularmente en la corteza prefrontal. La pérdida de localización es llamativa, puesto que sujetos añosos con pérdida de localización tienen mejores rendimientos cognitivos que sus pares de edad que mantienen la alta localización observada en sujetos jóvenes.

De manera similar a los cambios en el número de neuronas y dendritas, los cambios en la función cognitiva asociados a la edad no son uniformes, siendo la memoria y la atención las esferas cognitivas más afectadas. Se describe un entecimiento generalizado en el procesamiento de la información y una disminución en la capacidad de cambiar o alternar el foco de atención. Estas capacidades muestran gran variabilidad entre los sujetos y se ha planteado que su disfunción pudiera ser parte del deterioro de otras esferas cognitivas como la memoria. La capacidad de retener información sin manipulación por períodos cortos de tiempo (memoria de corto plazo), en general, sólo muestra un mínimo deterioro con la edad. Sin embargo, hay una gran percepción de su deterioro, pues la memoria de trabajo (un constructo entre memoria de corto plazo, atención y concentración) se encuentra afectada, siendo difícil diferenciar si su compromiso es primario o tiene relación con el deterioro de alguno de sus componentes. Este deterioro en la manipulación de la memoria a corto plazo pudiera tener su origen en el deterioro de la función ejecutiva asociada al envejecimiento, y se ha planteado que la causa pudiera ser un sustrato anatómico en los cambios degenerativos y funcionales que presenta la corteza prefrontal. Respecto a la memoria de largo plazo, la memoria semántica (asociada al conocimiento) tiende a mantenerse conservada durante el envejecimiento, mientras que la memoria episódica (memoria a largo plazo asociada a lo vivido y su contexto) está disminuida. Si bien, hay evidencia de que los cambios cognitivos recién descritos pudieran tener un sustrato en el deterioro de la percepción del medio, secundario a la disminución de la capacidad

visual y auditiva que acompaña a la edad, la relación de causalidad entre estos dominios aún es materia de estudio y discusión.

ENVEJECIMIENTO COGNITIVO

El envejecimiento cognitivo es una clara demostración empírica de que el mecanismo fundamental para procesar información decae con la edad. El trabajo de Park et al (2002), con una muestra de 301 sujetos de 20 a 90 años, apunta a que se produce un claro declive sistemático en el rendimiento a lo largo del ciclo vital en: a) velocidad de procesamiento, b) memoria operativa, c) tarea de recuerdo libre y d) conocimiento de vocabulario. No obstante, hay que destacar que la evaluación de la última prueba (vocabulario) no manifiesta descenso significativo en relación con la edad. Aunque un aspecto en la hipótesis de la ralentización (disminución de la velocidad de una actividad o proceso) es que cuanto más complicadas sean las operaciones mentales para llevar a cabo una tarea, más probable es que los procesos empleados por las personas mayores para su realización sean distintos de los realizados por los más jóvenes, debido a la menor velocidad vinculada a la edad. Por todo ello, Park sostiene que las principales diferencias en el rendimiento entre adultos jóvenes y adultos mayores se producirán cuando las tareas sean más complejas. También para Salthouse (1984), con la edad se da un descenso generalizado en la velocidad de procesamiento con la que se llevan a cabo las operaciones mentales. Así, las pruebas de pares de dígitos, cadenas de letras o símbolos se miden mediante el número de comparaciones correctamente realizadas en un periodo fijo de tiempo, que va desde uno a tres minutos.

El segundo rasgo que se manifiesta a la baja en el envejecimiento cognitivo es el de la memoria operativa, interpretada como la cantidad de recursos disponibles en un momento determinado para procesar información, lo cual implica almacenamiento, recuperación y transformación de la información (Baddeley et al, 1986). Se podría interpretar, también, como algo platónico al señalar que es la totalidad de la energía disponible para llevar a cabo operaciones mentales, a la vez que se procesa la información. Por lo tanto, en la memoria operativa se trabaja, simultáneamente, en dos planos, al tener, por ejemplo, que procesar y almacenar en el caso de sumas sencillas. Otro ejemplo podría ser el de las personas mayores a la hora de responder a cuestionarios de distinta manera, dependiendo si estos cuestionarios se presentan por escrito (entonces, se ven todas las alternativas) o, por el contrario, se presentan las preguntas telefónicamente, es decir, auditivamente. En este ejemplo, el apoyo ambiental va a marcar la diferencia, pues el cuestionario escrito tiene mucho apoyo ambiental y ninguno el cuestionario telefónico.

Cuando las ganancias están íntimamente unidas a las pérdidas, aparece un fenómeno, que se podría etiquetar de compensación; en el campo biológico, se puede asistir a situaciones que reflejan esta realidad. Así, Buckner y colaboradores (1996) encontraron evidencias directas de que un paciente de 72 años que había sufrido un infarto cerebral mantenía el lenguaje, debido a la activación de un área cerebral fuera de la corteza prefrontal izquierda. En otras palabras, había logrado activar otra vía diferente que servía para compensar la lesionada.

La estrategia de la sigla SOC (selección, optimización y compensación), utilizada por las personas mayores, refleja, de forma adecuada, la “filosofía” del apartado de ganancias en función de pérdidas. Con frecuencia, los adultos y los mayores despliegan este tipo de estrategia como forma de compensar las pérdidas sufridas, por ejemplo, en rapidez. Baltes y Baltes (1990) denominaron esta estrategia de afrontamiento de las pérdidas como “optimización selectiva con compensación”. En otras palabras, es la capacidad de muchas personas de edad avanzada para actuar como cuando eran jóvenes (Baltes, 1987; Baltes y Baltes, 1990). Esta competencia adaptativa se puede encontrar tanto en laboratorio de investigación como en escenarios laborales o de ocio.

Se dan ganancias sustituyendo habilidades. En este sentido, es interesante comprobar que la actividad global no necesariamente declina con la edad. El trabajo de Salthouse (1984) nos presenta el caso de las mecanógrafas profesionales mayores que permanecen en activo y a quienes compara con otras más jóvenes. El mantenimiento de la actividad de las mecanógrafas mayores puede lograrse mediante las ganancias de mecanismos sustitutivos, lo cual supone una forma importante de compensación. En este caso, los mecanismos sustitutivos de compensación serían aumentar la amplitud óculo-manual; es decir, lo que hacían era procesar anticipadamente una mayor porción de texto que sus compañeras más jóvenes.

Resulta más que probable que el pensamiento formal no se encuentra nada más en las personas que hayan recibido este tipo de educación y no está tan extendido, como Piaget supuso. El período de los 15 y 20 años de edad marcaría el comienzo de la especialización profesional y, por consiguiente, de la construcción de un programa de vida que correspondiera a las aptitudes de cada persona. Se ha encontrado que cuando el razonamiento formal no se relaciona con los problemas diarios, es posible que los adultos no lo utilicen. Las tareas formales piagetianas miden el razonamiento abstracto en el campo de la ciencia, la lógica y las matemáticas, áreas que no son parte de la experiencia diaria del adulto medio. Tan es así que se ha encontrado, aunque el pensamiento formal disminuía entre los ancianos no científicos, el hecho de que los científicos mayores eran mejores que los científicos jóvenes en este tipo de razonamiento. Un experto en la pragmática de la vida tendría un conocimiento general acerca de la naturaleza de los hechos, las emociones, la vulnerabilidad y las necesidades del individuo, así como el control de los objetivos evolutivos a lo largo de toda la vida (Heckhausen y Baltes, 1991).

El caso de la inteligencia formal o inteligencia académica (subteoría componencial en terminología de Sternberg) que tiene su momento álgido en la etapa de formación educativa, es decir, la etapa de la educación secundaria y universidad, es un tipo de inteligencia que sirve para ordenar el mundo físico de la lógica aristotélica y se enfrenta a situaciones bien definidas. Otro tanto sucede con la inteligencia práctica o, incluso, la inteligencia creativa que asume el protagonismo en un momento diferente del ciclo vital, situado entre los 20 a 50 años, aproximadamente.

Finalmente son las inteligencias de tipo postformal, la sabiduría entre ellas, las que van a tener una alta presencia en las personas mayores. En este momento de nuestra vida se valora más la capacidad de saber afrontar los problemas, los dilemas y los conflictos de la vida diaria. Todas estas situaciones suelen tener un tipo de

formato mal definido; es decir, el problema no es sólo académico (bien definido), sino que viene acompañado de un contexto y de ingredientes emocionales en permanente interacción con otros personajes en la escena del conflicto, problema o dilema. Enfrentarnos a estas situaciones con las inteligencias formales o académicas con las que nos dotamos en la etapa de la juventud no resulta operativo; en cambio, hacerlo con las inteligencias interpersonales, postformales y de sabiduría con las que nos dotamos, con más frecuencia en las etapas de la madurez, sí resulta eficaz (Bravo, 2006).

CONTRIBUCIONES DE LOS PRIMATES NO HUMANOS A LA INVESTIGACIÓN SOBRE EL ENVEJECIMIENTO

Se ha reportado que los humanos y los primates no humanos superiores exhiben una esperanza de vida promedio inusualmente más larga en comparación con los mamíferos de masa corporal similar. Los estudios comparativos entre una amplia gama de organismos que incluyen primates no humanos contribuyen en gran medida a nuestra comprensión sobre los mecanismos básicos del envejecimiento. Sobre la base de su relación genética y fisiológica con los seres humanos, los primates no humanos son especialmente importantes para comprender mejor los procesos de envejecimiento exclusivos de los primates, así como para probar estrategias de intervención para mejorar el envejecimiento saludable y para tratar enfermedades y discapacidades en las personas mayores. Los macacos Rhesus y *Cynomolgus* son los monos más utilizados en los estudios sobre el envejecimiento. Uno de los temas prioritarios de investigación sobre el envejecimiento en estos primates involucra cambios neurológicos asociados con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas. El efecto del envejecimiento en el SNC es un área de mucho interés en los seres humanos y, por lo tanto, contribuye al crecimiento de los estudios que examinan las similitudes con los primates no humanos. Al igual que en los seres humanos, hay evidencia de un aumento del estrés oxidativo en los macacos Rhesus envejecidos (Didier et al, 2016).

A medida que los primates no humanos envejecen, algunas poblaciones se ven más afectadas que otras, como los cambios en la densidad de la expresión de proteínas de unión al calcio en las neuronas. La reducción de la capacidad cognitiva en macacos envejecidos también se asoció con la ruptura de las vainas de mielina y la pérdida de axones. Además, se observó una organización reducida en la disposición neuronal en animales de mayor edad que se relacionó con la pérdida de volumen de sustancia blanca en áreas clave del cerebro, incluidos el lóbulo frontal y el cerebelo, posiblemente contribuyendo a una disminución del gradiente anterior a posterior en la integridad de la sustancia blanca y la pérdida de sinapsis y expresión de sinaptofisinas. El volumen cerebral total disminuye en todas las especies de primates durante el envejecimiento, pero ocurre proporcionalmente más tarde en los chimpancés que en los humanos. Los seres humanos de edad avanzada, sin embargo, tienen una mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas que causan demencia, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Una explicación es que la vida útil más larga en los humanos en comparación con los primates no humanos proporciona

tiempo para un mayor deterioro de la materia blanca antes de la muerte. Si bien todos los pacientes exhiben un grado de neurodegeneración progresiva relacionada con la edad, la drástica pérdida neuronal y el deterioro cognitivo clínicamente observado en la enfermedad de Alzheimer se consideran exclusivos de los humanos (Didier et al, 2016).

IMPACTO DE LAS PATOLOGÍAS SISTÉMICAS EN EL ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Numerosos cambios sistémicos que ocurren durante el envejecimiento potencialmente tienen impacto en el sistema nervioso. Algunos de ellos son la diabetes mellitus (la hiperglicemia se asocia a glicación de proteínas que alteran su función y a daño oxidativo), alteraciones endocrinas (cambios en el metabolismo celular, pérdida del efecto neurotrófico de varias hormonas), la hipertensión arterial (daño vascular y alteraciones de perfusión), etc. Aunque es muy difícil descartar completamente la participación de estas alteraciones en el envejecimiento del sistema nervioso, es importante analizar los cambios de este sistema en ausencia de entidades patológicas sistémicas que podrían explicarlos.

CAMBIOS NEUROPATOLÓGICOS DEGENERATIVOS EN EL ENVEJECIMIENTO NORMAL

El aumento de la expectativa de vida en los seres humanos ha revelado la aparición de déficits neurológicos y cambios degenerativos de lenta evolución con la edad. Estas alteraciones no corresponden a muerte neuronal, sino a cambios degenerativos de tipo funcional. Así, se observan modificaciones asociadas al envejecimiento que inciden en la regulación del calcio, el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, las que, a su vez, modifican la reactividad de la glía y la función neuronal. Los límites entre envejecimiento normal y patológico no están claramente diferenciados y parecen estar influenciados por innumerables factores biológicos, involucrando factores genéticos, pero también ambientales, como la dieta, drogas, historial de enfermedades o estado emocional de la persona (Rommy, 2005).

En este contexto, características anatomopatológicas como las observadas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), particularmente los ovillos neurofibrilares, pueden encontrarse, aunque en menor grado, en el cerebro de ancianos sin déficit cognitivo. En cambio, la observación de placas amiloideas en regiones de la neocorteza es mucho menos frecuente y, en general, aunque su prevalencia aumenta en individuos muy añosos, su densidad se mantiene baja. Por supuesto, persiste la duda si se trata de individuos que se encontraban en estadios muy tempranos de un proceso neurodegenerativo en evolución, lo cual no sorprende si consideramos que el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la EA.

Reactividad de la glía en el sistema nervioso de individuos seniles

El envejecimiento normal se acompaña del aumento de astrocitos y microglías activadas, así como de cambios neuronales. Se observa un aumento de los astrocitos que expresan GFAP (proteína fibrilar ácida glial, un marcador de activación) y S100B (proteína glial específica expresada principalmente por astrocitos), uno de los biomarcadores proteicos más estudiados de daño cerebral en la lesión cerebral traumática. El aumento de S100B podría indicar una respuesta de protección, dado que promueve la supervivencia neuronal y el crecimiento de neuritas. La presencia de microglía también se incrementa durante el envejecimiento, en especial microglías activadas, las que sobreexpresan interleucina y tienen características de células fagocíticas. Este incremento en la activación microglial se observa incluso en ausencia de otros cambios asociados al envejecimiento, sugiriendo que éstos serían primarios y no reactivos a otras alteraciones. Los cambios en el estado de activación de la glía son especialmente relevantes, dado que las glías son los principales efectores y moduladores de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso. En ese sentido, los cambios en la reactividad glial podrían ser, en última instancia, los responsables de la potenciación en la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo que se observa en el sistema nervioso de individuos seniles.

La inflamación y su regulación por citocinas han sido asociadas a diversos aspectos del envejecimiento del sistema nervioso. Se ha documentado ampliamente el impacto de los mecanismos de inflamación en enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Sin embargo, no se puede confirmar que la inflamación efectivamente tenga un papel específico en el envejecimiento. Para entender su participación, tanto en el envejecimiento normal como en el patológico, se debe considerar que las reacciones inflamatorias no son necesariamente equivalentes; la microglía, responsable de la respuesta inmune innata en el sistema nervioso, puede ser estimulada a producir cantidades importantes de óxido nítrico (un mediador clásico de inflamación de vida media corta) sin hacerse citotóxica o viceversa.

Se plantea que, durante el envejecimiento, se establecería un mecanismo de retroalimentación positivo, de manera que las células previamente enfrentadas a un estímulo responderían de manera más robusta a un nuevo estímulo, potenciándose su efecto. Este aumento progresivo de la posibilidad de respuesta microglial incrementa la probabilidad de que se genere una respuesta inflamatoria. De hecho, con la edad, la microglía tiende a producir más citocinas después de una lesión. La inyección de lipopolisacáridos (LPS, una endotoxina bacteriana) produce una elevación más dramática de interleucina y factor de necrosis tumoral (TNF) en animales de mayor edad. La evidencia de cambios inflamatorios asociados a la edad es variable dependiendo si se evalúan los niveles de citocinas sistémicas (plasma) o en el sistema nervioso mismo.

Estrés oxidativo y envejecimiento

Como ya fue descrito en los Capítulos 3 y 4, el metabolismo energético intrínseco a la manutención del organismo y factores ambien-

tales (polución, tabaquismo) determinan la generación continua de radicales de oxígeno; estos radicales producen daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN, y las moléculas dañadas se acumulan durante el envejecimiento. El deterioro secundario al envejecimiento se observa más claramente en células postmitóticas, las cuales, al ser dañadas, no pueden ser reemplazadas por células nuevas, como es el caso de la neurona. Si bien no se ha podido demostrar con certeza cuál es el papel de este daño en la senescencia, el estrés oxidativo sería uno de los mecanismos posiblemente involucrados en las enfermedades neurodegenerativas (Shankar, 2010).

El sistema nervioso es especialmente susceptible a sufrir daño oxidativo debido a varios factores, entre los que se destacan su alto consumo de oxígeno, su dependencia en el metabolismo aeróbico de carbohidratos y su compleja composición de lípidos de membrana. Los radicales libres son generados en muchos sitios celulares, pero la cadena respiratoria mitocondrial es una de sus fuentes principales. Al respecto, los animales tendrían mecanismos reguladores activos durante el desarrollo que monitorizarían la actividad mitocondrial y, en respuesta, establecerían las tasas de respiración, comportamiento y envejecimiento que persisten durante la vida adulta. Aunque muchos de estos estudios han sido realizados en animales, los resultados son relevantes, pues nos sugieren que al menos algunas de las intervenciones dirigidas a disminuir los efectos del envejecimiento tendrán que plantearse en etapas tempranas y no durante la vida adulta del individuo.

Basada en los estudios que asocian el aumento del estrés oxidativo con el envejecimiento, se ha desarrollado una línea de investigación que propone una relación entre la disminución de la ingesta calórica y un incremento de la resistencia del sistema nervioso a sufrir las alteraciones neurodegenerativas del envejecimiento. El efecto neuroprotector dependería de la disminución en la generación de radicales de oxígeno y de un incremento en la producción de factores neurotróficos y proteínas chaperonas.

Regulación del calcio y expresión génica en el envejecimiento

Trabajos desarrollados en las últimas dos décadas sugieren que cambios discretos en la regulación del calcio podrían modular gradualmente el envejecimiento cerebral normal y, al mismo tiempo, aumentar su vulnerabilidad a enfermedades neurodegenerativas, como la EA en forma temprana, alterándose múltiples vías de señalización y afectando en forma adversa la fisiología celular y diversas funciones moleculares. Al respecto, en el cerebro de individuos envejecidos, se ha observado un aumento de la post-despolarización dependiente de calcio, aparentemente secundaria al aumento de canales de calcio voltaje-dependiente tipo-L, lo que se asocia en forma consistente a la alteración de la función neuronal y de los procesos cognitivos. Además, la célula aumenta las concentraciones de calcio en respuesta a un estímulo dado. El retículo endoplásmico parece desempeñar un papel importante en la regulación del calcio; de hecho, su capacidad de secuestrar calcio libre en las neuronas disminuye con la edad.

Otro organelo subcelular importante para la regulación del calcio es la mitocondria. Como resultado de las alteraciones en la homeostasis del calcio y, particularmente, durante períodos de actividad

neuronal intensa, el calcio se mantiene, ya sea más elevado o por más tiempo, pudiendo activar de manera excesiva una variedad de respuestas, como: la excitabilidad de membrana, reorganización del citoesqueleto y extensión de procesos neurales, plasticidad sináptica, adhesión celular, inflamación, regulación del ciclo celular, crecimiento y muerte celular. En los últimos años, se ha visto que estas respuestas son mediadas, al menos parcialmente, a través de la regulación de la expresión génica por la cascada de señalización del calcio.

Función sináptica y envejecimiento

En animales añosos, se ha observado la existencia de cambios funcionales y bioquímicos en circuitos neuronales, los que se asocian a cambios en la función sináptica; por ejemplo, una disminución de la activación sináptica en rebanadas de hipocampo y en la corteza prefrontal. En humanos, también se plantea una pérdida de sinapsis durante el envejecimiento, en ausencia de patología degenerativa, aunque siempre es difícil diferenciar la alteración leve estable del envejecimiento de los estadios tempranos pero progresivos de una patología neurodegenerativa. Los circuitos neuronales involucrados con las actividades cognitivas (corteza entorrinal e hipocampo) tienen poca redundancia; por ende, es pensable que los mismos circuitos hipocampales y neocorticales comprometidos en la EA sean los vulnerables al compromiso sináptico que determina las alteraciones cognitivas asociadas a la edad.

Estudios en rata y mono muestran que las funciones de memoria asociadas al lóbulo temporal medio declinan con la edad, pero no se manifiestan en todos los individuos; su reducción refleja la disminución de las densidades sinápticas. Estas alteraciones sinápticas se asocian, entre otros cambios, a la baja expresión de receptores de glutamato del tipo AMPA y NMDA (canales iónicos activados por ligando que regulan los iones sodio y potasio) y se relacionan fundamentalmente con dos procesos cognitivos: el aprendizaje y la memoria. Estos cambios sinápticos y dendríticos también son acompañados de la degeneración de axones mielínicos en las capas profundas de la corteza y en la sustancia blanca, lo que parece asociarse a déficit en pruebas visuales y de reconocimiento espacial en animales añosos. Los cambios ultraestructurales mielínicos indican que los déficits cognitivos asociados a la edad no se deben a la pérdida de neuronas, sino que podrían evolucionar a partir de la disrupción de la conectividad cortical.

Aunado a los defectos corticales, la edad también afecta los sistemas colinérgicos y monoaminérgicos que se proyectan desde la región frontal basal y mesencéfalo. Un dato importante es que los déficits en estos sistemas asociados a la edad parecen responder favorablemente a la administración de hormonas y neurotrofinas. Los circuitos hipocampales, los mismos que son dañados en la EA, son vulnerables a alteraciones sinápticas en el envejecimiento, por lo que es probable que haya déficit de memoria. Los cambios se observan en ausencia de pérdida neuronal en la corteza entorrinal, sugiriendo la existencia de alteraciones dendríticas manifestadas fundamentalmente como cambios funcionales de las sinapsis sin mayores cambios morfológicos. Así, el sustrato para el déficit funcional hipocampal sería fundamentalmente la alteración del perfil molecular de las sinapsis, en contraste con la pérdida de sinapsis; de

tal modo que las alteraciones sinápticas relacionadas a la edad pueden manifestarse estructuralmente (disminución de sinapsis) o a través de cambios sinápticos moleculares, pero sin muerte neuronal.

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Sin duda, a nivel mundial, el envejecimiento de la población representa uno de los cambios demográficos más acelerados y demandantes de acciones concretas en políticas públicas de salud que garanticen las condiciones óptimas para propiciar un envejecimiento saludable que conlleve el mejoramiento de la calidad de vida de esta población. Cuando se hace referencia al envejecimiento saludable, se deben considerar todos los aspectos que constituyen e influyen en este proceso, tanto aquéllos de índole biológica, física y emocional, como los relacionados con roles sociales (OMS, 2015).

El envejecimiento saludable busca fomentar y mantener las capacidades funcionales de la persona adulta mayor (PAM) que permitan el bienestar en la vejez (OPS y OMS, 2018). Desde esta perspectiva, la educación para la salud como herramienta de promoción de la salud contribuye a trabajar sobre este tema, debido a que toma en cuenta todas aquellas percepciones de las personas con respecto al proceso de envejecimiento para, conjuntamente, construir el conocimiento a partir de las experiencias, con lo cual se permite potenciar los factores protectores y minimizar los factores de riesgo en la población (Winslow, 1997).

En consonancia con lo anterior, una investigación realizada con un grupo de personas adultas mayores de la Clínica Integrada de Tibás en 2018 (Jiménez et al, 2020) aborda el fenómeno del envejecimiento y el posible deterioro cognitivo desde una perspectiva integral, que trasciende el modelo de atención tradicional e incorpora herramientas integrales individuales y colectivas, las cuales buscan el mantenimiento de la autonomía y la independencia en este grupo de personas. Esta investigación tuvo como objetivo fortalecer las capacidades cognitivas orientadas a un envejecimiento saludable, desde el enfoque de promoción de la salud y basado en los fundamentos de la Organización Mundial de la Salud. Al respecto, la OMS (2019, p. 1) define el envejecimiento saludable como: “el proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez”. Aunado a esto, el Informe Mundial sobre Envejecimiento y la Salud de la OMS (2015) contextualiza el envejecimiento saludable como ese proceso de fomentar y mantener las capacidades funcionales para propiciar el bienestar en las personas adultas mayores. Asimismo, esta organización enfatiza cuatro esferas de acción prioritarias: 1) la adaptación de los sistemas de salud para la atención de esta población, 2) la creación de sistemas de cuidados a largo plazo, 3) el establecimiento de entornos amigables y 4) la mejora de la medición, monitoreo y comprensión.

Para lograr este tipo de envejecimiento, en las últimas décadas se ha considerado el tema de la estimulación cognitiva. Al respecto, Calero y Navarro (2006) evidenciaron en su estudio el efecto positivo que tiene en las personas adultas mayores el entrenamiento en el mantenimiento cognitivo, entendiendo este entrenamiento como la ejecución de ejercicios diseñados para estimular las

funciones cognitivas. El programa de trabajo se basó en el desarrollo de sesiones enfocadas en dominios como la atención, la orientación espacial y temporal, y la fluidez verbal. Bajo esta misma línea, Carballo-García y colaboradores (2013) detallaron los efectos de la terapia no farmacológica en el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo en dos grupos de estudio. Para esta investigación, se desarrolló un programa con ejercicios de estimulación cognitiva en función de las capacidades de cada grupo, dinámicas grupales para potenciar las habilidades sociales y mejorar la relación entre los participantes y, por último, sesiones de arteterapia. Los resultados obtenidos de este programa evidenciaron el fortalecimiento en aspectos cognitivos y emocionales. Los estudios anteriores y los de Martínez (2002), Sardinero (2010), Mata (2015), entre otros, señalaron la importancia de la estimulación cognitiva y los beneficios de ésta en las personas adultas mayores.

La estimulación cognitiva hace referencia a las actividades que se direccionan en fortalecer el rendimiento cognitivo general de las personas o alguno de sus procesos o componentes, como memoria, lenguaje, orientación, entre otros (Rodríguez Riaño y Basto Moreno, 2012). El envejecimiento de las personas va deteriorando sus capacidades cognitivas, lo que genera una condición de vulnerabilidad frente a múltiples patologías adquiridas o degenerativas (Rodríguez Riaño y Basto Moreno, 2012). Por lo tanto, la estimulación cognitiva se debe abordar desde el fortalecimiento de capacidades cognitivas que permitan una mayor adaptabilidad de las personas adultas mayores a su entorno; estas capacidades son aquellas “destrezas y procesos de la mente necesarios para realizar una tarea, además son las trabajadoras de la mente y facilitadoras del conocimiento al ser las responsables de adquirirlo y recuperarlo para utilizarlo posteriormente” (Reed, 2007, citado por Ramos, 2010).

Las capacidades cognitivas incluyen la memoria, el lenguaje, la atención-concentración, la función ejecutiva, la orientación y la capacidad visoespacial. La memoria, según Acosta et al (2012), se entiende como “la capacidad del sistema nervioso central para procesar, codificar, almacenar y poder evocar información en un tiempo ulterior”. Como otra capacidad cognitiva, el lenguaje es un tipo de comunicación que el individuo realiza de forma espontánea en diferentes situaciones de la cotidianidad, lo cual permite el reconocimiento de objetos, personas, contextos o situaciones (Jara, 2007). Además, la atención-concentración es la capacidad para prestar atención ante diversas situaciones; permite al individuo elaborar respuestas pensadas y apropiadas, según la circunstancia en la que se encuentre (Jara, 2007). Otra de las capacidades a tratar es la referente a la función ejecutiva que, según Calderón y colaboradores (2012), es un conjunto de procesos encargados de la generación, monitorización y control de la acción y el pensamiento. Aunado a ello, dichos procesos incluyen aspectos asociados a la planificación y ejecución de comportamientos complejos, procesos de memoria de trabajo y control inhibitorio. También se incluye la orientación como capacidad cognitiva, puesto que, como explica García Sevilla (2009), ésta permite tener presentes y saber utilizar los datos básicos de la realidad en la que se vive. Finalmente, se contempla la capacidad visoespacial que, según Merchán y Henao (2011), “consiste en una serie de habilidades utilizadas para entender con-

ceptos direccionales que organizan el espacio visual externo, las cuales llevan a comprender la diferencia entre arriba y abajo, atrás y adelante y derecho e izquierdo”. La estimulación de estas funciones cognitivas es parte del desarrollo de prácticas saludables y habilidades requeridas durante el envejecimiento activo.

Existe una amplia serie de habilidades para la vida, sin embargo, para efectos de este trabajo, sólo se consideraron el autoconocimiento, la comunicación asertiva, las relaciones interpersonales, la toma de decisiones, la solución de problemas y conflictos, el manejo de emociones y sentimientos, entre otras. Esto se encuentra estrechamente relacionado con las prácticas saludables, puesto que “permiten fomentar las habilidades y los conocimientos de las personas y poner en práctica iniciativas ambientales más amplias” (OMS, 2015). Además, la potenciación de estas prácticas conlleva el control de los factores de riesgo, así como el desarrollo y mejoramiento de los componentes protectores y el autocuidado. Con base en la práctica del autocuidado, se plantea una serie de recomendaciones en ciertas áreas que contribuyen o en las que se debe de trabajar para este autocuidado, como, por ejemplo, mejorar el rendimiento intelectual, estado psicoafectivo, actividades sociales, alimentación saludable, hábitos y capacidad saludables, ejercicio, dormir de forma saludable y prevención de caídas (Ministerio de Salud de Argentina, s.f.). Asimismo, se han identificado causantes de protección, como la alimentación saludable, la actividad física, la necesidad de valerse por sí mismos y de buscar cómo adquirir conocimientos y herramientas para el autocuidado. De igual forma, la población plantea una variedad de factores que pueden afectar su salud (factores de riesgo), tales como: sedentarismo y tener una mala alimentación.

Finalmente, desde el enfoque de promoción de la salud, se ha desarrollado un proceso educativo para propiciar el reforzamiento de las capacidades cognitivas y la adopción de prácticas saludables en el envejecimiento. Este proceso se caracteriza por implementar estrategias de este enfoque, como la participación social, mercadotecnia social en salud y educación para la salud. Así, para promover la adopción y el mantenimiento de prácticas saludables, se ha trabajado también sobre ciertas habilidades para la vida, como: autoconocimiento, comunicación asertiva, relaciones interpersonales, pensamiento crítico y manejo de emociones y sentimientos. Esto debido a que el proceso educativo busca propiciar el desarrollo personal y social del aprendizaje (Arias y Gutiérrez, 2020).

ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Se ha reportado que el envejecimiento no es una enfermedad, sin embargo, genera o comparte causas comunes con enfermedades relacionadas con la edad, como lo indican el incremento de enfermedades crónico-degenerativas y la mortalidad en esta etapa de la vida. También se ha descrito que el envejecimiento es un proceso fisiopatológico gradual e irreversible que se presenta con la disminución de las funciones celulares y tisulares, así como con el incremento significativo del riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como las cardiovasculares, pulmonares, metabólicas,

del músculo esquelético y del sistema inmune (Krisiko y Radman, 2019; Guo et al, 2022).

Envejecimiento y alteraciones del sistema inmune

A medida que los seres humanos envejecen, la aparición de muchas enfermedades asociadas con este proceso se hace más evidente. La incidencia de infecciones, cánceres, enfermedades inflamatorias crónicas (como la aterosclerosis) y las enfermedades neurodegenerativas aumenta con la edad (Wick et al, 2000; Guo et al, 2022). Aunque aún no sabemos cuál es la causa exacta del envejecimiento, los cambios del sistema inmune desempeñan un papel importante tanto en el proceso de envejecimiento como en el aumento de enfermedades relacionadas con la edad (Meyer et al, 2005). El sistema inmunológico es un sistema interactivo complejo compuesto por muchos elementos diferentes que no están todos alterados de la misma manera y no contribuyen por igual al envejecimiento. Tal vez se debería conceptualizar la inmunosenescencia como la desregulación de un sistema en constante adaptación homeostática, cuyas funciones no están completamente definidas y, mucho menos, las vías que las unen (Pawelec, 2003). Además, a nivel de todo el organismo, muchos estudios han documentado cambios en la función endocrina y neural, cardiovascular y muscular, así como en la regulación del metabolismo de la glucosa (Kyriazis, 2005). Tales cambios fisiológicos también afectan al sistema inmunológico, aunque muy pocas investigaciones abordan estos problemas, especialmente en humanos.

Sin embargo, las consecuencias clínicas de la disminución de la respuesta inmune con el envejecimiento parecen bastante claras. Éstas son principalmente el aumento de la incidencia y la gravedad de las infecciones, los trastornos autoinmunes y, posiblemente, también los cánceres (Meyer et al, 2005). El sello distintivo de la inmunosenescencia es la gran disminución de la función de las células T con el envejecimiento (Vasto et al, 2006). También hay cambios en otras áreas del sistema inmune, pero son mucho menos marcados y, a menudo, pueden ser secundarios a cambios en las células T, no sólo las células B dependientes de células T, sino igualmente componentes innatos sensibles a la retroalimentación de las células T, especialmente las células presentadoras de antígeno (APC). Tales cambios relacionados con la edad de la respuesta inmune son multifactoriales.

Envejecimiento y enfermedades pulmonares

El envejecimiento pulmonar natural se asocia con cambios moleculares y fisiológicos que causan alteraciones en la función pulmonar, disminución de la remodelación y capacidad regenerativa de los pulmones. A medida que la población envejece, es esencial examinar cómo las alteraciones en la función celular y las interacciones de las células residentes pulmonares y las células inmunes sistémicas contribuyen a un mayor riesgo de susceptibilidad a la infección y el desarrollo de enfermedades crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar intersticial (Hill et al, 2020). Esto ocasiona dificultad para respirar y, por supuesto, repercute en la oxigenación de todo el organismo, principalmente a nivel

cerebral. Las células NK son linfocitos citotóxicos que, a través de su capacidad para reconocer y eliminar las células infectadas y/o dañadas del pulmón, desempeñan un papel importante en la inmunidad contra los agentes patógenos. Las células NK también funcionan en la resolución de la inflamación, así como en la eliminación de células senescentes o estresadas. Las citocinas, como la interleucina-2 y el interferón-gamma, activan las células NK en el sitio de la infección.

Debido a los cambios estructurales, funcionales y en las defensas antioxidantes de los pulmones envejecidos, estos órganos son más susceptibles a las lesiones inducidas por la exposición ambiental a xenobióticos. En efecto, el pulmón humano está constantemente expuesto a partículas oxidantes que inducen estrés, como el humo del cigarrillo, los aerosoles del aire, las partículas emitidas por la combustión del diésel y otras toxinas exógenas. Varias defensas antioxidantes están presentes en el pulmón para defenderse de los efectos nocivos del estrés oxidativo. El BAL, técnica diagnóstica utilizada para obtener muestras de células y fluidos del tracto respiratorio inferior, contiene antioxidantes (como superóxido dismutasa, catalasa, proteínas de unión a metales y surfactante) que minimizan la lesión oxidativa al epitelio respiratorio. La reducción asociada a la edad en los niveles y la composición de antioxidantes BAL puede ser la base de una mayor susceptibilidad de las personas mayores a la exposición de toxinas ambientales como el ozono, el humo del cigarrillo y las partículas suspendidas en el aire.

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica y heterogénea que se manifiesta clínicamente en las etapas tardías de la vida y puede conducir a una morbilidad significativa y muerte prematura. La EPOC es un trastorno común en los ancianos, siendo el tabaquismo el mayor factor de riesgo para su desarrollo en individuos genéticamente susceptibles. La EPOC representa una quinta parte de todas las hospitalizaciones en personas de 75 años o más y se asocia con una mayor prevalencia de afecciones comorbéticas, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular, diabetes y cáncer; afecciones que pueden complicar el curso de la enfermedad.

Los cambios asociados con la edad en la estructura, función y control del sistema respiratorio pueden influir en gran medida en la susceptibilidad a la EPOC en las personas mayores. Curiosamente, muchos de los cambios anatómicos y fisiológicos observados en la EPOC, como la dilatación del espacio aéreo resultante de la pérdida de tejido de soporte sin destrucción de la pared alveolar, también se han descrito en los pulmones de edad similar de los no fumadores, lo que ilustra aún más que el proceso de envejecimiento es un factor contribuyente para la progresión de la enfermedad. Específicamente, el acortamiento de los telómeros, el aumento de la senescencia celular y el aumento del daño en el ADN se reproducen tanto en los pulmones envejecidos como en los de la EPOC. Con todo, en comparación con el envejecimiento de los pulmones, hay un aumento significativo en el colágeno, la fibronectina y la laminina, con fibras de colágeno más desorganizadas presentes en los pulmones con EPOC. En presencia de broncoconstricción crónica, los estímulos inflamatorios promueven el aumento de broncoconstricción y las adaptaciones mecánicas a largo plazo a través de la remodelación de la ECM de las vías respiratorias y el parénquima (Jung Cho y Stout-Delgado, 2020). Brevemente, la remodelación pulmonar se

caracteriza por la presencia de modificaciones estructurales de las vías respiratorias ocasionadas por el proceso inflamatorio crónico que favorece la aparición de: hipertrofia del músculo liso, aumento en el número de vasos sanguíneos, incremento de células caliciformes productoras de moco y la fibrosis de la zona subyacente a la membrana basal, debido al depósito de colágeno intersticial (Cornel, 2004; Huerta et al, 2009).

Envejecimiento, hormonas y receptores

El hipotálamo anterior produce varias hormonas como la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de tiroides (TRH), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y las hormonas inhibitorias dopamina y somatostatina. Esta última conduce a la inhibición de la producción pituitaria de somatotropina y también a la inhibición de la producción de hormonas gastrointestinales en el tracto gastrointestinal (Pop et al, 2018). La hipófisis anterior está conectada al hipotálamo con vasos sanguíneos y tras la estimulación produce sus hormonas. Después de la estimulación de GHRH, se secreta la hormona del crecimiento (GH); después de la estimulación por CRH, se produce la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); mientras que después de la estimulación de TRH, se secreta tirotropina (TSH), y después de la estimulación de GnRH, se producen folitropina (FSH) y lútopina (LH). La producción de tropinas por la hipófisis anterior regula la actividad de la glándula tiroides, la zona suprarrenal fasciculada (ZF) y, en menor medida, la zona suprarrenal reticular (ZR), así como la actividad gonadal (tanto testicular como ovárica) (Melmed, 2011; Pignatti et al, 2017). El hipotálamo tiene conexiones directas con la hipófisis posterior que secreta vasopresina, también llamada hormona antidiurética (ADH), y oxitocina. La oxitocina es necesaria para la regeneración y el mantenimiento de la homeostasis de la masa muscular. Como la oxitocina es un medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), potencialmente puede ofrecer una nueva forma de mantener la masa muscular durante el envejecimiento (Elabd et al, 2014).

Los niveles de triyodotironina libre (fT3) tienen una correlación negativa con la edad, sin embargo, la actividad de la TSH también disminuye con la edad (Strich et al, 2016; Surks et al, 2004). Además de estos cambios, la investigación ha encontrado una creciente prevalencia de complicaciones autoinmunes en la glándula tiroides que pueden influir en los niveles de hormonas tiroideas (Bremner et al, 2012; Chaker et al, 2016). Los cambios en la función del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT), con la edad, también pueden asociarse con diversas patologías, como enfermedades cardiovasculares (Biondi et al, 2015), demencia (Rieben et al, 2016) y disminución de la masa ósea (Segna et al, 2018). Se ha informado que el hipotiroidismo subclínico, es decir, niveles más altos de TSH, se correlaciona con una menor mortalidad en los ancianos (Atzmon et al, 2009; Selmer et al, 2014). Al respecto, la prevalencia de hipotiroidismo aumenta con la edad y el rango de referencia para TSH también incrementa de manera progresiva en la población adulta mayor (hipotiroidismo subclínico). Además, hay evidencia que indica la no asociación de las elevaciones menores

de TSH con efectos importantes como el deterioro en la calidad de vida, los síntomas, la cognición, los eventos cardiovasculares y la mortalidad en los adultos mayores (Leng y Razvi, 2019). Asimismo, debe señalarse que las concentraciones circulantes de TSH y tiroxina (T4) están muy reguladas. Cada individuo tiene puntos de ajuste para TSH y T4 libre determinados genéticamente y sujetos a la influencia ambiental y epigenética. En los adultos mayores sanos, la TSH aumenta con la edad sin la caída de la T4 libre, lo que indica una alteración en el punto de ajuste de TSH (Walsh, 2022).

A su vez, las glándulas suprarrenales son un par de glándulas endócrinas ubicadas en la parte superior de los riñones y constan de dos partes: corteza y médula. La médula suprarrenal produce las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. La secreción de adrenalina es una respuesta del cuerpo al estrés. La adrenalina aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la glucemia, lo que ayuda al cuerpo a responder a situaciones de emergencia. En los músculos esqueléticos, las catecolaminas inducen vasodilatación como parte de la preparación para la actividad motora. Desde la perspectiva del envejecimiento, es importante que la secreción de catecolaminas sea estimulada por factores estresantes físicos y otros factores como la hipoglucemia, las lesiones, los cambios emocionales resultantes del miedo, la ansiedad, la ira, la agresión y el dolor, con daño significativo en la conducta y en las interacciones con el entorno; por ende, se relaciona con daño cognitivo leve. La activación simpática aumenta con la edad en el corazón, los intestinos y el hígado. En los ancianos, las respuestas nerviosas simpáticas a los factores estresantes aumentan, mientras que, por el contrario, la secreción de adrenalina de las glándulas suprarrenales disminuye, tanto en reposo como en estrés (Esler et al, 2002).

En este contexto, la corteza suprarrenal produce tres tipos de hormonas: mineralocorticoides, glucocorticoides y los andrógenos. Estas hormonas tienen diferentes funciones en el organismo, como regular el equilibrio de electrolitos, el metabolismo de la glucosa, la respuesta al estrés y el desarrollo sexual (Russell y Lightman, 2019). El envejecimiento normal genera cambios sutiles en la secreción de ACTH; además, es notable el aumento de los niveles séricos de cortisol, sin cambios significativos en el patrón normal del ritmo circadiano. El exceso de glucocorticoides identificado en la población adulta mayor puede tener consecuencias serias en la integridad estructural y funcional de varias áreas del cerebro, como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, con el consiguiente deterioro en la memoria, la función cognitiva y los ciclos de sueño. Los niveles de glucocorticoides elevados crónicamente también afectan la respuesta normal al estrés, lo que daña la capacidad para recuperarse de los estímulos estresantes. Asimismo, el exceso de glucocorticoides se asocia con otros cambios relacionados con la edad, entre ellos, la pérdida de masa muscular, hipertensión, osteopenia, obesidad visceral y diabetes (Yiallouris et al, 2019).

La zona más interna de la corteza suprarrenal es la zona reticular (zr), la cual está presente sólo en algunos mamíferos, incluidos los humanos. El citocromo B5 (CYB5) se expresa ampliamente en la zr. Como resultado de la actividad de CYB5, la expresión de HSD3B2 se bloquea, mientras que las expresiones de SULT2A1 y AKR1C3 aumentan. La disminución de la producción de andrógenos

suprarrenales influye negativamente en la densidad ósea y la libido, así como en el sistema inmunológico y la capacidad de percepción (Dharia et al, 2005). La dehidroepiandrosterona (dhea) es una hormona esteroidea producida por las glándulas suprarrenales y es precursora de hormonas sexuales. La síntesis y el metabolismo de estas hormonas están influenciados por el músculo esquelético (Calderón, 2013; Sato y Lemitsu, 2018); a su vez, este músculo también es un blanco de las hormonas sexuales, ya que éstas pueden influir en la masa muscular, la fuerza y la función metabólica (Osuna, 2003). Los niveles máximos de dhea se alcanzan entre las edades de 20-30 años y luego disminuyen significativamente hasta la vejez en un 75 a 90%, causando tendencias similares para andrógenos y estrógenos en tejidos diana periféricos. Esto podría estar asociado con enfermedades patogénicas relacionadas con la edad, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2).

Finalmente, los receptores sigma-1 (σ 1R) son proteínas multifuncionales ubicadas en las membranas del retículo endoplásmico de las neuronas, aunque también se encuentran en otros órganos, como los riñones, pulmones y el hígado. En el SNC, participan en la modulación de la fisiología neuronal, plasticidad sináptica, así como en la memoria y el aprendizaje. Los receptores σ 1R pueden regular la actividad de varios canales iónicos, incluyendo los canales voltaje-dependientes, como Ca^{++} , Na^+ y K^+ , afectando, con ello, la excitabilidad neuronal y la actividad de las sinapsis. Los receptores σ 1R pueden unirse a una gama de compuestos farmacológicamente activos, entre ellos, antipsicóticos, opioides, antidepresivos, antihistamínicos, esteroides, bloqueadores de canales de calcio y compuestos adictivos. Los cambios en la función o expresión de los receptores σ 1R pueden participar en enfermedades neurológicas (como la enfermedad de Parkinson y la depresión) y, por ello, representan un blanco potencial para el tratamiento de alteraciones patológicas del SNC (Yang et al, 2019; Hill et al, 2020; Piechal et al, 2021).

ENVEJECIMIENTO Y DETERIORO COGNITIVO LEVE

Los cambios cognitivos, como un proceso normal del envejecimiento, han sido bien documentados en la literatura científica. Algunas habilidades cognitivas, como el vocabulario o lenguaje, son resistentes al envejecimiento del cerebro e incluso pueden mejorar con la edad. Otras habilidades como el razonamiento conceptual, la memoria y la velocidad del procesamiento disminuyen gradualmente con la edad. Existe una heterogeneidad significativa entre los adultos mayores en la velocidad de disminución de algunas habilidades, como la magnitud del razonamiento perceptivo y la velocidad de procesamiento (Harada et al, 2013).

La capacidad cognitiva se puede dividir en varios dominios específicos, entre ellos, la atención y la memoria. La memoria es un conjunto de procesos mentales de orden superior que incluyen la recolección, el almacenamiento y la recuperación de la información. La conceptualización de la memoria comprende la memoria declarativa (episódica y semántica) y la no declarativa. La memoria declarativa y la no declarativa son dos tipos principales de memoria. La memoria declarativa (explícita) es el recuerdo consciente

de hechos y eventos. Dos tipos de memoria declarativa son la memoria semántica y la memoria episódica. La memoria semántica implica un fondo de información, uso del lenguaje y conocimientos prácticos, por ejemplo, conocer el significado de las palabras. La memoria episódica (también conocida como memoria autobiográfica) es la memoria de experiencias personales que ocurren en un lugar y tiempo específicos; puede ser medida por la memoria de historias, listas de palabras o figuras. Aunque las disminuciones de las memorias semántica y episódica ocurren con el envejecimiento normal, el tiempo o momento de estas disminuciones es diferente. La memoria episódica disminuye a lo largo de la vida, mientras que la memoria tardía disminuye en la vida tardía.

A su vez, la memoria no declarativa (implícita) es otro tipo importante de memoria que está fuera de la conciencia de una persona. Un ejemplo de memoria implícita es recordar cómo cantar una canción familiar, ejemplo, “Feliz cumpleaños”. La memoria procedimental es un tipo de memoria no declarativa e involucra memoria para habilidades motoras y cognitivas; ejemplos, recordar cómo atarse un zapato y cómo conducir una bicicleta. A diferencia de la memoria declarativa, la memoria no declarativa permanece sin cambios a lo largo de la vida. En este contexto, la atención es la capacidad de generar, mantener y dirigir un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información. Es decir, la atención se refiere a la capacidad para concentrarse y centrarse en estímulos específicos; los circuitos de la atención están en la corteza cerebral de la zona frontal, en el área llamada prefrontal (Harada et al, 2013; Tirapu-Ustrárroz et al, 2011; Naveh-Benjamin y Cowan, 2023).

Dentro de la diversidad de patologías asociadas al envejecimiento, se encuentra el deterioro cognitivo leve (DCL), cuadro que se manifiesta como un conjunto de alteraciones en las funciones cognitivas básicas, esto es: orientación espacial, lenguaje, reconocimiento visual y un predominio de la reducción de la función mnémica; además, se suelen acompañar cambios conductuales (Barrera et al, 2010). Para algunos autores, el DCL es considerado un posible precursor de las demencias, colocándolo como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia, más específicamente el Alzheimer (Donoso y Vásquez, 2002; Chen et al, 2023). Sin embargo, también ha sido descrito que un sujeto con síntomas compatibles con el deterioro cognitivo eventualmente podría avanzar hacia el desarrollo de algún tipo de demencia, permanecer estable e incluso, con la intervención adecuada, podría retomar su funcionamiento cognitivo normal (Forlenza et al, 2013).

Una de las primeras definiciones conceptuales de este cuadro surgió de la necesidad de interpretar un rango intermedio de los resultados obtenidos con la administración de la Escala de Deterioro Global de Flicker et al (1991). El deterioro cognitivo leve también ha sido descrito como un síndrome que puede presentar déficits cognitivos por sobre lo esperado a una cierta edad y en una determinada cultura (Petersen y Morris, 2005). La conceptualización del deterioro cognitivo como un estado transicional entre los procesos de cambios propios del envejecimiento y un estadio temprano de la demencia se ha transformado en un ámbito de interés para los investigadores básicos y clínicos (Pose y Mares, 2010; Forlenza et al, 2013), llevándolos a realizar estudios clínicos

y epidemiológicos de tipo longitudinal para monitorear el funcionamiento cognitivo de las personas de la tercera edad.

Estos estudios han encontrado que los sujetos con un mayor rendimiento cognitivo global, en las mediciones iniciales, tienen menor propensión a desarrollar demencia de tipo Alzheimer. En contraposición, en los sujetos de mayor edad que presentan un bajo rendimiento global en las mediciones iniciales aumenta el riesgo de desarrollar demencia de tipo Alzheimer (Rossini et al, 2007; Forlenza et al, 2013). El deterioro cognitivo comparte con la demencia factores de riesgo como la edad, el sexo, el nivel educativo, la carga genética y la presencia de trastornos depresivos (Campbell et al, 2013). Adicionalmente, dado que se sabe que por sobre los 60 años aumenta el riesgo de padecer DCL (López y Calero, 2009) y que las mujeres tienen un riesgo mayor de padecer demencia de tipo Alzheimer, toda investigación en este ámbito debe considerar (o controlar) estos factores de riesgo (Mackin et al, 2012; Sánchez y Torrellas, 2011).

Por otra parte, cabe señalar que los problemas de memoria no sólo responden al DCL, sino también suelen ser explicados por la ansiedad y la depresión (Donoso, 2007). En esta misma línea, en un estudio transversal realizado por Baquero y colaboradores (2004), se encontró que los síntomas psicológicos y conductuales que tienen mayor asociación con el DCL son depresión, irritabilidad, ansiedad, apatía y agitación. Diferentes investigaciones reportan la importancia de construir perfiles de ansiedad y depresión en sujetos de avanzada edad, para determinar su relación con los diferentes tipos de DCL (Andreescu et al, 2014; Sacuiu et al, 2015). La ansiedad y la depresión tienen una relación negativa con el bienestar, alterando las relaciones interpersonales y el apoyo social percibido del sujeto que las padece. Una investigación acerca del bienestar psicológico en adultos mayores reportó que el optimismo es un predictor del bienestar psicológico. Adicionalmente, la percepción del apoyo social actúa como mediador de la relación entre el optimismo y el bienestar subjetivo (Ferguson y Goodwin, 2010). Por otra parte, el optimismo ha sido identificado como moderador de la relación entre el estrés psicológico y la sintomatología depresiva (Marquez-González et al, 2009; Vera-Villaruel et al, 2012).

En la actualidad, no sólo se distinguen el DCL amnésico y el no amnésico, esto es, el predominio, o no, del deterioro en la función mnémica, sino que también se ha logrado establecer una diferenciación según el número de dominios afectados, es decir, habría sujetos con DCL unidominio, cualquiera que sea éste, y otros con DCL multidominio, donde existiría más de un dominio cognitivo deteriorado. Estas clasificaciones buscan facilitar mayor especificidad en la detección y diagnóstico del DCL. Con este propósito, en la Universidad Estatal de Washington (USA) se estudió con tecnologías no intrusivas la ejecución de tareas de la vida cotidiana en sujetos cognitivamente sanos y sujetos con DCL unidominio y multidominio. Los resultados indicaron que, en ambientes naturales, los participantes con DCL multidominio tienen mayores dificultades para completar con precisión las tareas solicitadas que los sujetos con DCL de un solo dominio, cuyo rendimiento resultó bastante similar al de los adultos mayores sin compromiso cognitivo (Seelye et al, 2013).

Diversas investigaciones, orientadas a identificar los síntomas o principales cambios que se generan a nivel cognitivo en sujetos con DCL, han encontrado que la alteración a nivel mnémico es el principal indicador de disfunción. Petersen y Morris (2005) establecieron dos tipos de DCL: uno de tipo amnésico y otro de tipo no amnésico, categorización independiente de la cantidad de dominios cognitivos afectados por la enfermedad; esto es, uni o multidominio. Así, se ha encontrado que las personas con DCL presentan dificultades para realizar exitosamente actividades instrumentales de la vida cotidiana, es decir, tareas con cierta complejidad cognitiva, como, por ejemplo, cocinar, regular sus finanzas o manejar su medicación (Farias et al, 2006; Seelye et al, 2013). En concreto, la evidencia de disfunción cognitiva estará dada, en primera instancia, por el tipo de DCL; sin embargo, existe un alto grado de acuerdo en que las principales funciones cognitivas que se alteran son: la memoria episódica, la cual se ha relacionado con la fase prodrómica de la demencia de tipo Alzheimer y con el DCL de tipo amnésico, según la clasificación de Petersen. Este tipo de memoria forma parte de la clasificación clásica que realizaron Tulving y Schacter (1990) bajo los criterios de: áreas cerebrales involucradas, tipo de información procesada y los principios de sus operaciones, en su definición. Estos autores postulan que la memoria episódica correspondería a la recolección consciente que un sujeto realiza de su pasado personal (Tulving y Schacter, 1990; Cansino et al, 2018).

Es necesario enfatizar la atención a la demencia en el contexto psicogerontológico. Como ya fue descrito, la demencia es un síndrome de naturaleza crónica o progresiva, caracterizado por el deterioro adquirido de las funciones cognitivas que incluyen la memoria, el pensamiento, la orientación, el cálculo, la capacidad de aprendizaje y el lenguaje, por lo que es lo suficientemente grave para interferir en las actividades de la vida diaria de quien lo padece. En México, se creó en el año 2014 el Plan de Acción de Alzheimer y otras demencias, cuyo objetivo es proponer acciones que favorezcan la atención, tratamiento, seguimiento e investigación de las demencias. Datos presentados por el grupo de investigación de Sosa y Acosta (2012) revelan que en México, para el año 2050, el número de afectados con la enfermedad será de 3.5 millones, por lo que tendrá un impacto grave en el sistema económico, social y de salud del país. Cifras internacionales estiman que entre el 5 y el 10% de las personas adultas mayores padecen algún tipo de demencia. En la actualidad, la demencia se manifiesta como una problemática que involucra al enfermo, la familia, los cuidadores y las políticas públicas, pues representa un impacto, no sólo de índole biológica, sino psicosocial, en la que se deben proponer alternativas para su atención, monitoreo y seguimiento de nuevos casos.

Actualmente, existen identificados factores de riesgo que predisponen al individuo a padecer demencia. Al respecto, los diferentes tipos de demencia se asocian a una serie de hábitos y causantes medioambientales, en los que destacan: género, edad, alteraciones del genoma, ambiente, toxicidad y factores psicosociales. Para afrontar las manifestaciones cognitivas y conductuales de la tercera edad desde un abordaje preventivo, en México se elaboró el proyecto envejecimiento activo y estimulación cognitiva: una nueva visión de la vejez, en la que Castilla (2014) menciona que se pretende crear conciencia en la población sobre la importancia

de las personas de la tercera edad, sus roles, alcances y contribuciones. La estimulación cognitiva es definida como el conjunto de técnicas y estrategias que optimizan la eficacia del funcionamiento de las capacidades y funciones cognitivas (percepción, atención, razonamiento, abstracción, memoria, lenguaje, orientación y praxis) mediante una serie de actividades concretas que se planean y estructuran en lo que se denominan programas de estimulación (Sanjuán et al, 2020).

La estimulación cognitiva se centra en la rehabilitación como proceso a través del cual las personas que están discapacitadas, debido a una enfermedad degenerativa o lesión, trabajan junto a profesionales, familia y miembros de una amplia comunidad para alcanzar el estado máximo de bienestar físico, psicológico, social y vocacional posible. Por lo que se propone alcanzar una mejoría a nivel emocional, ya que se entrena a las personas para reutilizar habilidades instauradas (tanto mentales como sociales) ya olvidadas y ejercitar la utilización de recursos externos para mantener durante más tiempo las habilidades conservadas y retrasar su pérdida definitiva (Apóstolo et al, 2019).

El psicogerontólogo es el profesional de la salud capacitado en el conocimiento del proceso de envejecimiento y la atención de la salud mental en la vejez, con fines de promoción de la salud, atención centrada en la persona y en la rehabilitación de funciones cognitivas y afectivas. Se deben implementar estrategias grupales y focales que incluyan el trabajo con el paciente, la familia y los cuidadores. La finalidad es coadyuvar, mediante la intervención psicogerontológica, en la calidad de vida de la población afectada, como la demencia y sus implicaciones (Muñoz, 2018).

Es bien sabido que el envejecimiento se asocia con una sensibilidad reducida en la audición, la visión, el gusto, el olfato, la propiocepción, la función vestibular y el tacto. Para todas estas modalidades, la disminución de las funciones sensoriales se observa típicamente a partir de los 60 años. Sin embargo, el deterioro sensorial no es general en todas sus modalidades y puede afectar a una de ellas sin afectar a otras (Cavazzana et al, 2018). Entre los sentidos, el envejecimiento del sistema táctil es uno de los menos estudiados, particularmente en lo que respecta a los aspectos sociales y emocionales del tacto. El deterioro táctil puede tener un profundo impacto en la calidad de vida, pues el tacto es determinante, no sólo para manipular objetos y detectar estímulos, sino que el tacto interpersonal también es crucial para fortalecer los vínculos y comunicar emociones (McIntyre, 2021).

El envejecimiento normal suele implicar un deterioro cognitivo progresivo asociado a la edad, en el que las dificultades cognitivas más comunes afectan la memoria, la capacidad de aprendizaje, el rendimiento motor y las funciones ejecutivas, así también, influye en un enlentecimiento generalizado en el procesamiento de la información. Ahora bien, ¿qué entendemos por deterioro cognitivo? En la literatura existente, se encuentran diversos términos relacionados con pérdidas leves de memoria asociadas a la edad. De esta manera, el trastorno cognitivo leve 1, el deterioro cognitivo leve 2 y el trastorno neurocognitivo leve (DSM-IV) tienen en su origen un mecanismo patológico subyacente. La demencia sería la condición más incapacitante dentro del continuo de dificultades cognitivas y funcionales que aparecen durante la vejez.

En la actualidad, el creciente número de ancianos hace que el estudio del deterioro cognitivo leve o moderado y de sus predictores se torne fundamental, ya que, además de implicar consecuencias adversas, existe el riesgo de evolucionar hacia la demencia. Aunque es difícil hacer una predicción precisa, algunos estudios establecen un porcentaje de conversión anual de entre 4 y 25%. Sea cual fuere la tasa de conversión anual, varios autores han intentado sistematizar los factores que la determinan, encontrando que la capacidad de orientación, la praxia construccional, la facilidad para el recuerdo de las instrucciones en las pruebas cognitivas utilizadas y la capacidad para llevar a cabo diversas actividades de la vida diaria (vivir solo, manejar la economía doméstica y responsabilizarse de la toma de medicación) predecían la evolución de los sujetos. Se han identificado muchos factores predictores del deterioro cognitivo y del inicio de la demencia, entre ellos se citan: la edad, el sexo, el nivel educativo, la historia familiar de demencia, ser portador del alelo *e4* de la apolipoproteína E, las dificultades en la memoria, los problemas con la marcha o el volumen del hipocampo. Desde los inicios de la gerontología, se ha planteado que diversas condiciones neurobiológicas se encuentran en la base del cambio cognitivo producido en el final de la vida. Al respecto, se han vinculado con el deterioro cognitivo en la vejez los siguientes predictores: capacidad pulmonar disminuida, tensión arterial elevada, alteraciones de los procesos sensoriales y debilidad en las extremidades inferiores. Además, el incremento de la esperanza de vida en los últimos años, con el consiguiente envejecimiento de la población, ha supuesto un aumento de la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo (López y Calero, 2009).

El deterioro cognitivo leve es un estado en el cual las personas presentan problemas mayores de memoria a los esperados durante el envejecimiento, no afecta el desarrollo de actividades de la vida diaria, pero no es el caso de las demencias, síndrome de naturaleza crónica o progresiva, causado por una variedad de enfermedades cerebrales que afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la habilidad de realizar actividades de la vida diaria. Las terapias de estimulación cognitiva han mostrado generalmente resultados positivos en los estudios y metaanálisis realizados, con una mejoría en la función cognitiva y en otros factores, como calidad de vida e interacción social. La evidencia científica de distintos programas de intervención realizados a nivel nacional e internacional permite conocer su efectividad en la población estudiada, lo cual podría representar un precedente para el desarrollo de futuras estrategias en pro de la prevención del deterioro cognitivo o demencias en etapa inicial.

Intervenciones de prevención del DCL y las demencias

Las intervenciones cognitivas han demostrado ser efectivas para mantener y/o mejorar el funcionamiento cognitivo en los adultos mayores, independientemente de su estado cognitivo inicial. Aun así, son pocos los estudios que siguen estos resultados para ver si se mantienen a largo plazo y si hay transferencia a otras habilidades de la vida cotidiana. Cabe señalar que se han identificado variaciones en el nivel cognitivo de los adultos mayores, relacionadas

con diferencias sociodemográficas. Por ello, es importante diseñar programas de intervención cognitiva que cumplan con criterios de efectividad para maximizar sus efectos positivos cuando se trabaja con poblaciones de adultos mayores (Sanjuán et al, 2020). Se han reportado intervenciones de prevención primaria y secundaria en personas mayores con envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y etapa inicial de demencias. Estos estudios utilizaron diferentes metodologías y fueron realizados en varios países del mundo en personas mayores, con y sin institucionalización. De las investigaciones con sujetos de estudio sin institucionalización se puede señalar el trabajo realizado en Pontevedra, España: “Mejoras cognitivas y perceptivo-motrices en personas mayores participantes en un programa de estimulación integral cognitivo motriz” (Rey y Canales, 2012, p. 3, citados en Ayala San Martín, 2020).

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS, AFECTIVOS Y DEL SUEÑO EN LOS ADULTOS MAYORES

Los problemas de salud mental son frecuentes en la población adulta mayor (AM): más de un 20% de este grupo etario puede padecerlos con variados grados de severidad, de acuerdo con numerosos estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial. Debe, pues, prestárseles tanta o más importancia que a problemas de salud física, ya que pueden exacerbar sus manifestaciones (en particular las de enfermedades crónicas) e incrementar la dependencia funcional y el mayor uso de los recursos sanitarios. Por otro lado, los problemas de salud mental muchas veces pasan desapercibidos, no son diagnosticados o son subtratados, por ello, la capacitación de los profesionales en esta área es indispensable para un manejo oportuno y eficiente. Es necesario, además, contar con políticas, estrategias y servicios especializados en salud mental para este grupo etario, de modo tal que su calidad de vida y la de sus familiares pueda ser preservada (De Mendonça-Lima e Ivbijaro, 2013).

Existen numerosos factores biológicos, psicológicos y sociales con impacto en la salud mental de las personas adultas mayores. Aparte de los componentes derivados de los procesos normales de envejecimiento o de la concurrencia de enfermedades médicas diversas, eventos como la muerte de un ser querido, la jubilación o la discapacidad contribuyen significativamente a una variedad de problemas mentales o emocionales en esta fase del ciclo vital. Los problemas más frecuentes afectan las esferas neurocognitiva, afectiva y onírica. Los trastornos neurocognitivos mayores reducen el rendimiento general del paciente y generan con ello exigentes necesidades de dependencia y cuidado cercano. Debe señalarse que los trastornos afectivos pueden acentuarse por la falta de apoyo familiar y la disminución marcada de interacciones sociales que pueden generar un aislamiento significativo conducente a la conducta suicida. Existen tres grupos de problemas de salud mental que repercuten notablemente en el devenir de los adultos mayores: a) trastornos neurocognitivos mayores, b) problemas afectivos o del ánimo y c) desórdenes del sueño (Tello-Rodríguez et al, 2016).

Trastornos neurocognitivos mayores (demencia)

La prevalencia de demencia antes de los 65 años es de entre 2 a 10%, pero se duplica con cada intervalo de 5 años después de los 65 años de edad (De Mendonça-Lima e Ivbijaro, 2013). En 2011 se calculó que, a nivel mundial, 35 millones de personas padecían demencia y diversos estudios epidemiológicos indican que la cifra se duplicará cada 20 años. Dentro de las principales causas de demencia se cuentan el Alzheimer, con una variedad de alteraciones morfofuncionales en varias regiones cerebrales, constituyendo el 60 a 80% de los casos; demencia vascular (20 a 40%); demencia por enfermedad debida a cuerpos de Lewy (5 a 20%) y demencia frontotemporal (5 a 20%). Dentro de los factores de riesgo se han señalado los de carácter genético (APOE 4), sociodemográfico (edad, raza, educación, historia familiar), vasculares o metabólicos (hipertensión, hiperlipidemia, diabetes), trauma cerebral, estilos de vida o hábitos (dietas irregulares, obesidad, consumo de tabaco o alcohol, etcétera) (Nowrangi et al, 2011).

El trastorno neurocognitivo mayor (TNM) se diferencia del trastorno neurocognitivo menor porque, en el primero, las dificultades cognitivas alteran la capacidad de la persona para llevar a cabo actividades de la vida diaria. El TNM puede ser clasificado en: 1) leve, si presenta dificultades en las actividades instrumentales de la vida diaria (ejemplos, comprar, hablar por teléfono, tomar un autobús, cocinar, etc.); 2) moderado, cuando ocurren alteraciones en las actividades básicas de la vida diaria (alimentarse, vestirse, bañarse, caminar, control de esfínteres, etc.); 3) grave, cuando la persona es totalmente dependiente de otros para la ejecución de actividades básicas de la vida diaria (González et al, 2015).

Trastornos afectivos en el adulto mayor

El periodo del ciclo vital conocido como “adultez mayor”, o senescencia, posee probablemente características de mayor singularidad que las de otras fases, al acumular factores y experiencias de etapas previas y afrontar desenlaces que, no por previsibles o conocidos, dejan de generar ansiedad o expectativas de duda, conflicto, pesimismo e incertidumbre. El componente afectivo o emocional de la vida cotidiana del adulto mayor, muchas veces privada del calor y el apoyo del grupo familiar o de un mínimo de interacciones sociales positivas, confiere significados diferentes a la gradual reducción de diversas funciones biológicas, cognitivas o sensoriales y, con ella, una mayor vulnerabilidad a variados agentes o factores patógenos (Casey, 2015). Los trastornos afectivos, en general, cubren en los sistemas nosológicos más recientes hasta dos áreas fundamentales: trastornos depresivos propiamente y trastornos bipolares. Estudios neurobiológicos muestran desactivación funcional en las regiones parietal y frontolateral del cerebro, con pérdida de materia blanca en el giro parahipocampal (Yuen et al, 2014).

Como ejemplo de una entidad específica se puede señalar la depresión geriátrica y comorbilidades médicas. Al respecto, la alta mortalidad en pacientes geriátricos con depresión concomitante es un fenómeno reconocido. En muchos casos, médicos de atención primaria son los primeros expuestos al contacto con estos pacientes, de modo tal que la coexistencia de depresión con diagnósticos como

accidentes cerebrovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias, diabetes y artritis genera significativas interacciones clínicas. El infarto miocárdico y/o enfermedad isquémica son casi inmediatamente seguidas por depresión marcada y muerte. Trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, enfermedades endocrinas (ejemplo, hipotiroidismo), déficits vitamínicos (B12, D y K), nefropatías, enfermedad cardíaca congestiva y cáncer de páncreas pueden debutar con síntomas depresivos, demandando, por ello, especial atención y alerta continua por parte de los médicos y geriatras tratantes (Tello-Rodríguez et al, 2016).

Trastornos del sueño en el adulto mayor

El sueño normal se define como un estado de disminución de la conciencia y de la posibilidad de reaccionar frente a los estímulos que nos rodean. El sueño es una parte importante de la rutina diaria, ya que pasamos aproximadamente un tercio de nuestro tiempo durmiendo. Es un fenómeno prácticamente universal en el reino animal e imprescindible para la vida, pues su privación absoluta, al menos en los mamíferos, produce la muerte en una a tres semanas. Sin dormir, de manera adecuada y suficiente, no se pueden formar ni mantener las vías del cerebro que permiten aprender y crear nuevos recuerdos y es más difícil concentrarse y responder rápida y adecuadamente. En los últimos años, se han generado muchos conocimientos sobre el sueño y sus trastornos. En la regulación del sueño influyen mecanismos homeostáticos y circadianos, aunque también tienen importancia la edad y factores individuales. El proceso homeostático, gracias al cual la extensión de la vigilia aumenta la presión por dormir, disminuye su eficiencia con el envejecimiento; sin embargo, el proceso circadiano, que condiciona actividad diurna y sueño nocturno, tiende a preservarse mejor (Santamaría, 2003; Tello-Rodríguez et al, 2016; Fabres y Moya, 2021).

El sueño es un proceso fisiológico complejo, relacionado con la preservación de la homeostasis y la neuroplasticidad, que es regulado global y localmente por mecanismos celulares y moleculares. Un mecanismo reconocido es la oscilación y balance local y regional entre sustancias promotoras del sueño (adenosina, interleucina-1, GABA, prostaglandina D₂, óxido nítrico, ATP, factor nuclear kappa-B, factor de liberación de hormona del crecimiento y sustancia P), en contraposición a otras promotoras de la vigilia (noradrenalina, glutamato e histamina) (Bom y Feld, 2012; Zielinski et al, 2016).

El sueño tiene varias funciones importantes, entre ellas: conservación de la energía, recuperación de la fatiga corporal y mental, consolidación de la memoria y el aprendizaje, regulación emocional y mantenimiento del sistema inmunológico. Ampliando lo antes descrito, la recuperación de la energía es parte integral del proceso homeostático. No dormir bien se asocia a dolor corporal, patología que crece con la edad. El sueño favorece la liberación de hormonas anabólicas y su disminución está asociada con el proceso de envejecimiento. En este contexto, los trastornos del sueño se consideran un problema de salud pública. La perturbación del sueño puede afectar la presión arterial, el ritmo cardíaco y sus efectos sobre la circulación. La atención y memoria de corto plazo pueden verse comprometidas por problemas de sueño. El síndrome de apnea

obstructiva del sueño (SAOS) se asocia con microinfartos cerebrales, riesgo de ictus y deterioro cognitivo secundario. En los últimos años, se ha postulado la hipótesis de una mayor expresión de genes ligados a la enfermedad de Alzheimer facilitada por el SAOS. Igualmente, los trastornos del sueño incrementan la fragilidad global del anciano, además, la mayor frecuencia de trastornos del sueño (ejemplos, insomnio y somnolencia diurna) y los trastornos específicos, como apnea obstructiva, alteran significativamente la calidad de vida de los adultos mayores (Alhola y Polo-Kantola, 2007; Lal et al, 2012; Urrestarazu e Iriarte, 2016; Tello-Rodríguez et al, 2016).

Las entidades específicas asociadas con los trastornos del sueño en el adulto mayor incluyen: el insomnio, la somnolencia diurna excesiva, el SAOS, el síndrome de piernas inquietas y los trastornos del comportamiento relacionados con la fase de sueño REM. El insomnio es la dificultad para tener un sueño suficiente y reparador y constituye uno de los trastornos más frecuentes en los pacientes geriátricos (13-47%). La mayor proporción de los casos corresponde al insomnio secundario o comórbido, siendo la depresión y la ansiedad los trastornos asociados con mayor frecuencia, aunque también puede estar presente en enfermedades neurodegenerativas, entre otras. Además, los efectos secundarios de los medicamentos y los trastornos ocultos del sueño, como SAOS y el síndrome de piernas inquietas, tienen gran relevancia. Por ello, el insomnio se debe ver como un síntoma de un gran número de patologías, algunas veces subdiagnosticadas. El insomnio repercute en la esfera social, física y mental del paciente. No existe una etiología definida y, generalmente, es multifactorial, por lo cual, su tratamiento también debe serlo. El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada y sólo algunos pacientes con patologías específicas requieren estudios de gabinete. Se debe tener cuidado con el uso de algunos fármacos hipnóticos en el paciente geriátrico que pueden predisponerlo a sufrir accidentes o intoxicaciones. No se aconseja el empleo de benzodiazepinas de larga duración, opioides o antipsicóticos como medicamentos de primera línea. Los antihistamínicos no son recomendados en el insomnio crónico y la evidencia para la valeriana no es del todo concluyente (Navarro-Cabrera et al, 2013; Tello-Rodríguez et al, 2016; Urrestarazu e Iriarte, 2016).

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es considerado como el trastorno de movimiento más frecuente, aumenta con la edad y afecta entre 1.9 y 15% de la población. En el adulto mayor se identifican dos fenotipos: 1) con inicio antes de los 50 años, usualmente de origen genético, y 2) comenzando después de los 50 años, generalmente secundario a alguna patología por investigar. Existe asociación con otras entidades, como deficiencia de hierro, problemas renales, así como incremento del riesgo vascular. Además, es necesario descartar patologías como polineuropatías o calambres. El cuadro se caracteriza por la necesidad de mover las piernas, que aparece en reposo y con predominio nocturno, en tanto que el movimiento voluntario alivia transitoriamente esta sensación. Aproximadamente, un 80% de las personas con esta condición pueden tener movimientos periódicos involuntarios durante el sueño. El tratamiento dependerá del nivel de severidad y los medicamentos más empleados son los agonistas dopaminérgicos (Tello-Rodríguez et al, 2016).

ENVEJECIMIENTO Y DECLIVE COGNITIVO

Desde hace años, los neurocientíficos cognitivos se han interesado en conocer los procesos subyacentes al llamado envejecimiento cognitivo. Su estrategia de investigación busca conocer cómo los cambios que el envejecimiento natural produce en la estructura y función cerebral se relacionan con los cambios cognitivos que, a nivel conductual, observan los psicólogos y neuropsicólogos en sus pacientes. Los resultados de estas investigaciones enriquecen el conocimiento sobre los aspectos neurobiológicos y cognitivos de la vejez. En este contexto, debe subrayarse que la memoria es una capacidad o proceso mental de complejidad extraordinaria, tanto a nivel neurobiológico como cognitivo. Al respecto, los investigadores siguen reconociendo la gran magnitud del problema acerca de los mecanismos del cerebro para almacenar y recuperar la experiencia y cómo esa experiencia retenida se expresa a nivel cognitivo y guía nuestra conducta. Ésa la función básica de la memoria: acumular conocimiento y habilidades que nos permitan responder de la manera más eficaz o adaptativa posible a las demandas constantes del mundo en que vivimos. La memoria, por tanto, se define como la capacidad para adquirir, retener y utilizar conocimiento y habilidades. Teniendo en cuenta la extraordinaria complejidad y heterogeneidad del medio, la memoria ha sido equipada por la evolución con un conjunto de sistemas independientes e interactuantes que se diferencian entre sí por el tipo de información que procesan, las reglas de funcionamiento y los mecanismos cerebrales en los que están inmersos. La memoria, entonces, no es una entidad unitaria, como se ha creído tradicionalmente, sino un conjunto diverso de sistemas especializados en el procesamiento de los diferentes tipos de información del mundo circundante (Ruiz-Vargas, 2008).

Los cambios a nivel cognitivo que se presentan en la vejez, como la pérdida de objetos o no recordar fácilmente asuntos cotidianos y palabras, más allá de lo “aceptable”, tienen que ver con el deterioro cognitivo leve y no necesariamente con la demencia, ya que para esto último debe cumplir con dos o más factores que influyan de manera significativa en la vida del sujeto (Ardila, 2003; Ayuso et al, 2008). Dentro de las deficiencias más importantes de la vejez se evidencia que la memoria tiene una manifestación significativa (Pousada y de la Fuente, 2005). La memoria está influenciada, entonces, por aspectos como la repetición e incluso se facilita su evocación si la información tiene un contenido emocional. Al relacionar el envejecimiento a diversos cambios o afectaciones, se han encontrado planteamientos que asocian la edad adulta con cambios emocionales y cómo influyen éstos en diferentes procesos de cambio en la vejez, como la memoria declarativa (Artaso-Irigoyen et al, 2004; García-Rodríguez et al, 2008; Solís-Vivanco, 2012). De este modo, las funciones afectadas en etapas adultas están relacionadas a cambios físicos y cognitivos, sin embargo, las emociones parecen tener menor daño con el paso de los años, generando beneficio a esferas como la motivación y la competencia emocional (Ardila y Rosselli, 2007; Isaakowitz et al, 2000; Iacub, 2013; Pino y Andreani, 2006).

A este respecto, se ha reportado la influencia de las emociones sobre la memoria y, además, se han identificado el tipo y

características de las emociones con mayor influencia sobre la memoria en el deterioro cognitivo leve (DCL). En efecto, la memoria emocional permanece, en gran medida, intacta con la edad, aunque hay hallazgos mixtos respecto a qué tipo de información se conserva. Los cambios en la conectividad funcional en el lóbulo temporal medial y la corteza frontal pueden ser la base de las alteraciones de la memoria emocional en el envejecimiento y son particularmente vulnerables a los trastornos relacionados con la edad. Sin embargo, es posible que se pueda aprovechar la interacción entre las emociones y la memoria para aliviar la disfunción de esta última en la vejez. Cabe señalar que la relación entre la emoción y la memoria en el envejecimiento es compleja, ya que existen sesgos emocionales que pueden diferir dependiendo de factores, como las patologías subyacentes o las hormonas del estrés (Ferguson y Leal, 2022).

En este contexto, Botelho et al (2004 y 2008) afirman que los contenidos emocionales favorecen la evocación de la información a largo plazo, donde se integra el funcionamiento del lóbulo temporal izquierdo con un mejor desempeño de la memoria. Además, Dechent (2008) y Mato et al (2014) postulan que, en el DCL, las emociones desempeñan un papel importante en la codificación y posterior almacenamiento de la información y que son eficaces para favorecer las asociaciones con los recuerdos a evocar. En consideración a lo anterior, el funcionamiento de la actividad cerebral y la revisión de patologías neurológicas y temáticas clínicas deben orientarse desde el abordaje de la neuropsicología y su relación con disciplinas científicas, asumiéndola como el estudio científico de la conducta, las emociones, la cognición y el pensamiento como producto de la actividad cerebral que toma como base la funcionalidad normal y/o alterada del sistema nervioso y su organización anatómica y fisiológica. A su vez, el DCL debe entenderse como una condición patológica del envejecimiento que agudiza las pérdidas cognitivas asociadas a funciones de las memorias y que involucra un deterioro en el comportamiento y la calidad de vida del adulto mayor, sin que estas pérdidas trasciendan a un desgaste global de las funciones neuropsicológicas, más allá de la memoria y sus repercusiones en la cotidianidad del adulto. De igual forma, en la mayoría de los casos, el DCL puede tomarse como predecesor de estadios iniciales de un cuadro demencial, sin que ello se considere una condición que automáticamente terminará por establecerse (Ríos-Flórez et al, 2018).

Los grandes síndromes geriátricos representan una caja de Pandora de situaciones de prediscapacidad y, por tanto, constituyen un foco ideal en donde centrar las medidas de prevención. En muchas ocasiones, estas circunstancias pueden pasar desapercibidas para los profesionales de la salud. Los actuales síndromes geriátricos incluyen: fragilidad, sarcopenia, anorexia, delirium, caídas, fatiga, polifarmacia, depresión, demencia y deterioro cognitivo leve. El reconocimiento en fases precoces del DCL es muy importante, porque en algunos casos existe una causa tratable que permitirá incluir medidas preventivas o terapéuticas, así como planificar los cuidados.

Síntomas neuropsiquiátricos

En pacientes con demencia aparecen con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos, aunque también se presentan en pacientes con DCL, e incluso pueden ser las primeras manifestaciones de un proceso neurodegenerativo que antecede la aparición de síntomas cognitivos. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos se relaciona con mayores tasas de conversión a demencia en pacientes con DCL (Agüera y López, 2017). Los síntomas neuropsiquiátricos son muy diferentes entre sí y pueden tener su origen en distintas alteraciones cerebrales (Agüera y López, 2017). Entre otros, se han relacionado con reacciones psicológicas al proceso neurodegenerativo: traumatismos (Rao et al, 2010; Rosenberg et al, 2011), lesiones vasculares (Luchsinger et al, 2008), efectos farmacológicos (Vilalta-Franch et al, 2013), origen genético (Sweet et al, 2010), presencia de ovillos neurofibrilares (Tekin et al, 2001), disminución de las células piramidales (Förstl et al, 1994), disfunción en el metabolismo estriado de la dopamina (Tanaka et al, 2003), mecanismos neuroinflamatorios (Capuron y Miller, 2004) o hipometabolismo en regiones corticales específicas (Sultzer et al, 2014).

La idea de que hay cuadros de síntomas neuropsiquiátricos que pueden anteceder a la demencia fue señalada por Taragano y Allegri (2003), definiendo el concepto de deterioro comportamental leve como “un cuadro con alteraciones de conducta de reciente aparición asociado a un deterioro cognitivo leve”. Los primeros criterios planteaban el deterioro comportamental leve, o deterioro leve del comportamiento (MBI, por sus siglas en inglés), como un estado de transición entre la normalidad y la demencia frontotemporal, caracterizado por cambios conductuales persistentes y síntomas psiquiátricos leves, especialmente desinhibición, en ausencia de alteración en las actividades de la vida diaria y de demencia, sin quejas importantes de memoria (Taragano y Allegri, 2003). Empleando estos criterios, la conversión a demencia era el doble en pacientes con deterioro comportamental leve que con DCL (Taragano et al, 2009). Ampliando lo antes descrito, el Deterioro Leve del Comportamiento es un cuadro de alteración de la conducta en el adulto mayor, de más de 6 meses de evolución; este cuadro se refiere a cambios sutiles en el comportamiento o la personalidad de un individuo que pueden afectar su vida diaria y puede manifestarse como olvidos frecuentes, dificultad para concentrarse, cambios en el estado de ánimo o alteraciones en las relaciones sociales (Arriola et al, 2017; Agüera y López, 2017).

Según la importancia de los síntomas neuropsiquiátricos, la Asociación de Alzheimer estableció los criterios de la ISTAART (International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment) de deterioro comportamental leve, que incluyen las siguientes áreas de evaluación: motivación, afecto, control de impulsos, adecuación social y percepciones/contenido del pensamiento. Estos criterios permiten identificar los síntomas neuropsiquiátricos para valorar prospectivamente el riesgo de desarrollo de demencia. Posteriormente, se estableció la escala MBI-C (Mild Behavioral Impairment Checklist), que permite operativizar el concepto de deterioro comportamental leve (Agüera y López, 2017).

Así, se han consensuado criterios diagnósticos para la alteración conductual leve que pretenden una aplicación más generalizada

a los propuestos con anterioridad (básicamente, inclusión a partir de los 50 años, con o sin DCL asociado); estos criterios incluyen: 1) cambios en la conducta o en la personalidad de más de 6 meses de duración, a partir de los 50 años, observados por el propio paciente, el informador o el médico; estos cambios contemplan al menos uno de los siguientes: disminución de la motivación (apatía, indiferencia), alteraciones afectivas (ansiedad, disforia, irritabilidad, euforia, carácter cambiante), impulsividad (agitación, desinhibición, obsesividad, etc.), conducta social inapropiada (pérdida de empatía, retracción/rigidez social, exacerbación de rasgos previos de personalidad), percepciones anormales (ilusiones, alucinaciones). 2) Las alteraciones de conducta son de la suficiente severidad como para producir, al menos, una disfunción en las áreas siguientes: relaciones interpersonales, otros aspectos del funcionamiento social, actividad laboral; la persona mantiene, generalmente, su independencia para realizar las actividades de la vida diaria con mínimas interferencias. 3) Aunque puedan existir comorbilidades de otro tipo, los cambios de conducta o personalidad no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos psicóticos), traumatismos o debido a los efectos de un tratamiento farmacológico u otras sustancias. 4) El paciente no reúne criterios de un síndrome demencial, entre ellos, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular (Ismail et al, 2016; Agüera y López, 2017).

BIOMARCADORES

Un biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico, debe poder medirse objetivamente y ser útil como indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico. Es decir, los biomarcadores son variables bioquímicas, fisiológicas y/o anatómicas que son medibles, *in situ*, con el objetivo de identificar características específicas de una enfermedad o diferenciarla de otra (Jack et al, 2010). En la actualidad, diversas investigaciones incluyen marcadores biológicos y neurales para estudiar el funcionamiento cognitivo (Valls-Pedret et al, 2010; Guillén et al, 2024). En el contexto de lesiones neuronales o procesos degenerativos, estos biomarcadores son especialmente relevantes para el diagnóstico temprano y el seguimiento de enfermedades del sistema nervioso. Así, el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas requiere principalmente técnicas de imagen funcional del cerebro o pruebas invasivas como la punción lumbar para evaluar el líquido cefalorraquídeo (Koničková et al, 2022).

Existen biomarcadores que pueden ser utilizados para establecer qué pacientes con deterioro cognitivo corresponden a la EA, son los que reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas, tales como la proteína beta-amiloide y la proteína tau. La determinación conjunta de bajos niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A β 42 y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde DCL hacia EA. Varios trazadores para proteína amiloide permiten identificar altos niveles de unión al amiloide en los lóbulos frontales y en otras estructuras

corticales. Recientemente se han obtenido varios ligandos altamente selectivos para los depósitos de proteína tau. En un metaanálisis realizado recientemente sobre la prevalencia de amiloide en sujetos sin demencia, se analizaron 890 publicaciones de tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide; si se comparan las cifras de prevalencia de amiloide en series de anatomía patológica, éstas se sitúan entre un 10 y un 60%, comparadas con las de PET/LCR, que lo hacen entre un 10 y un 70%. Se sabe que la positividad para PET de amiloide es mayor, hasta dos veces, comparada con sujetos cognitivamente normales y de la misma edad. Por tanto, los trabajos concluyen que dicha positividad incrementa con la edad y con la presencia del alelo APOE4 (variante conocida por aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer). A la edad de 90 años, la positividad para amiloide se asocia a un 40% de los no portadores de APOE4 y a más de un 80% de los portadores con una cognición absolutamente normal. Debe considerarse que no siempre un PET amiloide positivo es diagnóstico de EA y más si nos adentramos en edades superiores a los 80 años, donde la comorbilidad es muy frecuente y los errores diagnósticos más plausibles. Saber definitivamente cómo funciona este depósito de amiloide en sujetos ancianos cognitivamente normales será el reto de los siguientes años y, probablemente, nos ayudará a entender mejor las bases moleculares del envejecimiento cerebral normal.

Los biomarcadores que reflejan lesión neuronal o proceso neurodegenerativo se sitúan en este apartado, esto es, un buen número de medidas funcionales y estructurales que incluyen atrofia cerebral e hipometabolismo o hipoperfusión determinada por resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); esta última proporciona información sobre la función del órgano estudiado y las posibles alteraciones a nivel molecular. La RMN permite estudiar distintas áreas en el lóbulo temporal medial, como el hipocampo, circunvolución hipocámpica, subiculum, córtex entorrinal y amígdala, siendo la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia. También se puede observar patología vascular en forma de enfermedad de pequeño vaso que se manifiesta como hiperintensidades, infartos subcorticales, lagunas y microsangrados. Los cambios en la composición y función molecular preceden a la atrofia detectable por imagen estructural. La utilización de PET con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) es una técnica de diagnóstico no invasiva de la medicina nuclear, da una medida del metabolismo de glucosa y de la función sináptica. Se observa hipometabolismo en la corteza temporoparietal, asociación frontal y cíngulo posterior. En el deterioro vascular, el hipometabolismo se localiza en la región subcortical y corteza sensitivo-motora. El PET-FDG es un buen predictor de progresión en el deterioro cognitivo en los 2 años siguientes. La neuroimagen funcional mediante RMN y PET-FDG ha cobrado un especial valor en el avance del conocimiento sobre los mecanismos que subyacen al envejecimiento normal y la difícil línea divisoria con la EA, en su vertiente más preclínica y prodrómica. Estudios aún preliminares sobre el depósito de proteína tau, utilizando PET 18F T807, observaron una mayor captación en sujetos con DCL a nivel de regiones neocorticales, incluida la porción inferior del lóbulo temporal. Los depósitos en esta región poseen íntima relación con cambios liga-

dos a la edad y se postula la posibilidad de representar la denominada taupatía primaria ligada a la edad, sin que ello implique la presencia de demencia.

Se puede determinar un tercer grupo de biomarcadores relacionados con procesos como muerte neuronal, daño sináptico, estrés oxidativo e inflamación, que pueden ser considerados como parte de una cascada de eventos o un mecanismo de defensa. Se han observado niveles elevados de IL-6, TNF- α , TGF- β , IL1 β y osteopontina. El YKL-40 es un marcador de la actividad de astrocitos que se encuentra elevado en LCR de pacientes con EA en sus fases clínicas iniciales. El YKL-40 podría ser incluso un marcador pronóstico en personas sin alteración cognitiva. Los marcadores genéticos podrían tener utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica en las personas con DCL. Está firmemente establecida la asociación entre una isoforma (E4) de la apolipoproteína E (ApoE) y la EA de comienzo tardío. Posiblemente, el acceso a la información genómica desempeñará en el futuro un papel importante para predecir la eficacia de las inmunoterapias dirigidas a los distintos procesos neurodegenerativos. Finalmente, en un reciente metaanálisis realizado con 15,000 participantes de 16 países, se estableció que aquéllos con DCL con APOE ϵ 4, niveles anormales de proteína tau en LCR, atrofia hipocámpica, entorrinal y temporal, depresión, diabetes, hipertensión, sexo femenino, puntuaciones bajas en el MMSE y altas en el ADAS-Cog tenían el mayor riesgo de progresión a demencia (Arriola et al, 2017).

El avance en las técnicas de exploración cerebral ha permitido el desarrollo de líneas de investigación muy específicas en torno al DCL y la demencia de tipo Alzheimer (Binney et al, 2010). Una técnica utilizada para explorar el funcionamiento cerebral es el electroencefalograma (EEG). Al respecto, es posible afirmar que el patrón de un EEG, en sujetos que están en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por un incremento en la actividad de ondas theta y una disminución en la actividad beta, y, posteriormente, en la actividad de ondas alfa, en tanto que el aumento en las ondas delta sería esperable en los estados más avanzados de la enfermedad (Babiloni et al, 2004).

Estos indicadores serían similares en sujetos con DCL, sin embargo, existen divergencias empíricas por cuanto, en algunos estudios, estas variaciones espectrales permiten distinguir bien a los sujetos con DCL de sujetos con demencia de tipo Alzheimer, pero se torna más difícil al momento de querer diferenciar a los sujetos sanos de aquellos con DCL (Fernández et al, 2012). Forlenza y colaboradores (2013). Se refieren a las técnicas de neuroimagen como la medida menos invasiva para indagar en los cambios que diferentes patologías generan en el cerebro. En relación con el DCL, estos autores afirman que la resonancia magnética, así como las tomografías por emisión de positrones, son medios importantes para detectar, a través de estudios longitudinales, los cambios estructurales y la pérdida de volumen en áreas específicas del cerebro como el hipocampo y una disminución del grosor de la corteza cerebral (Forlenza et al, 2013). Es posible afirmar que la caracterización de estos cambios constituye un importante biomarcador para detectar a sujetos en riesgo de deterioro cognitivo y realizar diagnósticos más pertinentes.

Entre los biomarcadores del DCL se encuentran la proteína tau (forma parte del citoesqueleto de las células y se expresa principalmente en las neuronas) y el péptido beta amiloide 42. La saturación o hiperfosforilación de la proteína (P-tau) favorece la formación de ovillos neurofibrilares, los que afectan principalmente a los lóbulos temporales mediales y a las estructuras corticales asociativas. El péptido beta amiloide, por su parte, es el componente esencial de las placas neuríticas, el principal marcador de neurodegeneración cerebral. A nivel fisiológico, la producción defectuosa o excesiva de este péptido origina procesos de reacciones inflamatorias localizadas y cambios a nivel neuronal como consecuencia de la fosforilación de la proteína tau, lo que eventualmente podría causar disfunción y muerte neuronal (Hansson et al, 2010; Mrazek, 2009).

En la utilización de biomarcadores, se ha desarrollado el concepto de reserva cerebral, traducido en la medición del tamaño del cerebro y el recuento neuronal. Diversas investigaciones han demostrado que los sujetos con patologías cerebrales presentan indicadores de menor reserva cerebral que los sujetos sanos, controlando por edad (Borroni et al, 2008; Díaz-Orueta et al, 2010; Fratiglioni y Wang, 2007; Satz, 1993). Debe señalarse que la capacidad actual de implementar el análisis de los pacientes/sujetos mediante biomarcadores incrementa la complejidad diagnóstica, pero a la vez ayudará a aclarar realmente qué es envejecer con normalidad y qué no.

A partir de los antecedentes antes expuestos, es posible afirmar que los estudios sobre envejecimiento deben procurar considerar los factores cognitivos y su influencia en el funcionamiento del adulto mayor, ya que los signos iniciales de disfunción cognitiva no aparecen exclusivamente en la adquisición y recuperación de información, sino también en la capacidad de organización y, en algún sentido también, afectan el funcionamiento en la vida cotidiana.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta D, Brusco LI, Guglielmetti PF, Guerra M, Mena R, Nitrini R, Trujillo Z, Ventura R: La enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento. Una perspectiva latinoamericana. Editorial Panamericana. 2012.
- Agüera-Ortiz L, López-Álvarez J: Deterioro comportamental leve: un nuevo concepto para las fases prodrómicas de la demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 52(Supl 1), 24-27, 2017.
- Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, Del Nido-Varo L, García-Rosel ES, Pérez-Martínez DA, Ismail Z: Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Rev Neurol*, 65(7): 327-334, 2017.
- Alhola P, Polo-Kantola P: Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 3(5): 553-567, 2007.
- Alonso Jiménez R, Moros García MT: Intervención psicomotriz en personas mayores. *TOG (A Coruña)*, 8(14): 13, 2011.
- Anderton BH: Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev*, 123: 811-817, 2002.

- Andreescu C, Teverovski E, Fu B, Hughes TF, Chang CCH, Ganguli M: Old worries and new anxieties: Behavioral symptoms and mild cognitive impairment in a population study. *Am J Geriatr Psych*, 22: 274-284, 2014.
- Apóstolo J, Bobrowicz-Campos E, Gil I, Silva R, Costa P, Couto F, Cardoso D, Barata A, Almeida M: Cognitive stimulation in older adults: An innovative good practice supporting successful aging and self-care. *Translat Med*, 19(13): 90-94, 2019.
- Ardila A: El proceso de envejecimiento normal. En: Las demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento (Arango JC, Fernández S, Ardila A, Eds). *El Manual Moderno*, México. 2003.
- Ardila A, Rosselli M: Neuropsicología clínica. *El Manual Moderno*, México. 2007.
- Arias Jiménez MS, Gutiérrez Soto Y: Envejecimiento saludable basado en el fortalecimiento de las capacidades cognitivas y el reforzamiento de prácticas saludables de un grupo de personas adultas mayores. *Población y Salud en Mesoamérica*, 17(2): 2020.
- Arriola Manchola E, Carnero Pardo C, Freire Pérez A, López Mongil R, López Trigo JA, Manzano Palomo S, Olazarán Rodríguez J: Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*, 2017.
- Artaso-Irigoyen B, Goñi-Sarriés A, Gómez-Martínez A: Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Rev Neurol*, 38(6): 506-510, 2004.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely Y: Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 4768-4775, 2009.
- Ayala San Martín LS: Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. *Ene*, 14(3): 2020.
- Babiloni C, Binetti G, Casseta E, Cerboneschi D, Dal forno G, Del Percio C: Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22: 57-67, 2004.
- Baddeley A, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H: Dementia and working memory. *The Quarterly J Exp Psychol Sec*, 38(4): 603-618, 1986.
- Baltes PB: Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. *Develop Psychol*, 23: 611-626, 1987.
- Baltes PB, Baltes MM: *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences*. Cambridge University Press. 1990.
- Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garces M, Fages EM, Andreu-Catalá M: Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*, 38: 323-326, 2004.
- Barrera M, Donolo D, Rinaudo MC: Riesgo de demencia y niveles de educación: cuando aprender es más saludable de lo que pensamos. *Anales Psicol* 26: 34-40, 2010.
- Bennett IJ, Madden DJ: Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276: 187-205, 2014.
- Berrío Valencia MI: Aging population: A challenge for public health. *Colomb J Anesthesiol*, 40(3): 192-194, 2012.

- Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJ, Ralph MAL: The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: Evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, 20: 2728-2738, 2010.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ: The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*, 4: 149-163, 2015.
- Blinkovskaya Y, Weickenmeier J: Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Mech Eng*, 7, 7056530, 2021.
- Bom J, Feld GB: Sleep to upscale, sleep to downscale: Balancing homeostasis and plasticity. *Neuron*, 75(6): 933-955, 2012.
- Born J, Feld GB: Sleep to upscale, sleep to downscale: Balancing homeostasis and plasticity. *Neuron*, 75, 933, 2012.
- Borrás Blasco C, Viña Ribes J: Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiológicas del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 51(Suppl 1): 3-6, 2016.
- Borroni B, Premi E, Agosti C, Alberici A, Garibotto V, Bellelli G, Padovani A: Revisiting brain reserve hypothesis in fronto-temporal dementia: Evidence from a brain perfusion study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28: 130-135, 2008.
- Botelho S, Acevedo L, Conde C, Fandiño J, Becerra C: Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en pacientes lobectomizados. *Rev Latinoam Psicol*, 40(2): 229-241, 2008.
- Botelho S, Martínez L, Conde C, Prada E, Becerra C: Evaluación de la memoria declarativa asociada con contenido emocional en una muestra colombiana. *Rev Latinoam Psicol*, 36(2): 229-242, 2004.
- Bravo CM: Envejecimiento cognitivo: pérdidas y ganancias. *Redalyc. Int J Develop Educ Psychol*, 2(1): 289-301, 2006.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, Beilby JP, Lim EM, Wilson SG, O'Leary PC, Walsh JP: Age-related changes in thyroid function. A longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 1554-1562, 2012.
- Buckner RL, Corbetta M, Schatz J, Raichle ME, Petersen SE: Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(3): 1249-1253, 1996.
- Calderón JC: El músculo esquelético como órgano endócrino. *Iatreia*, 26(4-5), 2013.
- Calderón L, Congote C, Richard S, Sierra S, Vélez C: Aportes desde la teoría de la mente y de la función ejecutiva a la comprensión de los trastornos del espectro autista. *Rev CES Psicol*, 5(1): 79-80, 2012.
- Calero García MD, Navarro-González E: Eficacia de un programa de entrenamiento en memoria en el mantenimiento de ancianos con y sin deterioro cognitivo. *Clínica y Salud*, 17(2), jul/sep, 2006.
- Campbell NL, Unverzagt F, La Mantia MA, Khan BA, Boustani MA: Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clin Geriatr Med*, 29: 873-893, 2013.

- Cancino M, Rehbein L: Factores de riesgos y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia Psicológica*, 34(3): 183-189, 2016.
- Cansino S, Torres-Trejo F, Estrada-Manilla C, Hernández-Ramos E, Martínez-Galindo JG, Gómez-Fernández T, Ayala-Hernández M, Ramírez-González MD, Ruiz-Velasco S, Rehbein L: Mediators of episodic memory decay across the adult life span. *Sci Rep*, 8(1): 2610, 2018.
- Capuron L, Miller AH: Cytokines and psychopathology: Lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry*, 56: 819-824, 2004.
- Carballo-García V, Arroyo-Arroyo MR, Portero-Díaz M, Ruiz-Sánchez de León JM: Efectos de la terapia no farmacológica en el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo: consideraciones sobre los objetivos terapéuticos. *Neurología*, 28(3): 160-168, 2013.
- Casey DA: Management of the patient in geriatric psychiatry. (En: *Psychiatry*. Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB, Eds). Oxford, Wiley Blackwell, 4th Ed, Vol. 2 pp 2439-2452, 2015.
- Castilla Castilla J: Envejecimiento activo y estimulación cognitiva: una nueva visión de la vejez. Dirección General de Divulgación de la Ciencias de la UNAM. México. 2014.
- Cavazzana A, Röhrborn A, Garthus-Niegel S, Larsson M, Hummel T, Croy I: Sensory-specific impairment among older people. An investigation using both sensory thresholds and subjective measures across the five senses. *PLoS One*, 13(8), e0202969, 2018.
- Chaker L, Koreevar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Peeters RP: Thyroid function characteristics and determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid*, 26: 1195-1204, 2016.
- Chen P, Cai H, Bai W, Su Z, Tang Y-L, Ungvari GS, Ng CH, Zhang Q, Xiang Y-T: Global prevalence of mild cognitive impairment among older adults living in nursing homes: A meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. *Translational Psychiatry*, 13, 88, 2023.
- Cho S, Stout-Delgado HW: Aging and lung disease. *Annu Rev Physiol*, 82: 433-459, 2020.
- Coronel Carvajal C: Remodelación pulmonar: mecanismos implicados y de cómo prever daños. *Rev Mex Pediatr*, 71(6): 297-298, 2004.
- Damoiseaux JS: Effects of ageing on functional and structural brain connectivity. *Neuroimage*, 160: 32-40, 2017.
- DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R et al: Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study establishing what is normal. *Neurobiol Ageing*, 26: 491-510, 2005.
- Dechent C: Depresión geriátrica y trastornos cognitivos. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 19: 339-346, 2008.
- Deiner S, Silverstein JH: Anesthesia for geriatric patients. *Minerva Anestesiol*, 77(2): 180-189, 2011.
- De Mendonça-Lima CA, Ivbijaro G: Mental health and wellbeing of older people: Opportunities and challenges. *Mental Health Fam Med*, 10(3): 125-127, 2013.
- Dharia S, Slane A, Jian M, Conner M, Conley AJ, Brissie RM, Parker CR Jr: Effects of aging on the cytochrome b5 expression

- in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 4357-4361, 2005.
- Díaz-Orueta U, Buiza-Bueno C, Yanguas-Lezaun J: Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futuras: *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 45: 150-155, 2010.
- Dickstein DI, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SI, Hof PR: Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 6(3): 275-284, 2007.
- Didier E, MacLean A, Mohan M et al: Contributions of nonhuman primates to research on aging. *Veterinary Pathology*, 53(2): 277-290, 2016.
- Donoso A: Deterioro y demencia: Orientación para médicos no especialistas. *Cuadernos Neuropsicol*, 1: 115-126, 2007.
- Donoso A, Vázquez C: Deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer: Presentación de dos casos. *Rev Psicol*, 11: 9-15, 2002.
- Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, Chen R, Chooljian MS, Li J, Kung S, Jiang KP, Conboy IM: Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun*, 5: 4082, 2014.
- Esler M, Lambert G, Kaye D, Rumantir M, Hastings J, Seals DR: Influence of aging on the sympathetic nervous system and adrenal medulla at rest and during stress. *Biogerontology*, 3: 45-49, 2002.
- Ethiraj J, Palpagama TH, Turner C, van der Werf B, Waldvogel HJ, Fauli RLM, Kwakowski A: The effect of age and sex on the expression of GABA signaling components in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Sci Reports*, 11, 21470, 2021.
- Fabres L, Moya P: Sueño: conceptos generales y su relación con la calidad de vida. *Rev Med Clin Condes*, 32(5): 527-534, 2021.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, Cahn-Weiner D, DeCarli C: MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(4): 217, 2006.
- Ferguson LA, Leal SL: Interactions of emotion and memory in the aging brain: Neural and psychological correlates. *Curr Behav Neurosci Rep*, 9: 47-57, 2022.
- Ferguson SJ, Goodwin AD: Optimism and well-being in older adults: The mediating role of social support and perceived control. *Int J Aging Hum Dev*, 71: 43-68, 2010.
- Fernández A, Turrero A, Zuluaga P, Gil Gregorio P, del Pozo F, Maestu F, Moratti S: MEG delta mapping along the healthy aging Alzheimer disease continuum: Diagnostic implications. *J Alzheimer Dis*, 35: 495-507, 2012.
- Fernández Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D: Patrones de envejecimiento cerebral. SEGG, Elsevier España, 2017.
- Fjell AM, Walhovd KB: Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21(3): 187-221, 2010.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg G: Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41: 1006-1009, 1991.
- Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF: Mild cognitive impairment (part 1): Clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr*, 35: 178-185, 2013.
- Förstl H, Besthorn C, Burns A, Geiger-Kabisch C, Levy R, Sattel A: Delusional misidentification in Alzheimer's disease-A sum-

- mary of clinical and biological aspects. *Psychopathology*, 27: 194-199, 1994.
- Fotinos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL: Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in ageing and AD. *Neurology*, 64(6): 1032-1039, 2005.
- Franceschini A, Costantini I, Pavone FS, Silvestri L: Dissecting neuronal activation on a brain-wide scale with immediate early genes. *Front Neurosci*, 14, 569517, 2020.
- Fratiglioni L, Wang HX: Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimer's Dis*, 12: 11-22, 2007.
- Garaschuk O: Understanding normal brain aging. *Eu J Physiology*, 473: 711-712, 2021.
- Garcés de Los Fayos EJ, Alcántara Sánchez P, Ureña Villanueva F: Repercusiones de un programa de actividad física gerontológica sobre la aptitud física, autoestima, depresión y afectividad. *Cuadernos de Psicología del Deporte*, 2(2): 57-74, 2002.
- García-Rodríguez B, Fusari A, Ellgring H: Procesamiento emocional de las expresiones faciales en el envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol*, 46(10): 609-617, 2008.
- García Sevilla J: Estimulación cognitiva. Universidad de Murcia, España. 2009.
- González Bernal J, De la Fuente Anuncibay R: Desarrollo humano en la vejez: un envejecimiento óptimo desde los cuatro componentes del ser humano. *Int J Develop Educ Psychol*, 7(1): 121-129, 2014.
- González P, Buonantte F, Cáceres M: Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor; avances en torno al Constructo. *Neurol Arg*, 7(1): 51-58, 2015.
- Grajauskas LA, Siu W, Medvedev G, Guo H, D'Arcy RCN, Song X: MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment. *Ageing Res Rev*, 49: 67-82, 2019.
- Greengood PM, Parasuraman R: Neuronal and cognitive plasticity: A framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, 2, 150, 2010.
- Guía de Práctica Clínica GPC. Catálogo maestro de guías: IMSS 144-08. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, 2012.
- Guillén N, Sarto J, Esteller D, Perales I, Ríos-Guillermo J, Augé JM, Naranjo L et al: Plasma biomarkers predict cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 20(Suppl 2): e091188, 2024.
- Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng K, Alexopoulos GS: Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry*, 24(2): 109-117, 2009.
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, Li J: Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*, 7, article 391, 2022.
- Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Andreasson U, Londos E, Blennow K: Evaluation of plasma Ap 40 and Ap 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 31(3): 357-367, 2010.
- Harada N, Nishiyama S, Satoh K, Fukumoto D, Kakiuchi T, Taukuda H: Age-related changes in the striatal dopaminergic sys-

- tem in the living brain: A multiparametric PET study in conscious monkeys. *Synapse*, 45: 38-45, 2002.
- Harada CN, Love MCN, Triebel KL: Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4): 737-752, 2013.
- Heckhausen J, Baltes PB: Perceived controllability of expected psychological change across adulthood and old age. *J Gerontol*, 46(4): P165-173, 1991.
- Henríquez Abrante A, Núñez Rodríguez M: Psicomotricidad con personas mayores sordas. *Revista Iberoamericana de Psicomotricidad y Técnicas Corporales*, 5(3): 117-136, 2005.
- Hill Z, Honcu P, Krejci M, Kajzar J, Bicikova M, Ondrejikova L, Jandová D, Sterzl I: Envejecimiento, hormonas y receptores. Facultad de Medicina Universidad Charles, Ministerio de Salud de la República Checa, Praga, 2020.
- Huerta López J, Jiménez Gutiérrez C, Del Olmo Téllez H, Maza López M: Remodelación de la vía aérea en asma. *Pediátricas*, 18(2): 60-78, 2009.
- Iacob R: Las emociones en el curso de la vida. Un marco conceptual. *Revista Temática Kairós Gerontología*, 16(4): 15-39, 2013.
- Isaakowitz DM, Charles ST, Carstensen LL: Emotion and cognition. En: *The handbook of aging and cognition* (Cralk FIM, Salthouse TA, Eds), Lawrence Erlbaum Associates Inc, Mahwah. 2000.
- Isaev NK, Stelmashook EV, Genriksh EE: Neurogenesis and brain aging. *Rev Neurosci*, 30(6): 573-580, 2019.
- Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G et al: ISTAART Neuropsychiatric symptoms professional interest area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Demet*, 12: 195-202, 2016.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1): 119-128, 2010.
- Jamaji C, Enwerem N, Van Der Laan L, Koogut K, Eskenazi B, Holland N, Deardorff J, Cardenas A: Las experiencias adversas maternas en la infancia antes del embarazo se asocian con cambios epigenéticos en el envejecimiento de sus hijos. Escuela de Salud Pública y de Medicina de Emergencia de la Universidad de Emorym Atlanta y Escuela de Salud Pública Universidad de California, Berkeley, USA, 2021.
- Jara M: La estimulación cognitiva en personas adultas mayores. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 2007.
- Jiménez A, Stephanie M, Gutiérrez Soto Y: Envejecimiento saludable basado en el fortalecimiento de las capacidades cognitivas y el reforzamiento de prácticas saludables de un grupo de personas adultas mayores en la Clínica Integral de Tibás en 2018. *Población y Salud en Mesoamérica*, 17(2), 2020.
- Jung Choo S, Stout-Delgado HW: Aging and lung disease. *Annu Rev Physiol*, 82: 433-459, 2020.
- Koničková D, Menšíková K, Tučkova L, Héniková E et al: Biomarkers of neurodegenerative diseases: Biology, taxonomy, clinical relevance, and current research status. *Biomedicines*, 10, 1760, 2022.

- Krisko A, Radman M: Protein damage, ageing, and age-related diseases. *Open Biol*, 9: 180249, 2019.
- Kyriazis M: Clinical anti-aging hermetic strategies. *Rejuvenation Res*, 8(2), 2005.
- Lal C, Strange C, Bachman D: Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 141(6): 1601-1610, 2012.
- Lanceta 2. Grupo de Financiación de PMC de Europa, 2013.
- Lee J, Kim H-J: Normal aging induces changes in the brain and neurodegeneration progress: Review of the structural, biochemical, metabolic, cellular, and molecular changes. *Front Aging Neurosci*, 14, 931536, 2022.
- Leng O, Razvi S: Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*, 12, 2, 2019.
- López A, Calero D: Predictores del deterioro cognitivo en ancianos. Facultad de Psicología, Universidad de Granada. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*, 2009.
- Lorusso J: Enfoques óhmicos emergentes en la investigación del envejecimiento. Antioxidantes y señalización redox. Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, Massachusetts. Departamento de Ecología y Seguridad Humana, Universidad Nacional de Investigación de Samara, Samara, Rusia, 29(10): 2017.
- Luchsinger JA, Honig JS, Tang MX, Devanand DP: Depressive symptoms, vascular risk factors, and Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23: 922-928, 2008.
- Lushchak VI: Interplay between bioenergetics and oxidative stress at normal brain aging. Aging is a result of increasing disbalance in the system oxidative stress-energy provision. *Pflugers Arch*, 473(5): 713-722, 2021.
- Mackin RS, Insel P, Aisen PS, Geda E, Weiner MW: Longitudinal stability of subsyndromal symptoms of depression in individuals with mild cognitive impairment: Relationship to conversion to dementia after 3 years. *Int J Geriatr Psych*, 27: 355-363, 2012.
- Maiese K: Efectos del envejecimiento sobre el sistema nervioso. Manual MSD, Merck & Co., Inc., NJ, USA, 2021.
- Martínez-Rodríguez T: Las intervenciones no farmacológicas en las demencias. IX Reunión de la Sociedad de Geriatria y Gerontología de Castilla y León. *Rev Geriatrika*, 18(7): 20-21, 2002.
- Martínez M, Leyva A, Petermann, Troncoso C, Villagran M, Lanuza, Nazar G, Poblete F, Díaz X, Celis C: Factores asociados al deterioro cognitivo en personas mayores en Chile. *Rev Méd Chile*, 2019.
- Márquez-González M, Baltar AL, Puente CP, Romero-Moreno M: El optimismo como factor moderador de la relación entre el estrés y la depresión de los cuidadores informales de personas mayores dependientes. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 44(5): 251-255, 2009.
- Mata C: Inserción profesional de la psicología en el ambiente gerontológico y la práctica clínica con población adulta mayor en la Asociación Hogar Carlos Mata Ulloa (tesis de licenciatura). Universidad de Costa Rica, San José de Costa Rica. 2015.
- McIntyre S, Nagi S, McGlone F, Olausson H: Los efectos del envejecimiento en la función táctil en humanos. Centro de Neurociencia Social y Afectiva, Universidad, Suecia, Centro de

- Investigación en Cerebro y Comportamiento, Liverpool John Moores University, Reino Unido, 2021.
- Melmed S: Functional anatomy of the hypothalamic pituitary axis. En: *The pituitary* (Melmed S, Ed). Academic Press, Los Angeles. 2011.
- Merchán M, Henao J: Influencia de la percepción visual en el aprendizaje. *Ciencia y Tecnología en Salud Visual y Ocular*, 9(1): 94-95, 2011.
- Meyer U, Feldon J, Schedlowsky M, Yee BK: Towards an immuneprecipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Res*, 29: 913-947, 2005.
- Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M: Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legumes tissues: Prooxidant and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med*, 22(5): 861-870, 1997.
- Morrison JH, Baxter MG: The aging cortical synapse hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, 13: 240-250, 2012.
- Muñoz D: *Revista Cubana de Salud Pública*, 2018.
- Navarro-Cabrera JA, Domínguez-Moreno R, Morales-Esponda M, Guzmán-Santos IY: Insomnio en adultos mayores: revisión de literatura. *Arch Med Gen Méx*, 6: 16-21, 2013.
- Naveh-Benjamin M, Cowan N: The roles of attention, executive function, and knowledge in cognitive ageing of working memory. *Nat Rev Psychol*, 2: 151-165, 2023.
- Nigam J: Cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y la inmovilidad. Facultad de Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad de Swansea, Reino Unido, NASA-USA, Departamento de Medicina Geriátrica, Hospital Universitario Llandough, Reino Unido, 2012.
- Nowrangi MA, Rao V, Lyketsos CG: Epidemiology, assessment, and treatment of dementia. *Psychiatr Clin North Am*, 34(2): 275-294, 2011.
- Olmedillas del Moral M, Asavapanumas N, Uzategui NL, Garaschuk O: Healthy brain aging modifies microglial calcium signaling in vivo. *Int J Mol Sci*, 20, 589, 2019.
- OMS: Declaración de la Organización Mundial de la Salud, 2018, <https://www.who.int/es>.
- OMS: Década del Envejecimiento Saludable 2020-2030. Organización Mundial de la Salud, 2019.
- OMS: Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Organización Mundial de la Salud. 2015.
- Osuna CJA: Hormonas sexuales y hueso. *Rev Venez Endocrinol Metab*, 1(1): 9-16, 2003.
- Ota M, Yasuna F, Ito H, Scki C, Nozaki S, Asada T et al: Age related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-(beta-11 C) DOPA. *Life Sci*, 79: 730-736, 2006.
- Parapar Barrera C, Fernández Nuevo JL, Rey Campos J, Ruiz Yaniz M: Informe de la I+D+I sobre el envejecimiento. Fundación General CSIC, 2011.
- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK: Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(2): 299-320, 2002.

- Pauwels L, Maes C, Swinnen SP: Aging, inhibition and GABA. *Aging*, 10(12): 3645-3646, 2018.
- Pawelec G: Immunosenescence and human longevity. *Biogerontology*, 4(3): 167-170, 2003.
- Peters R: Aging and the brain. *Postgrad Med J*, 82, 84-88, 2006.
- Petersen RC, Morris JC: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62: 1160-1163, 2005.
- Philippe T, Labardi A, Hirokawa K, Mocchegiani E, Lesourd B, Castle S, Wikby A, Franceschi C, Pawelec G: Terapia de inmunopoyo en el envejecimiento. Centro de Investigación del Envejecimiento, Programa de Inmunología, División Geriátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Sherbrooke, Quebec, Canadá, 2007.
- Piechal A, Jakimiuk A, Mirowska-Guzel D: Sigma receptors and neurological disorders. *Pharmacol Rep*, 73(6): 1582-1594, 2021.
- Pignatti E, Leng S, Carlone DL, Breault DT: Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex. *Mol Cell Endocrinol*, 441: 146-155, 2017.
- Pino G, Andreani C: Aprendizaje mayor, guía de orientaciones gerontológicas para el aprendizaje de personas mayores. Sugereencias metodológicas para facilitadores del INP. Atenas Ltda, Santiago de Chile. 2006.
- Pop GM, Crivii C, Opincariu I: Anatomy and function of the hypothalamus. En: *Hypothalamus in health and diseases* (Baloyannis SJ, Gordeladze J, Eds). Intech Open Ltd, London. 2018.
- Pose M, Mares F: Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina, 2010.
- Pousada M, de la Fuente J: Envejecimiento y cambio cognitivo. En: *Gerontología, actualización, innovación y propuestas* (Pinazo S, Sánchez M, Eds). Pearson Educación, España. 2005.
- Rammohan A, Zyryanov GV, Bhagath YB, Manjula K: Antioxidants: Structure-activity of plant polyphenolics. *Vit Horm*, 121: 395-411, 2023.
- Ramos F: Salud y calidad de vida en las personas adultas mayores. *Rev Pedagógica*, 16: 83-104, 2010.
- Rao V, Rosenberg P, Miles QS, Patadia D, Treiber K, Bertrand M et al: Neuropsychiatric symptoms in dementia patients with and without a history of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatric Clin Neurosci*, 22(2): 166-172, 2010.
- Rieben C, Segna D, Da Costa BR, Collet TH, Chaker L, Aubert CE, Baumgartner C, Almeida OP et al: Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 101: 4945-4954, 2016.
- Rieckmann A, Karlsson S, Karlsson P, Brehmer Y, Fischer H, Farde L, Nyberg L, Bäckman L: Dopamine D1 receptor associations within and between dopaminergic pathways in younger and elderly adults: Links to cognitive performance. *Cereb Cortex*, 21(9): 2023-2032, 2011.
- Ríos-Flórez JA, Escudero Corrales C, Bautista-Ortiz LY: Influencia de las emociones sobre los procesos de la memoria declarativa en el deterioro cognitivo leve. *Rev Katharsis*, 25: 3-21, 2018.

- Ríos J, Escudero C, Bautista L: Influencia de las emociones sobre los procesos de la memoria declarativa en el deterioro cognitivo leve. *Catársis*, (25): 2017.
- Rodríguez Riaño J, Basto Moreno DN: Beneficios de un programa de estimulación cognoscitivo/comunicativo en adultos con deterioro cognitivo moderado derivado de demencia. *Rev Areté*, 12(1): 128-139, 2012.
- Roger L, Tomas F, Gire V: Mecanismos y regulación de la senescencia celular. Laboratorio de Estructura e Inestabilidad de Genomas, Centro de Investigación de Biología Celular de Montpellier, Universidad de Montpellier, París, Francia, 2021.
- Rommy B: Envejecimiento: Cambios bioquímicos y funcionales del Sistema Nervioso Central. Depto. Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2005.
- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby B, Oh E, Leoutsakos JM, Lyketsos CG: Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: The importance of executive dysfunctions. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(4): 364-372, 2011.
- Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J: Clinical neurophysiology of aging brain. From normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83: 375-400, 2007.
- Ruiz-Vargas JM: Envejecimiento y memoria: ¿cómo y por qué se deteriora la memoria con la edad? *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 43(5): 268-270, 2008.
- Russell G, Lightman S: The human stress response. *Nature Rev Endocrinol*, 15: 525-534, 2019.
- Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, Tosun D, Mattsson N, Jack CR, DeCarli C, Petersen R, Aisen PS, Weiner MW, Mackin RS: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hasten conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psych*, 2015. doi: 10.1016/j.jagp.2015.03.006
- Saleh MF, Jara LR, Michea AL: Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Med Clin Condes*, 23(1): 19-29, 2012.
- Salgado A, Cantera IR: Manual de geriatría. Ediciones Científicas y Técnicas. 2002.
- Salthouse TA: Effects of age and skill in typing. *J Exp Psychol General*, 113: 345-371, 1984.
- Sánchez J, Torrellas G: Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales. *Rev Neurol*, 52: 300-305, 2011.
- Sanjuán M, Navarro E, Calero MD: Effectiveness of cognitive interventions in older adults: A review. *Eur J Investig Health Psychol Educ*, 10: 876-898, 2020.
- Santamaría J: Mecanismos y función del sueño: su importancia clínica. *Med Clin (Barc)*, 120(19): 750-755, 2003.
- Sardinero A: Estimulación cognitiva para adultos. Madrid, Grupo Gesfomedia. 2010.
- Sato K, Lemitsu M: Dehydroepiandrosterone (DHEA) in skeletal muscle. *Vitam Horm*, 108: 205-221, 2018.
- Satz P: Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychol*, 7: 273, 1993.

- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M et al: Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol*, 122: 171-185, 2011.
- Schultz W: Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30: 259-288, 2007.
- Sebastiani P, Thyagarajan B, Schupf F, Newman A, Montano M, Perlas T: Firmas de biomarcadores del envejecimiento. Departamento de Bioestadística, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston y Centro Médico de Boston. Boston, USA, 2017.
- Seelye AM, Schmitter-Edgecombe M, Cook DJ, Crandall A: Naturalistic assessment of everyday activities and prompting technologies in mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 19: 442-452, 2013.
- Segna D, Bauer DC, Feller M, Schneider C, Fink HA, Aubert CE, Collet TH, Da Costa BR et al: Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts. *J Intern Med*, 283(1): 56-72, 2018.
- Selmer C, Olesen JB, Hansen MR, Pedersen O, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH: Subclinical and over thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 2372-2382, 2014.
- Shankar SK: Biology of aging brain. *Indian J Pathol Microbiol*, 53(4): 595-604, 2010.
- Solís-Vivanco R: Modulación emocional de la memoria: aspectos neurobiológicos. *Arch Neurocién*, 17(2): 119-128, 2012.
- Sosa Ortiz AL, Acosta Prince M: Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, 43(8): 600-608, 2012.
- Storsve AB, Fjell AM, Tammes CK, Westlye LT, Overbye K, Aasland HW et al: Differential longitudinal changes in cortical thickness surface area and volume across the adult life span: Regions of accelerating and decelerating change. *J Neurosci*, 34(25): 8488-8498, 2014.
- Strich D, Karavani G, Edri S, Gillis D: TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent. *Eur J Endocrinol*, 175: 49-54, 2016.
- Sultzer DL, Leskin LP, Melrose RJ, Harwood DG, Narvaez TA, Ando TK et al: Neurobiology of desilusions, memory and insight in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22(11): 1346-1355, 2014.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM et al: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291: 228-238, 2004.
- Sweet RA, Bennet DA, Graff-Radford NR, Mayeux R: National Institute of Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study Group: Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer Disease Family Study. *Brain*, 133: 1155-1162, 2010.
- Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y et al: Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 17: 567-573, 2003.

- Taragano FE, Allegri RF: Mild behavioral impairment. The early diagnosis (abstract S002-002: 12). 11TH Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, IL, August 17-22, 2003.
- Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L et al: Mild behavioral impairment and risk of dementia: A prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*, 70: 584-592, 2009.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV et al: Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol*, 49: 355-361, 2001.
- Tello-Rodríguez T, Alarcón RD, Vizcarra-Escobar D: Salud mental en el adulto mayor: Trastornos neurocognitivos mayores, afectivos y del sueño. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 33(2): 342-350, 2016.
- Tirapu-Ustrárroz J, Lago MR, Unturbe FM: Manual de neuropsicología. Viguera Editores, 2^a Ed, Barcelona, España, 2011.
- Tulving E, Schacter DL: Priming and human memory systems. *Science*, 247: 301-306, 1990.
- Ureshino RP, Rocha KK, Lopes GS, Bincoletto C, Smaili SS: Calcium signaling alterations, oxidative stress, and autophagy in aging. *Antioxid Redox Signal*, 21: 123-137, 2014.
- Urrestarazu E, Iriarte J: Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: Current and emerging strategies. *Nature Sci Sleep*, 8: 21-33, 2016.
- Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L: Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Neurología*, 51: 471-480, 2010.
- Vasto S, Malavolta M, Pawelec G: Age and immunity. *Immunity & Aging*, 3: 2, 2006.
- Vera-Villaruel P, Pávez P, Silva J: El rol predisponente del optimismo: hacia un modelo etiológico del bienestar. *Ter Psicol*, 30: 77-84, 2012.
- Vilalta-Franch J, Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Turró-Garriga O, López Pousa S: Apathy syndrome in Alzheimer's disease epidemiology: Prevalence, incidence, persistence, and risk and mortality factors. *J Alzheimer Dis*, 33: 535-543, 2013.
- Walsh JP: Thyroid function across the lifespan: Do age-related changes matter? *Endocrinol Metab (Seoul)*, 37(2): 208-219, 2022.
- Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstein B: Diseases of aging. *Vaccine*, 18(16): 1567-1583, 2000.
- Winslow CEA: The evolution and significance of the public health campaign. En: *La promoción de la salud y la educación para la salud en América Latina* (Arroyo-Acevedo HV, Cerqueira MT, Eds). San Juan de Puerto Rico, Universidad de Puerto Rico, 1997.
- Wrigglesworth J, Ward P, Harding IH, Nilaweera D, Wu Z, Woods RL, Ryan J: Factors associated with brain ageing-A systematic review. *BMC Neurology*, 21, 312, 2021.
- Yang K, Wang C, Sun T: The roles of intracellular chaperone proteins, sigma receptors, in Parkinson's disease, and major depressive disorder. *Front Pharmacol*, 10, 528, 2019.
- Yiallouris A, Tsioutis C, Agapidaki E, Zafeiri M, Agouridis AP, Ntourakis D, Johnson EO: Adrenal aging and its implications

- on stress responsiveness in humans. *Front Endocrinol*, 10, 54, 2019.
- Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Kilmstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS: Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J Affect Dis*, 166: 179-186, 2014.
- Zielinski MR, McKenna JT, McKarley RW: Functions and mechanisms of sleep. *AIMS Neurosci*, 3(1): 67-104, 2016.

