

Aspectos biológicos de la senectud

“¿Cuándo comienza la vejez? . . . No parece temerario fijar en los 70 ó 75 años la iniciación de la senectud. No deben preocuparnos las arrugas del rostro sino las del cerebro. Estas no las refleja el espejo, pero las perciben nuestros amigos, discípulos y lectores, que nos abandonan y condenan al silencio. Tales arrugas metafóricas, precoces en el ignorante, tardan en presentarse en el viejo activo, acuciado por la curiosidad y el ansia de renovación. En suma, se es verdaderamente anciano, psicológica y físicamente, cuando se pierde la curiosidad intelectual y cuando con la torpeza de las piernas, coincide la torpeza y premiosidad de la palabra y del pensamiento”.

(Santiago Ramón-Cajal: El mundo visto a los ochenta años).

Dr. Alfonso Escobar-Izquierdo*

Magistralmente, Santiago Ramón-Cajal¹ expresó en esas palabras las características biológicas y sociales de la senectud. Su espíritu observador señaló que el individuo de edad avanzada se ve rechazado por los que le rodean, pero al mismo tiempo hizo notar que “las arrugas” del cerebro tardan en presentarse en el viejo que mantiene su actitud física e intelectual, un hecho de sumo interés para el gerontólogo actual y para el individuo mismo. Además, Ramón-Cajal señaló que se es verdaderamente anciano cuando las funciones cerebrales superiores se ven afectadas: la palabra y el pensamiento. Este señalamiento tiene interés, ya que de hecho, son las funciones cerebrales, en general, las que tienen más significación clínica para el ambiente en el que vive el individuo que llega a la senectud. Es común observar deterioro progresivo de las esferas motriz, sen-

sitiva y mental, en los seres humanos después de la sexta década de la vida. Cualquier manifestación clínica que resulte de ese deterioro forma parte de la senectud. Por lo general, la intensidad de los cambios seniles se califica usando como base el conjunto de alteraciones mentales que manifiesta el individuo afectado. Si los trastornos mentales son graves el estado de senilidad se califica de patológico; al contrario, la presencia de alteraciones mentales ligeras se considera como parte de la senilidad normal. Al parecer, el déficit que frecuentemente aparece en las esferas sensorial y motriz no es considerado como de primordial importancia para el diagnóstico de senilidad.

La literatura que refiere estudios sobre senilidad es numerosa. Una descripción amplia de los estudios clínicos, biológicos, psicológicos, sociales, económicos y aun estudios filogenéticos sobre la senilidad aparecen en las monografías de Shock² y de Wolstenholme y O'Connor.³ Los aspectos clínicos y anatómicos del cerebro en la senectud han sido descritos con toda claridad por Critch-

*Jefe del Departamento de Anatomía Patológica INNN, SSA.

ley,⁴ Allison⁵ y Gellerstedt.⁶ En general, se considera que la atrofia cerebral macroscópica es marcada sobre todo en los lóbulos frontales y occipitales y que tanto la corteza cerebral como los núcleos grises centrales resultan afectados. Una indicación objetiva de esa atrofia es la determinación del peso cerebral. Al respecto, Escobar y col,⁷ en un estudio efectuado en un grupo de población mexicana que comprendió 655 cerebros, obtuvo el dato de que el peso promedio del cerebro en los individuos de 71 a 98 años fue de 1 144 gramos, mientras que en los individuos de 31 a 40 años, el peso promedio del cerebro fue de 1 300 gramos. Otros estudios^{6,8,9} han establecido con bastante certeza que los cambios anatómicos e histológicos en los cerebros de seniles normales y anormales son bastante similares y que la diferencia sólo es de tipo cuantitativo; esto es, el número de placas seniles, depósitos de lipocromo, degeneración gránulo-vacuolar o neurofibrilar, es mayor en los casos graves de demencia senil y menor en los de senilidad normal, con las variantes intermedias necesarias. Los estudios neuropsicológicos y electroencefalográficos han mostrado resultados paralelos a los estudios neuropatológicos, ya que las alteraciones encontradas se hallan también en relación directa con la gravedad del cuadro clínico de senilidad.¹⁰ Aunque se ha considerado que las lesiones cerebrales de la senectud se deben a flujo sanguíneo reducido al tejido nervioso, estudios recientes,⁹ han comprobado que la reducción de la circulación cerebral es sólo un fenómeno secundario a la reducción de la densidad neuronal y del neurópilo en el cerebro. Asimismo, ya anteriormente se había expresado la opinión de que la atrofia cerebral no está relacionada con la arterioesclerosis que comúnmente se asocia a los hallazgos anatómicos en la senectud.^{4,7}

Todos los datos que se han mencionado constituyen indudablemente una contribución valiosa al estudio de la historia natural de la senectud. Sin embargo, no se han mencionado, hasta ahora, los mecanismos neuronales intrínsecos que participan directamente en el

deterioro de los circuitos neuronales que, progresivamente, llevan al individuo de la senectud normal a la senectud patológica. Más aún, no se ha intentado esclarecer los factores que son capaces de desencadenar la degeneración neuronal.

Creemos de interés incluir, en esta comunicación, algunos datos obtenidos del estudio de cerebros de individuos que habían alcanzado la senectud y que aportan información relacionada con cambios anatómicos básicos a nivel neuronal en la corteza cerebral.

Material y métodos

Se estudiaron los cerebros de cuatro sujetos del sexo masculino cuyas edades oscilaron entre 65 y 75 años. Con excepción de uno de ellos, que tenía historia de hipertensión arterial y posible diabetes mellitus, los otros tres se hallaban en buenas condiciones de salud hasta antes de su muerte. La información, obtenida de los familiares de cada uno de ellos, indicó que los cuatro individuos tenían conducta normal y en ningún momento mostraron alteraciones psiquiátricas o neurológicas. Todos ellos se hallaban retirados de sus ocupaciones previas y vivían pensionados, dedicándose solamente a actividades caseras. La muerte se debió a accidentes automovilísticos en tres de ellos y a bronconeumonía en el restante. El cerebro de un individuo de 40 años, que también murió en un accidente de automóvil, fue usado como testigo para establecer comparación. Los cerebros se fijaron por inmersión en formol, en solución acuosa al 10 por ciento, durante un periodo mínimo de dos semanas. Muestras adecuadas de las diferentes áreas corticales se procesaron para inclusión en parafina; los cortes, de 15 micras de espesor, se tiñeron con el método de Klüver-Barrera.¹¹ Las alteraciones neuronales y otras alteraciones neuropatológicas se valoraron de acuerdo con las descripciones clásicas.¹² La densidad neuronal se calculó en las diferentes capas corticales de acuerdo con el procedimiento descrito por Escobar y col.¹³

Cuadro 1. Densidad neuronal de la sexta capa de las áreas de asociación del cerebro de cuatro seniles*

	Frontal	Temporal	Parietal
Caso 1. Edad 65 años	60	55	60
Caso 2. Edad 69 años	70	60	62
Caso 3. Edad 72 años	65	54	56
Caso 4. Edad 75 años	62	52	58
Testigo. Edad 40 años	100	100	100
*Los hallazgos se expresan en por ciento.			

Resultados

En los cuatro cerebros estudiados se observó disminución de la densidad neuronal en comparación con la del cerebro testigo. En términos generales, se puede decir que la pérdida de neuronas afectaba irregularmente una o más capas corticales, a veces como áreas lacunares bien definidas o bien de manera difusa. Sólo había discreta reacción glial. Topográficamente la pérdida de neuronas afectaba por igual a las áreas específicas y de asociación.

Sin embargo, la comparación cuidadosa del patrón citoarquitectónico de las áreas de asociación en los cerebros seniles con el del cerebro testigo, demostró que la densidad neuronal se hallaba muy disminuida en la sexta capa. La determinación cuantitativa de la densidad neuronal permitió comprobar que la sexta capa de la corteza temporal era la más afectada, mientras que las de la corteza parietal y la corteza frontal, aunque también disminuidas, estaban menos afectadas (Cuadro 1). Hubo también disminución de la densidad neuronal en otras capas pero la diferencia numérica con el testigo no era significativa. El recuento de neuronas en la cuarta capa demostró que en el cerebro senil la población neuronal existente era de un 80 a un 90 por ciento en comparación con el testigo que se consideró 100 por ciento. En

esa cuarta capa, la distribución de la pérdida neuronal aparecía como áreas lacunares; por el contrario, la pérdida de neuronas en la sexta capa se hallaba más homogéneamente distribuida, de tal manera que fácilmente podía haber sido pasada por alto; en otras palabras, era difícil de detectar.

En las áreas específicas, la sexta capa se hallaba mejor conservada que en las áreas de asociación. El recuento neuronal mostró solamente disminución del 10 al 20 por ciento en relación al testigo. La presencia de áreas lacunares así como cambios neuronales difusos, por ej. enjuntamiento neuronal, se observaron también con más frecuencia que en la corteza de asociación. Solamente en un caso (caso 1, edad 65 años) se observaron placas seniles y degeneración neurofibrilar moderada, en el asta de Ammon.

La red vascular en todos los casos mostró permeabilidad normal de la luz vascular y ausencia de placas de ateroma. Solamente el caso 1 tenía hialinización de las arteriolas meníngeas e intraparenquimatosas, pero ninguna se hallaba ocluida.

Discusión

El hallazgo, en cuatro cerebros de seniles normales, de disminución de la densidad neuronal, bien definida en la sexta capa de la corteza cerebral, sobre todo corteza de

asociación, amerita consideraciones que incluyan la significación y la patogenia de este hallazgo. Estas consideraciones deberán basarse naturalmente en los conocimientos actuales de la organización anatómica y fisiológica de la corteza cerebral.

Filogenéticamente, la sexta capa cortical adquiere su mayor desarrollo en el hombre; las neuronas que la constituyen muestran maduración dendrítica al mismo tiempo que las dendritas de las neuronas piramidales de las capas tercera y quinta.¹⁴ Las neuronas de la sexta capa son neuronas de cilindro eje corto (neuronas internunciales, interneuronas) que establecen conexiones intralaminares e interlaminares (conexiones intracorticales).¹⁵ En estudios experimentales por medio de la técnica de Naura, se ha podido demostrar que las fibras aferentes a la corteza cerebral establecen sinapsis axodendríticas y axoxomáticas con las neuronas de la sexta capa a su paso hacia capas superiores. De acuerdo con las descripciones de Jacobson¹⁶ y de Stefanis,¹⁷ el número de sinapsis es muy abundante y las neuronas de la sexta capa se organizan siguiendo un patrón columnar. Asimismo se sabe que las neuronas de la sexta capa pueden actuar como neuronas inhibitorias o facilitatorias y participan en la transmisión de impulsos relacionados con el aprendizaje y la conducta.^{18,19}

Con los datos mencionados, se puede pensar que si las interneuronas o neuronas internunciales se hallan afectadas funcionalmente, o destruidas, la conducción y difusión de los impulsos aferentes a la corteza cerebral se verá seriamente afectada, de acuerdo, claro está, con el número de neuronas internunciales que se hayan perdido. Al principio, cuando el número es relativamente pequeño, la pérdida puede ser compensada por las que aún quedan; esto es posible si se tiene en cuenta que las neuronas intactas, funcionalmente activas en la vecindad de aquellas que han sido dañadas, pueden desarrollar nuevas dendritas aumentando el número de las que ya poseen,²⁰ aunque no se sabe con certeza hasta que punto el neocrecimiento dendrítico es funcionalmente

efectivo. Existe también la posibilidad de que en muchas de esas neuronas, aparentemente normales, el crecimiento dendrítico sea parte de la hipertrofia neuronal que procede a la degeneración transneuronal¹², este fenómeno de degeneración transneuronal, bien conocido en la oliva bulbar, ha sido ya descrito en las neuronas internunciales de la corteza cerebral.²¹ Por lo tanto, nos inclinamos a pensar que la disminución de la densidad neuronal en la sexta capa cortical del cerebro de individuos seniles, como los que aquí se han estudiado, pueda ser interpretada como una manifestación de degeneración transneuronal. Este fenómeno constituye un proceso continuo, progresivo, que en tiempos y periodos variables, para los diferentes circuitos neuronales que resultan afectados, se extendería a otras capas corticales, por ejemplo, las capas cuarta y tercera. Clínicamente el proceso conduciría a las diversas manifestaciones clínicas de la senilidad patológica. El hecho de que esos cambios afecten principalmente la corteza de asociación frontal, parietal y temporal, tiene especial relevancia, máxime si se tiene en cuenta la significación de esas áreas para la memoria y la conducta como parte del sistema límbico.²²

No es fácil discernir qué factores participan en la génesis de la degeneración transneuronal en el sistema de neuronas internunciales de la corteza cerebral, en la senectud. Alteraciones tales como: las áreas lacunares, degeneración neurofibrilar, placas seniles, resultan más fáciles de explicar, y se atribuyen a cambios vasculares o metabólicos, cambios que comúnmente se asocian con la senectud.²³

En 1895, Ramón-Cajal²⁴ expresó la idea de que “el ejercicio cerebral” aumenta el crecimiento de axones y dendritas, que permite a su vez establecer un mayor número de conexiones y de vías nerviosas, mientras que la falta de “ejercicio cerebral” produce reducción del número de conexiones debido a la reabsorción de las prolongaciones dendríticas existentes. Esta idea de Ramón-Cajal ha sido corroborada por estudios recientes. Por medio de técnicas precisas y a la vez

complicadas, Bennet y sus asociados²⁵ demostraron que el cerebro de la rata recién nacida sufre cambios anatómicos y químicos cuando se mantiene a los animales en medios ambientes pobres o ricos: las ratas que crecen en un medio ambiente pobre muestran cerebros más pequeños, menor desarrollo dendrítico y menor concentración de colinesterasa en la corteza cerebral. El cuadro opuesto se observa cuando las ratas crecen en un medio ambiente rico. Por otro lado se ha podido establecer con bastante precisión,²⁶ que las neuronas internunciales de la corteza cerebral se desarrollan durante el periodo postnatal, que el medio ambiente influye sobre el desarrollo de las interneuronas y que éstas constituyen el substrato anatómico de la plasticidad del sistema nervioso, que a su vez es responsable de la actividad y capacidad conductuales, tanto la adquirida como la modificable.

Ya antes se hizo mención de que la desaferentación de los circuitos neuronales sensitivos específicos conduce a la degeneración transneuronal de los núcleos de relevo secundarios. Esto ha sido comprobado en la rata por medio del bloqueo unilateral de la transmisión de impulsos en la vía visual,²⁷ y en las neuronas motrices de la rata adulta, las que muestran retracción dendrítica.²⁸

El individuo pensionado, jubilado, se ve sometido a disminución o pérdida de ejercicio cerebral, que es de hecho una forma de desaferentación física que se traduce en hipofunción de las neuronas internunciales de la corteza cerebral. Si las neuronas internunciales se mantienen inactivas por un tiempo suficiente, a la retracción dendrítica, seguirá la degeneración transneuronal, la que una vez establecida continuará de manera ininterrumpida y llevará al individuo a la demencia senil. Si se quiere evitar la demencia senil o retardar la aparición de la senectud, de las "arrugas cerebrales", utilizando el término de Ramón-Cajal, el ser humano debe mantener un nivel constante de ejercicio cerebral, que le permita conservar sus interneuronas funcionalmente activas. □

Referencias

1. Ramón-Cajal, S.: El mundo visto a los ochenta años. En: Obras literarias completas. Madrid. Aguilar, p. 285, 1950.
2. Shock, N.W.: Aging. Some social and biological aspects. Amer. Ass. Advanc. Sci. Publ. 65. Washington, p. 427, 1960.
3. Wolstenholme, G.E.W. y O'Connor, M.: (Eds) Ciba Foundation Colloquia on Ageing. London, Churchill, Vol. 5, p. 324, 1959.
4. Critchley, M.: Ageing of the nervous system. En: E.V. Cowdry (Ed) Problems of ageing. Biological and medical aspects. Baltimore. The Williams and Wilkins, p. 483, 1939.
5. Allison, R.S.: The senile brain. A clinical study. London, Arnold, p. 288, 1962.
6. Geilkerstedt, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Upsala Lakareforenings. 38: 193, 1933.
7. Escobar, A.: Consideraciones sobre el peso cerebral en un grupo de población mexicana. Neurol. Neurocir. Psiquiat. (Méx.). 4: 101, 1963.
8. Tomlinson, B.E.; Blessed, G. y Roth, M.: Observations in the brains of non-demented old people. J. Neurol. Sci. 7: 331, 1968.
9. Torvik, A.: Aspects of the pathology of presenile dementia. Acta Neurol. Scand. 46 (Suppl. 43): 19, 1970.
10. Drachman, D.A. y Hughes, J.R.: Memory and the hippocampal complex. III. Aging and temporal lobe EEG abnormalities. Neurology (Minn) 21: 1, 1971.
11. Klüver, H. y Barrera, E.: A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. J. Neurol. 12: 400, 1953.
12. Greenfield, J.G.: General pathology of the nerve cells and neuroglia. En: Neuropathology. London, Arnold, p. 1, 1958.
13. Escobar, A.; Sampedro, E. y Dow, R.S.: Quantitative data on the inferior olivary nucleus in man, cat and campire bat. J. Comp. Neurol. 132: 397, 1968.
14. Rabinowicz, T.: cerebral cortex of the premature infant of the eight mont. En: Púrpura, D.P. y Schädé, J.P. (Eds.). Growth and maturation of the brain. Amsterdam, Elsevier. p. 39, 1964.
15. Lorente de Nó, H.: La corteza cerebral: arquitectura, conexiones intracorticales y proyecciones motoras. En: Fulton, J.F. (Ed.). Fisiología del sistema nervioso. México. Atlante, p. 291, 1952.
16. Jacobson, S.: Intralaminar, interlaminar, callosal and thalamocortical connections in frontal and parietal areas of the albino rat cerebral cortex. J. Comp. Neurol. 124: 131, 1965.
17. Stefanis, C.: Interneuronal mechanisms in the cortex. En: Brazier, M. A.B. (Ed). The Interneuron. Los Angeles, Univ. California Press. p. 497, 1969.
18. Horridge, G.A.: The interpretation of behavior in terms of interneurons. En: Brazier, M.A.B. (Ed). The Interneuron. Los Angeles, Univ. Calif. Press. p. 1, 1969.
19. Pribram, K.H.: The intrinsic systems of the forebrain: an alternative to the concept of cortical association areas. En: Field, U. (Ed.). Handbook of Physiology. Amer. Physiol. Soc.

- Washington, D.C. Section Neurophysiology. Vol. 2, p. 1323, 1960.
20. Rose, J.E.; Malis, L.I. y Baker, C.P.: Neural growth in the cerebral cortex after lesions produced by monoenergetic deuterons. En: Rosenblith, W.A. (Ed.). *Sensory Communication*. Cambridge. The MIT Press. p. 279, 1961.
 21. Fuentes, C. y Marty, R.: Degenerescence transsynaptique experimentale des neurones étoilés du cortex cerebral. *Comptes Rendus du VI Congrès Internationale de Neuropathologie*. París, Masson, p. 1100, 1970.
 22. Livingston, K.E. y Escobar, A.: Anatomical bias of the limbic system concept. A proposed reorientation. *Arch. Neurol* 24: 17, 1971.
 23. Escobar, A.: Trastornos neurológicos y psiquiátricos de la senilidad en la población de México. *Neurol. Neurocir. Psiquiat. (Méx.)*. 7: 211, 1966.
 24. Ramón-Cajal, S.: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, p. 887, 1935.
 25. Bennet, E.L.; Diamond, M.C.; Krech, D. y Rosenzweig, M.R.: Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science*. 146: 610, 1964.
 26. Altman, J.: Post-natal neurogenesis and the problem of neural plasticity. En: Himwich, W. A. (Ed.). *Developmental Neurobiology*. Springfield, Thomas, p. 197, 1970.
 27. Fifková, E. y Hassler, R.: Quantitative morphological changes in visual centers in rats after unilateral deprivation. *J. Comp. Neurol.* 135: 167, 1969.
 28. Sumner, B.E.H. y Watson, W.E.: Retraction and expansion of the dendritic tree of motor neurones of adult rats induced in vivo. *Nature*. 233: 273, 1971.