

# Bases fisiológicas del envejecimiento cerebral

El envejecimiento poblacional empieza a ser un hecho con sustancial a los países desarrollados. La consecuencia va a ser el desarrollo de nuevos problemas sociosanitarios a los cuales contribuyen los siguientes aspectos:

1. Envejecimiento poblacional con índices de envejecimiento en España del 15%.
2. Envejecimiento del envejecimiento (old-old) el dato demográfico más atractivo en los países desarrollados.
3. Existencia de enfermedades crónicas e incapacitantes.
4. Alto gasto sanitario en farmacia.
5. Cambio en el esquema familiar por la incorporación de la mujer al mundo laboral.
6. Separación generacional, los ancianos no forman parte del núcleo familiar que es bicéfalo (padres-hijos).

## Envejecimiento cerebral ¿un problema?

Además de la preocupación por el envejecimiento global de la población, se percibe en los momentos actuales, un interés particular por los problemas derivados del envejecimiento cerebral. Somos cada vez más conscientes de que en el envejecimiento del cerebro está la clave para la conservación de la identidad y autonomía de las personas.

Los cambios morfológicos o neuroquímicos en el cerebro son variables físico- químicas, fácilmente medibles y cuantificables (peso, cambios histológicos, niveles de neurotransmisores, etc.) y por tanto accesibles a una descripción sencilla. El problema surge al seleccionar la muestra:

¿Cuál es el envejecimiento normal?

¿Qué cerebros se deben utilizar como ejemplos de ancianos normales?

Existen al menos dos grandes problemas intrínsecos para comprender el envejecimiento cerebral:

1. La naturaleza misma de la neurona: Las neuronas son:
  - Células altamente especializadas.
  - Células diseñadas para recibir y transmitir señales.
  - Consumo muy alto de energía.
  - Incapaces de almacenar substratos energéticos.
  - Carácter postmitótico.

2. La complejidad y especialización funcional del propio cerebro.

La complejidad funcional no depende de la simple suma aritmética de neuronas, sino de su organización en sistemas funcionales especializados: funciones motoras, sensitivas, del lenguaje, de la memoria, de la conducta. El cerebro no es la suma de unidades como podría ser el riñón (suma de glomérulos).

Las tareas complejas propias del envejecimiento, como las diferentes variables de memoria o de lenguaje, la velocidad del proceso de información, el cálculo, las tareas abstractas o visoconstructivas, etc., que se afectan de forma distinta y a veces selectiva durante el envejecimiento, la correlación con cambios morfológicos o neuroquímicos del cerebro es, por ahora, virtualmente imposible.

Analizaremos los cambios morfológicos tanto macroscópicos como microscópicos que ocurren en el sistema nervioso central, las modificaciones en los sistemas de neurotransmisión, los cambios moleculares, las variaciones en técnicas de neuroimagen y, en último lugar, las manifestaciones clínicas correspondientes.

## Cambios morfológicos

Los principales cambios residen en la presencia de:

### **Peso/Volumen**

Existe una reducción de peso y de volumen que se ha calculado en un 5-7% a lo largo de la vida (80-100gr). La disminución de la masa cerebral no ocurre simultáneamente así:

- La sustancia gris comienza hacia la 3ª década de la vida.
- La sustancia blanca comienza hacia la 6-7ª década.

Esta pérdida de peso puede ser una consecuencia de:

1. Disminución del número de neuronas.
2. Neuronas no disminuidas en número pero más atroficas.
3. Pérdida de elementos no neuronales como vasos.
4. Un aumento en el número de células gliales puede contrabalancear la pérdida de neuronas.

Las alteraciones en relación con la pérdida de peso varía significativamente entre las diferentes regiones cerebrales, con los siguientes resultados:

**Pedro Gil Gregorio**

Doctor en Medicina.  
Facultad de Medicina  
de la Universidad  
Complutense de Madrid

### *Corteza cerebral*

Existe una alteración en la densidad neuronal que refleja una pérdida neuronal. Sin embargo, existe una gran variabilidad en las diferentes áreas de la corteza cerebral. Existe una alteración en la densidad de neuronas largas piramidales y también en neuronas pequeñas.

Autores como Terry concluye que no hay cambios en la densidad, las células nerviosas simplemente se acortan en tamaño con la edad. El encojimiento neuronal lleva a una disminución del peso y del volumen o atrofia.

La tendencia actual es a pensar que no hay disminución en el número ni en el volumen sin un encojimiento y esto conlleva a la disminución del peso y atrofia.

### *Hipocampo y amígdala*

Existe una pérdida de algunas células en hipocampo en relación con cierta atrofia del hipocampo. En áreas CA1, CA2, CA3, CA4 existe disminución de células piramidales. En la amígdala también hay disminución de células.

### *Cerebelo*

Existe una pérdida de células de Purkinje en el cortex cerebeloso. Hay disminución en la densidad y en el número de esas células. Sin embargo, el núcleo dentado del cerebelo no muestra cambios.

### *Estructuras subcorticales*

Los pares craneales, el núcleo dorsal del rafe, putamen y caudado no muestran cambios.

Existe una disminución en el número de neuronas a nivel del locus ceruleus, sustancia nigra y núcleo dorsal motor vago. A nivel del hipotálamo se observa una disminución en el número de neuronas en el núcleo supraóptico y preóptico.

### *Pericarion*

Existe una reducción en el pericarion, en consecuencia atrofia por:

- Cambios en el retículo endoplásmico.
- Pérdida de RNA r en corteza, cerebelo e hipocampo.

Éxiste acumulo de lipofuscina y neuromelanina.

### **Número de neuronas**

El número de neuronas es difícil establecerlo con la edad por la existencia de dificultades metodológicas que derivan de las diferentes variedades de células existentes (en forma y en tamaño) y, por otro lado, del gran error posible al extrapolar datos obtenidos de un corte histológico de pocas micras de espesor a una estructura volumétrica como son los núcleos o la corteza cerebral. Los cálculos sobre estructuras complejas y laminares como el neocortex son difíciles.

Un punto de consideración de que la pérdida de neuronas es moderada (no más de 30%), que es selectiva (sólo algunas estructuras y no otras) y que no se acompaña de una reducción de la densidad de células por área de superficie debido a la reducción simultánea del neuropilo (sustancia intercelular).

Algunas estructuras más afectadas por el envejecimiento son:

- Sustancia negra.
- Motoneuronas del asta anterior.
- Células de Purkinje.
- Locus ceruleus.

Otras estructuras son más residentes al envejecimiento:

- Núcleos del tronco cerebral.
- Oliva bulbar.

### **Lesiones elementales**

En las neuronas o en el intersticio de los cerebros de los ancianos se encuentran lesiones elementales como acúmulos de pigmentos lipídicos, degeneración neurofibrilar (DNF), placas neuríticas (PN) y amiloide (AM). Estas lesiones se encuentran en el cerebro de personas de edad avanzada consideradas normales en su rendimiento intelectual.

### *Degeneración neurofibrilar*

Tomlinson et al, en ancianos normales encontraron DNF en una proporción creciente con la edad, en el 50% a los 50 años, del 60% a los 60 años y del 100% a los 100 años, pero estas lesiones se encontraban limitadas al núcleo amigdalino, al hipocampo y glomérulos del subículo.

### *Placas seniles*

El número de placas neuríticas es en general escaso en ancianos reservados intelectualmente. Las placas neuríticas abundantes casi siempre se acompañan de demencia, pero muchos ancianos tienen placas amiloides sin deterioro intelectual.

Todas esas observaciones tienen transcendencia patogénica y conceptual. Los defensores de la teoría de la primacía del amiloide en la génesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA) encuentran en esas observaciones un apoyo para su hipótesis. El depósito de amiloide y la formación de placas seniles sería el proceso inicial y predecesores a la DNF y muerte neuronal que serían procesos secundarios y tardíos aunque marcarían el deterioro intelectual apreciable en clínica e irreversible. Para estos autores no existiría inconveniente en aceptar que en ciertos casos, simplemente por estar en fase evolutiva precoz, hubiera una discordancia entre el número abundante de PN y amiloide y la escasez de DNF sin demencia. Pero hay otros autores que establecen que el depósito de amiloide es un fenómeno inespecífico de daño neuronal.

Se establecen después de los hallazgos anteriores las siguientes preguntas:

¿Qué significado tiene que en el envejecimiento normal encontremos DNF y PN aunque sea en pequeña cantidad?

¿Es un hallazgo irrelevante como otros a los que se da escaso valor patológico?

¿Estamos ante lesiones de gran significado y la única diferencia entre ancianos sanos y dementes es la cantidad de lesiones?

Una posible salida a la controversia puede venir dada por el descubrimiento previsible que desde el punto de vista etiopatogénico va a sufrir la EA en los próximos años pues con alta probabilidad se trata de un síndrome multifactorial en su origen heterogéneo en su clínica, en la neuropatología y en la predisposición genética, y es posible que se pueda concluir que en algunos casos se puede llegar a ello sin otro motivo que el envejecimiento fisiológico.

## Neurotransmisores y envejecimiento

Se han descrito cambios en diferentes neurotransmisores en ancianos con enfermedad. No se sabe si el patrón de alteraciones es diferente en las enfermedades neurodegenerativas o si tales enfermedades ocurren como consecuencia de un fenómeno umbral. Generalmente existe una disminución de la actividad de enzimas anabólicas, aumento de la actividad de enzimas catabólicas y pérdida de subpoblaciones específicas neuronales, son los principales responsables de los cambios neuroquímicos en el anciano.

En el análisis de la neurotransmisión intervienen tanto los neurotransmisores como los receptores.

### Neurotransmisores

#### Sistema colinérgico

Se observa una pérdida neuronal en los núcleos basales, una disminución de la liberación de Acetil-colina y disminución de la actividad de acetil-colin-transferasa en áreas corticales y del hipocampo.

#### Sistema monoaminérgico

Las células noradrenérgicas del locus ceruleus disminuyen con el envejecimiento y esta pérdida de células es superior en la región rostral lo cual es un patrón de pérdida similar a la EA.

El núcleo caudado y putamen como principal fuente de dopamina también disminuye con la edad, se pierden un 6% de neuronas dopaminérgicas por década.

El sistema serotoninérgico se encuentra alterado, existe una disminución de los niveles de 5HT con niveles normales de 5-HIAA lo cual indica un aumento en el metabolismo de serotonina. Por lo tanto, se acepta un aumento en la actividad de MAO-B con la edad.

### Receptores

Técnicas de marcaje radiométrico, puesta en contacto del tejido donde se encuentra el receptor con un fármaco de alta afinidad por él y marcado radiactivamente. La marca radiactiva permite identificar y cuantificar la molécula receptora a la que el fármaco se une. Son estudios de fijación o de "binding" que se desarrollaron inicialmente en homogeneizado de tejido con el problema que esto produce en el SNC. Para obviar este problema se han desarrollado técnicas de visualización radiométrica de receptores.

#### Receptores noradrenérgicos

1. Alfa-2, suelen ser receptores presinápticos: reducción en su densidad en las áreas y núcleos telencefálicos como la corteza, el núcleo basalis o el hipotálamo. No se observan modificaciones en áreas infratentoriales.
2. Beta, suelen ser postsinápticos: se reducen de forma edad-dependiente en diversas áreas cerebrales, pero casi todas ellas telencefálicas: corteza, caudado, putamen-talamo.

Parece lógico atribuir la pérdida de receptores adrenérgicos a la pérdida de neuronas postsinápticas en los territorios terminales.

#### Receptores serotoninérgicos

Receptores serotoninérgicos 5HT<sub>1a</sub>, muestran una disminución significativa en laminas corticales de las

circunvoluciones frontal, precentral y temporal y el giro dentado, mientras que se mantienen en otras áreas como el tálamo, el CA 1 del hipocampo y algunas regiones corticales.

#### Técnicas PET

Por técnicas de PET con inyección IV de N.C11 metil benzotropina se identifican receptores muscarínicos. Se observa una disminución con la edad de receptores muscarínicos en neocórtex y estriado pero no en tálamo, hipocampo y cerebelo.

## Neuroimagen y envejecimiento

Existen diversos métodos de imagen para analizar los efectos que el envejecimiento realiza sobre el sistema nervioso central. Analizaremos las modificaciones que se producen en técnicas como la PET y la RNM/CY.

### PET

El metabolismo cerebral medido por el fluorodeoxiglucosa muestra un patrón consistente con el envejecimiento en diversos estudios.

Khul et al, encontraron un declinar del 26% en el metabolismo de la glucosa global entre los 18 y 87 años. En otro estudio de Heiss et al, se vio que el mayor declinar se producía en la corteza cerebral, la ínsula y la parte superior del sistema límbico y no existía un declinar significativo en estructuras subcorticales grises.

Estudios sobre envejecimiento y sistema dopaminérgico estriatonérgico son amplios. Se vio que en el envejecimiento existía una disminución en la captación de fludopa del 50% entre los 20 y 80 años. También se observó una disminución de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>.

### RNM

Se pueden ver varios datos en relación con el envejecimiento.

1. Cambios relacionados con la atrofia cerebral. Tales como aumento de los ventrículos, aumento de los surcos corticales y aumentos del espacio subaracnoideo.
2. Áreas focales de hiperintensidad en T<sub>2</sub> sobre todo en sustancia blanca y ganglios basales.
3. Áreas de hipointensidad en putamen.

#### Atrofia cerebral

La atrofia cerebral suele ser más intensa en regiones frontales y parietales. El ensanchamiento de ventrículos es difuso, proporcionado al grado de atrofia.

Hay una tendencia para el alargamiento del tercio ventrículo, ventrículos laterales (izquierdo > derecho), espacio subaracnoideo y ambas fisuras interhemisféricas.

#### Hiperintensidades

Se ha observado que el 30-80% de ancianos sin déficit neurológico tienen regiones con señales hiperintensas en los hemisferios cerebrales, estas se detectan sobre todo en fase T<sub>2</sub>.

Consisten en pequeñas áreas de aumento de señal que suelen ser discretas aunque confluentes que se distribuyen a través de la sustancia blanca cerebral profunda y ganglios basales.

El significado patogénico de estas lesiones es desconocido y por eso se llaman “objetos brillantes no identificados” (UBOs).

Patológicamente se encuentran asociados con atrofia local y dilatación del espacio perivascular que rodea a las pequeñas arteriolas.

Se sospecha que la HTA y la isquemia predisponen a estos cambios, aunque se pueda también observar en personas sin factores de riesgo.

Las señales de hiperintensidad tienden a ocurrir en la distribución de los vasos perforantes largos que aportan sangre a la región periventricular, a la sustancia blanca profunda y a los ganglios basales.

Se piensa que esas hiperintensidades puedan estar en relación con pequeños infartos debido a hipoperfusión u obstrucción de vasos perforantes.

#### *Hipointensidades*

Señales de hipointensidad en medio T2 pueden verse en globus pallidus, núcleo rojo, sustancia negra y núcleo dentado del cerebro en personas normales ancianas. Esto se correlaciona directamente con la presencia de hierro. En los ancianos hay acumulos preferentes de hierro en putamen.

El hierro entra en el cerebro a través de receptores de transferrina y por un mecanismo de endocitosis. En circunstancias normales hay una barrera hematoencefálica efectiva que previene el exceso de acumulo de Fe en el cerebro.

El hierro es inicialmente distribuido por la corteza cerebral y después es redistribuido a otras regiones por mecanismos no conocidos, sobre todo, ganglios basales.

Hay que recordar que el hierro en sus formas reactivas puede promover la formación de radicales libres citotóxicos.

### **Patología clínica y molecular del envejecimiento cerebral**

El envejecimiento puede definirse en términos médicos como un proceso degenerativo multiorgánico de naturaleza multifactorial. Esta definición implica que el patrón de envejecimiento definido como el grado de afectación de cada uno de los órganos y sistemas de un individuo dado y en un momento determinado, es el resultado de la combinación de factores genéticos y no genéticos muy diversos y todavía mal conocidos.

El deterioro cognitivo es uno de los trastornos edad-dependientes más frecuentes y de mayor transcendencia clínica, pudiendo llegar a representar hasta el 10% de todas las consultas clínicas en neurología/geriatría.

El declive intelectual asociado a la edad se suele presentar como un trastorno aparentemente leve de la memoria para hechos recientes, cuyas manifestaciones clínicas varían en un amplio rango que va desde los olvidos transitorios meramente subjetivos hasta un trastorno más grave de la capacidad para recordar en la zona fronteriza de la demencia. Esta realidad clínica ha recibido diferentes denominaciones: olvidos seniles, alteración amnésica edad-dependiente, deterioro cognitivo leve, síndrome amnésico del anciano, etc.

La gran variedad terminológica refleja dos cosas:

1. Incertidumbre etiopatogénica.
2. Naturaleza heterogénea clínica y etiológica.

Un estudio en España establece una prevalencia del 7%. Otro estudio en Finlandia alcanza cifras de prevalencia cercanas al 40%.

### **Consecuencias clínicas-AAMI**

En la mayoría de ancianos que se quejan de trastornos de memoria no se demuestra ninguna causa orgánica definida. Incluso después de un estudio clínico y complementario. Entre esos casos de origen indeterminado se pueden distinguir dos tipos clínicos:

1. Descripción de Kral de los olvidos benignos del anciano. Se caracterizan por quejas intensas y repetidas de fallos en la memoria que aparecen al intentar recordar algún nombre de persona, lugar, lista de objetos o hechos recientes y suelen aparecer de manera fluctuante en dependencia de cambios de humor.

Estos pacientes permanecen estables en el tiempo, raramente desarrollan demencia y responden al tratamiento antidepressivo. Estos pacientes presentan puntuaciones elevadas en las escalas de depresión y ansiedad y una escasa repercusión en los tests neuropsicológicos. El aumento de la incidencia de estos síntomas en los ancianos con respecto a los jóvenes se debe a factores sociales y administrativos que limitan los estímulos vitales de esos individuos.

2. El otro tipo clínico agrupa a pacientes con trastornos de memoria más pronunciados y permanentes que con frecuencia limitan en cierta medida sus actividades sociales y laborales. Estudios longitudinales describen dos grupos evolutivos:
  - Desarrollan demencia.
  - No desarrollan demencia y responden, a veces, de forma importante al tratamiento antidepressivo. Los pacientes de este grupo pueden encuadrarse como depresión atípica y distimias.

### **Cambios anatómicos-celulares-AAMI**

Se plantea la cuestión de si la SAA o al menos algunos pacientes con ese síndrome, representan una entidad clínico-patológica diferenciada, en relación directa con el proceso de envejecimiento cerebral o la expresión de uno o varios trastornos orgánicos o no orgánicos, cuyo diagnóstico resulta difícil debido a que se manifiesta de forma atípica o porque se encuentra en un estado precoz. En relación con la primera posibilidad, numerosos estudios han puesto de manifiesto cambios macroscópicos asociados al envejecimiento: atrofia cerebral, pérdida y atrofia de neuronas, lipofuscinosis, astrogliosis, degeneración neurofibrilar y placas seniles, axones distróficos ubiquitinados, pérdida sináptica y cambios focales diseminados en la sustancia blanca de probable origen vascular.

Por lo que se refiere a la segunda posibilidad, se sabe que:

1. Un número de casos de EA de comienzo tardío muestran un curso atípico y más lento.
2. Los cambios focales isquémicos de la sustancia blanca pueden causar alteraciones cognitivas en dependencia de la cantidad y localización del tejido afectado.
3. Los trastornos afectivos en el anciano pueden manifestarse de forma atípica o pueden ser el comienzo de una enfermedad cerebral orgánica.

## Cambios moleculares en el AAMI

Las bases moleculares del SAA y otros trastornos afines permanecen tan oscuras como sus fronteras nosológicas. Las investigaciones sobre los cambios bioquímicos asociados al envejecimiento han tomado dos direcciones:

1. Se basa en la importancia del sistema colinérgico y otros sistemas de neurotransmisión en los procesos relacionados con la memoria. Los estudios sobre la concentración de neurotransmisores y sus receptores se suelen encontrar artefactuados por factores técnicos y por factores de intervariabilidad individual.
2. Oxidación de moléculas biológicas en el proceso de envejecimiento.

Conforme avanza la edad, la filtración lenta, pero continua de radicales libres acaba superando los mecanismos de defensa y se produce un daño progresivo de distintas moléculas biológicas: DNA nuclear, DNA mitocondrial, lípidos de membrana y proteínas involucradas en procesos metabólicos o estructurales de la célula. Todo esto supone una serie de hechos bioquímicos que van dañando de forma progresiva e irreversible las células y los tejidos.

## Comparación entre envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas

Si comparamos el catálogo de lesiones que ocurren en el envejecimiento normal y aquellos que ocurren en enfermedades neurodegenerativas de ancianos, existen muchos datos de solapamiento. Por ejemplo: las células grandes de la corteza cerebral (sobre todo lóbulo frontal, temporal y gyrus cingulato) y aquellas zonas de hipocampo (CA1 subiculum), núcleo supraquiasmático, complejo de núcleos basales, locus ceruleus y segmento ventral están disminuidos en la enfermedad de Alzheimer y también aunque en menor extensión en el anciano. Hay sin embargo, excepciones: las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas del núcleo dimórfico se encuentran afectadas en el envejecimiento pero no se encuentran adicionalmente lesionadas en la EA o en la E. Parkinson (EP).

Muchos de los cambios regresivos vistos en las células supervivientes de los ancianos: reducción de dendritas, encogimiento del pericarión y pérdida de ácido nucleico se ven también aunque magnificados en la EA y en la EP. Existen otras evidencias de solapamiento entre envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas. Los ovillos neurofibrilares (ON) de la EA se encuentran presentes en

muchos ancianos no demenciados, aunque habitualmente son pocas en número y restringidos topográficamente a ciertas regiones como hipocampo (CA1 y subiculum) corteza entorrinal y amígdala.

El depósito de beta amiloide también ocurre ampliamente en ancianos no demenciados. La prevalencia e intensidad de la formación de tales depósitos se incrementa con la edad, de tal manera que la mayoría de personas mayores de 70 años tienen alguna formación amiloidea en su cerebro.

La cuestión crítica es la siguiente:

¿Todas las personas que tienen amplios depósitos de proteína beta-amiloide en la corteza cerebral y ovillos neurofibrilares en el hipocampo y otros signos pero cuantitativamente en menor cantidad que los esperados para la EA pueden estar en una fase incipiente o inicial de EA?

Si la persona con mínimos cambios de EA representan las fases iniciales de la enfermedad, los cambios que aparecen con el envejecimiento requieren una reevaluación. Muchos de los estudios realizados sobre envejecimiento se encuentran contaminados con ancianos en fases preclínicas de EA.

Otro concepto en revisión debe ser el de "normalidad" o "normal". Aunque un hecho sea frecuente, esto no quiere decir que sea normal. En consecuencia, los datos deberían diferenciar entre envejecimiento usual y envejecimiento extra "sucessfull aging" es decir normalidad.

En el momento actual no es posible establecer con exactitud o sólo aproximadamente como se dañan los sistemas nerviosos como consecuencia de sólo el paso del tiempo. Si consideramos el cerebelo como modelo, puesto que no se observan placas amiloides y/u ovillo, es posible encontrar en esta región una pérdida celular del 2,5% por década.

La determinación cuando unas lesiones originan una enfermedad neurodegenerativa viene determinada por los siguientes hechos:

1. Un mayor número de circuitos se encuentran alterados como consecuencia de la muerte neuronal y pérdida de sinapsis.
2. Vulnerabilidad selectiva sobre qué neuronas mueren y cuáles son resistentes.
3. Los síntomas reflejan la vulnerabilidad de los circuitos.

Así, en pacientes con enfermedad de Alzheimer el neocórtex e hipocampo se encuentran devastados pero la patología no es ubicua, no afecta a todos los tipos celulares. En este sentido se consideran estructuras vulnerables a los NFT: células piramidales del córtex entorrinal, células CA1 de hipocampo y el subiculum. Sin embargo, son resistentes la región CA3 del hipocampo y el gyrus dentado.

Las células piramidales con largas proyecciones cortico-corticales son las más vulnerables al fenómeno degenerativo con alteración de las interconexiones entre áreas de asociación. Sin embargo, las áreas primarias motoras y sensitivas exhiben mínimos cambios.

Proyecciones subcorticales, la mayoría de las proyecciones talámicas se encuentran intactas mientras que las colinérgicas procedentes del Meynert se encuentran alteradas.

## Mecanismo moleculares de la EA

Las lesiones fibrilares características de la EA se distribuyen por la corteza central más intensamente en la arquicorteza: hipocampo y corteza entorrinal, la paleocorteza: corteza límbica y las áreas de asociación de la neocorteza. Además pueden hallarse en mayor o menor número en hipotálamo, núcleos subcorticales: bases de Meynert, locus ceruleus y núcleos reticulares.

/ Experimentos in vitro con el fragmento de tau asociado a los filamentos helicoidales apareados, indican que este se fosforila gracias a una proteincinasa C y a una proteinocinasa dependiente de Calcio/calmodulina. Se cree que los filamentos helicoidales apareados se forman como consecuencia de alteraciones en el metabolismo intracelular del calcio, que produciría modificaciones postranscripcionales de la proteína tau que favorecerá su agregación y digestión proteolítica. Los acúmulos intraneuronales de tau producen importantes alteraciones de la función neuronal y su número se correlaciona estrechamente con el grado de demencia.

La ubiquitina es una proteína involucrada en el catabolismo intracelular de las proteínas.

// Proteína beta/A4 agregados de un polipéptido de 39 y 42 aminoácidos. En la placa senil hay estructuras asociadas como el componente P del amiloide, la alfa-1-antitripsina y la apoE. Las dos primeras poseen actividad inhibitoria de proteasas y pueden intervenir en la permanencia de esos depósitos en el tejido y su resistencia a la proteólisis intra y extracelular, así como a fenómenos de agregación en forma de placas amiloides.

El mensaje del gen de la PPA genera 5 especies de RNAm que sintetiza 5 formas de PPA. Las dos más importantes por su abundancia y localización son la PPA 695 y la PPA 770. El RNAm alternativo más largo contiene una inserción de 75 aa homólogos con una familia de inhibidores de proteasas (familia Kunitz) y el antígeno linfocitario MRC-Ox. La PPA 695 se expresa sobre todo en cerebro, la 750 en tejidos periféricos.

La PPA participa en procesos relacionados con el desarrollo celular y la coagulación quizás a través de propiedades mitogénicas, inhibitoria de proteasas extracelulares y de adhesión molecular célula a célula.

La PPA en el interior de la célula sufre modificaciones a través de 3 vías diferentes:

1. Vía secretora, fenómenos de N y O-glicosilación y sulfatación tirosínica en el aparato de Golgi, sufren fragmentación proteolítica en la posición 697, dando dos fragmentos: a) uno idéntico a la serie proteasa Nexina II, b) otro unido a la membrana y de 10 Kd.
2. Vía proteolítica a trazos de catepsina Beta del compartimento lisosomal, regulado por fenómenos de fosforilación a través de la proteinquinasa C dependiente de calcio. Por su parte la vía lisosomal degrada la PPA en varios fragmentos, uno de los cuales, de masa molecular estimada entre 19 y 22 Kd, contienen la región Beta/A4 completa.
3. Vía amiloidogénica genera un fragmento de 4-6 Kd idéntico a la proteína Beta/A4 que se encuentra en LCR.

## Cambios neuropatológicos en las enfermedades neurodegenerativas

1. Un mayor número de circuitos se encuentran alterados como consecuencia de la muerte neuronal y pérdida de sinapsis.
2. Vulnerabilidad selectiva sobre qué neuronas mueren y cuáles son resistentes.
3. Los síntomas reflejan la vulnerabilidad de los circuitos:

En pacientes con enfermedad de Alzheimer:

El neocortex e hipocampo se encuentran devastados pero la patología no es ubicua, no afecta a todos los tipos celulares. Son estructuras vulnerables a los NFT: células piramidales del cortex entorrinal, células CA1 del hipocampo y el subiculum. Sin embargo, son resistente la región CA3 del hipocampo y el gyrus dentado.

Las células piramidales con largas proyecciones cortico-corticales son las más vulnerables al fenómeno degenerativo con alteración de las interconexiones entre áreas de asociación. Sin embargo, las áreas primarias motoras y sensitivas exhiben mínimos cambios.

Proyecciones subcorticales, la mayoría de las proyecciones talámicas se encuentran intactas mientras que las colinérgicas procedentes del Meynert se encuentran alteradas.

## Notas

### 1º J. Am. Geriatr. Soc. 1997;45:584-589

En el *Canadian Study of Health and Aging* el 30% de personas > de 65 años tenían deterioro cognitivo sin cumplir criterios de demencia. La edad media de esas personas con deterioro cognitivo sin demencia era de 80,5 años.

En el *Oregon Brain Aging Study*:

- El deterioro de la memoria visual es evidente en personas que desarrollan demencia en período de 2,8 años antes de los síntomas clínicos y, por lo tanto, se entiende como una fase preclínica.
- La nominación por confrontación (*Boston Naming Test*) es el otro test que distingue aquellos que harán posteriormente una demencia.

Aunque esos dos test neuropsicológicos distinguen el grupo de sujetos que desarrollarán demencia evidente en un período de tiempo de 2-3 años, hay un considerable "overlap".

- Los efectos del envejecimiento son grandes en las medidas de percepción visual y capacidad visoconstructiva.
- Hay una incidencia acumulativa del 40% de deterioro cognitivo en un período de seguimiento de 42 meses.

En el *Cambridge Project for Late Life* reportaron una incidencia anual de Alzheimer del 16,1% para individuos mayores de 85 años.

Hanninen *et al*, en una población joven (60-77 años) encontraron que el 9,1% de AAMI desarrollaban demencia en un período de 3,6 años.

### 2º *Neurology* 1997;48:1297-1304

El sustrato anatómico del AAMI se localiza en el lóbulo temporal medial. En la EA han demostrado la existencia de lesiones prominentes en sistema de hipocampo y cor-

teza adyacente. Todo eso ha llevado a sugerir que el lóbulo temporal medial y particularmente el hipocampo puede ser el lugar inicial de lesión, se ha denominado demencia hipocámpica.

En el estudio Oregón se demostró por RNM que ancianos sanos tienen una pérdida de volumen en región hipocámpica y para hipocampo independiente de que se desarrolle o no demencia. Los cambios en el volumen del lóbulo temporal medio reflejan una constante edad-relación indicando un grado de diferenciación de la corteza entorrinal. Hay una conservación del lóbulo temporal no hipocámpico en ancianos normales. Existe una mínima pérdida de volumen del lóbulo temporal global en población mayor de 80 años.

La atrofia del lóbulo temporal medial es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de demencia.

La pérdida de volumen del lóbulo temporal puede marcar el comienzo de la demencia en 6 años.

### 3º *Neurology* 1997;48:148-153

El *National Institute of Mental Health* propuso criterios estándares para la AAMI, este es definido como una desviación estándar hacia abajo en el rendimiento de los tests que valoran la memoria en relación con la población más joven. Datos epidemiológicos indican que el AAMI es frecuente en personas mayores de 60 años y que se asocia a un riesgo mínimo de demencia. También hay datos que sugieren que el envejecimiento lleva inevitablemente una pérdida de memoria.

Varios autores han sugerido que algunos cambios cognitivos relacionados con la edad son consecuencia de un declinar en la función del lóbulo frontal. El lóbulo frontal ha sido asociado con funciones cognitivas elevadas tales como organización y control ejecutivo de procesos mentales complejos. Varios aspectos de los procesos de memoria han sido atribuidos al lóbulo frontal: memoria espacial y verbal, organización temporal de la memoria, organización de procesos de recuerdo que requieran un esfuerzo mental, etc.

Los pacientes con AAMI en este estudio muestran alteraciones en los tests que valoran las funciones del lóbulo frontal (*Wisconsin Card Sorting Tests, Stroop Test, Trail Making-Test*). En el AAMI también se observa deterioro de la función ejecutiva y de atención.

### 4º *Neurology* 1997;48:132-138

*Kungsholmen Project Stockholm*

1. Incidencia de demencia, aumenta con la edad, incluso en edades muy avanzadas.
2. Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia, especialmente en edades muy avanzadas.
3. El patrón clínico es principalmente debido a la edad y distribución del sexo de la EA más que a la forma vascular.

Estudios que indican un aumento de demencia con la edad:

El estudio Francés (*South Wester France*).

El estudio Cambridge (*Cambridge Project for Late Life*).

El estudio Lundby.

El estudio Framingham.

### 5º *JAMA* 1997; 277: 800-805

*Honolulu – Aging Study*

Más del 60% de los pacientes diagnosticados de demencia no había sido reconocido el déficit por sus familiares y por lo tanto no habían solicitado atención médica. ¿Por qué no son diagnosticados de demencia?

- Atribuible al proceso de envejecimiento.
- Falsa protección a los ancianos.
- No visitar al médico.

### 6º *JAMA* 1997;277:755

Una serie de investigadores de la *Duke University Medical Center* han encontrado un gen en el cromosoma 12 que está asociado a la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (después de los 65 años).

La evidencia de que un gen en el cromosoma 12 incrementa la susceptibilidad personal es muy fuerte. Estudios previos han descrito cuatro genes ligados a la enfermedad, tres de ellos (cromosoma 21, cromosoma 14 y cromosoma 1) son genes autosómicos dominantes asociados con enfermedad de comienzo precoz (menos de 60 años).

Los expertos estiman que el 98% de los pacientes con Alzheimer desarrollan la enfermedad después de los 65 años y que varios genes juegan un papel en determinar el riesgo individual de desarrollo de la enfermedad.

Evidencias de estudios realizados en *Massachusetts General Hospital (MGH)* indican que Apo E4 es un factor de riesgo sólo para pacientes que desarrollan la enfermedad antes de los 70 años. Pero más del 90% de la enfermedad de Alzheimer ocurre en pacientes mayores de 70 años.

Haines et al, indican que se han centrado los estudios en un segmento del cromosoma 12, de 12 centigramos de longitud, un trozo de DNA lo suficientemente largo como para contener 20-50 genes.

### 7º *Science* 1997

En la revista *Cell* (diciembre 1996), varios investigadores (Tonegawa and Wilson) usaron una técnica exótica para producir un nuevo tipo de ratón "Knochout" que carece de un gen determinado. El gen en cuestión que codifica un receptor para un neurotransmisor (glutamato), era deplecionado en sólo un pequeño número de células en hipocampo. Otro grupo de estudio aumentó más que deplecionó un gen para un enzima particular llamado alfa-calcio-calmodulina dependiente de Kinasa II o Ca MKII.

Un sitio clave para este proceso de memoria conocido como LTP: *long term potentiation*, se localiza en hipocampo. Las estrategias para bloquear los eventos moleculares de la LTP crean un deterioro en el aprendizaje.

La ausencia de receptores NMDA puede afectar a la memoria, los receptores NMDA intactos son claves para la LTP.

### 8º *Ann Neurol* 1997; 42: 115-7

El alelo A de Ala/Thr (A/T) polimorfismo como señal peptídica a la alfa-1-antiquimotripsina (ACT) gene, modifica significativamente el efecto de gen Apo E en la enfermedad de Alzheimer.

Aquellos pacientes con alelo Apo E4 (+) y ACT-A tiene más probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Estos resultados indican que el alelo ACT-A es un modificador de riesgo para los portadores de Apo E4 para Alzheimer.