

¿Es el envejecimiento cerebral enfermedad neurodegenerativa? ¿Es posible la prevención?

¿Se ha logrado realmente un avance en el conocimiento de las bases científicas del envejecimiento? La respuesta a esta interrogante es positiva, sí. Todos aquellos conceptos de los factores genéticos y celulares con los que se intentaba explicar el o los mecanismos del envejecimiento, hace más o menos dos décadas, eran principalmente teóricos.¹ De ese entonces a la fecha ha habido avances relevantes en el campo de la genética y en el de la biología molecular que han conducido a un mejor entendimiento de esos mecanismos del envejecimiento celular, y del fenómeno de la apoptosis para la programación de la muerte celular, y de la participación de la neuroendocrinología en el promedio de vida del ser humano. Se requiere ahora que todos esos conocimientos de ciencias básicas se asimilen a la práctica e investigación clínicas, de tal modo que se logre crear un sistema que beneficie y dé la atención de salud apropiada a la creciente población de individuos de la tercera edad.²

TEORÍA DE LA MENTE

“Teoría de la mente” (TdM) se define como la capacidad para interpretar actitudes mentales, gestos, pensamientos y sentimientos, de uno mismo y de otros, así como para interpretar manifestaciones de conducta en términos de actitudes mentales. Déficit en la TdM puede ser un hecho relevante en el comienzo de un estado demencial o en el envejecimiento normal.³

La conducta social normal puede ser el resultado de la interacción específica entre la capacidad cognoscitiva, conductual y emocional que incluya el entendimiento de los pensamientos y sentimientos de otros. Errores en la inferencia de la actitud mental de otra persona puede generar ilusiones y esos errores se podrían cometer con mayor frecuencia si las emociones no son apropiadas para una situación social específica, con la incapacidad consiguiente para manifestar la conducta adecuada. De este modo las anomalías de conducta cognoscitiva social, tales como apatía, irritabilidad y pensamiento paranoide, se deben al déficit de la capacidad verbal pragmática, ya que frecuentemente se observan en sujetos que han envejecido y en los que las funciones cognoscitivas se hallan en la etapa de déficit leve, que los acercan al estado demencial temprano.

Con el progreso en el conocimiento sobre los neurotransmisores (NTs) se enfocó el estudio del envejecimiento cerebral, normal y patológico, a las modificaciones del equilibrio bioquímico del cerebro, sobre todo en lo que se refiere a las funciones de neurotransmisión. Las concentraciones en el tejido nervioso de catecolaminas, acetilcolina, GABA, tienden a disminuir significativamente con la edad, en mayor intensidad en la senilidad y demencias; los niveles disminuidos de NTs se deben a alteraciones en la síntesis o en el catabolismo, incluidos cambios semejantes en la actividad de las enzimas asociadas. Es común que en la senectud se altere el equilibrio entre noradrenalina y serotonina que se manifiesta clínicamente por trastornos del ciclo sueño-vigilia. Igualmente la disminución noradrenérgica influye en los trastornos de memoria, capacidad de aprendizaje y sueño paradójico. El incremento en el índice glía/neurona que ocurre secundario a la apoptosis⁴ también altera la expresión fenotípica de los neurotransmisores, incluyendo los neuropéptidos. Dado que estos últimos desempeñan un papel trófico, al disminuir la secreción peptidérgica neuronal se facilitará la muerte neuronal.

Dimensiones del encéfalo en el envejecimiento normal. Las investigaciones sobre los cambios en las dimensiones globales del encéfalo, peso y volumen, en las diferentes edades y en los sexos masculino y femenino, son múltiples y se han llevado a cabo desde principios del siglo pasado. En un estudio llevado a cabo en 655

encéfalos de mexicanos⁵ con ese propósito, se comprobó la disminución progresiva del peso encefálico a partir de la quinta década de la vida que alcanza 10 por ciento en la octava década, el peso promedio fue de 1,345 gramos para el hombre y de 1,306 gramos para la mujer entre los 20 y 40 años, peso que disminuye a 1,229 gramos y 1,146 gramos entre los 60 y 70 años. Estas cifras son congruentes con otros estudios sobre el tema.^{6,7}

La tecnología moderna de neuroimagen ha permitido ver objetivamente esos cambios macroscópicos, sobre todo en lo que concierne al volumen cerebral y el proceso de envejecimiento cerebral normal. Hasta ahora se ha descrito disminución del volumen en prácticamente todas las estructuras cerebrales, con el aumento consiguiente en el tamaño de los ventrículos y del líquido cefalorraquídeo. En un estudio reciente se aplicaron técnicas cuantitativas de IRM para medir volúmenes regionales corticales en ancianos con funciones cognitivas conservadas,⁸ el estudio incluyó 46 individuos mayores de 65 años, mentalmente sanos y sin enfermedades que pudiesen afectar las funciones cerebrales; se les dividió en tres grupos: grupo I. Once viejos "jóvenes" de 65-74 años; grupo II. Quince medianamente viejos de 75-84 años; grupo III. Veinte muy viejos de 80-95 años. Todos fueron estudiados psicológica y neurológicamente una vez al año. Se les hizo IRM al inicio del estudio, otro estudio de IRM una vez al año para los muy viejos (grupo III) y dos veces al año a los grupos I y II. El seguimiento abarcó de tres a nueve años, de tal modo que los estudios de IRMs variaron de tres a nueve por individuo. Las mediciones incluyeron el volumen intracraneal total supratentorial (VIS), el volumen cerebral total supratentorial (VCS), así como las cortezas frontal, temporal y parieto-occipital; la región basal subcortical inclusive los ganglios basales, tálamo y cápsula interna; volumen del LCR, ventrículos laterales, cuernos temporales y espacios subaracnoideos. Los resultados del estudio indicaron que en el VCS hubo diferencias significativas entre los viejos jóvenes, los medianamente viejos y los más viejos, de 985.52 cm³ en el grupo I a 893.20 cm³ en el grupo III. Las diferencias también fueron significativas ($p = 0.208, 0.121, 0.033$) en la comparación del volumen de los lóbulos frontales, parieto-occipitales y temporales que mostraron reducción progresiva del grupo I al grupo III. Obviamente los valores para el LCR ventrículos laterales y cuernos temporales aumentaron proporcionalmente a la reducción del volumen estructural. Un aspecto interesante de ese estudio es el hecho que muestra que los ancianos con funciones cognitivas conservadas tienen poca pérdida estructural, en otras palabras, mínima atrofia después de los 65 años de edad.

En otro estudio, Passe, et al.⁹ se refieren a los efectos de la edad y el género sobre la morfología cerebral visualizados por medio de la IMR, en 43 sujetos (30 mujeres, 13 hombres) entre los 24 y los 42 años de edad. El estudio confirmó reducción del volumen de la sustancia gris subcortical con la edad y no reducción del volumen de la sustancia blanca. Los hombres tuvieron mayor volumen de sustancia blanca que las mujeres.

ESTUDIOS MICROSCÓPICOS

Los estudios microscópicos muestran discrepancias, ya que se tiende a enfatizar la pérdida de neuronas en las áreas asociativas neocorticales y en la arquicorteza. En esta última, efectivamente, se ha confirmado la pérdida neuronal, pero de igual magnitud en los individuos cognoscitivamente sanos como en los que muestran cuadro demencial. En cambio la pérdida neuronal neocortical continúa siendo un tema de discusión por la incongruencia de los hallazgos, ya que mientras en unos se afirma disminución grave en otros la consideran poco relevante. Vale mencionar que ya en 1933, Gellerstedt¹⁰ estudió microscópicamente 500 cerebros de seniles normales cuyas edades oscilaron entre 65 y 97 años, y los comparó con cerebros de enfermedad de Alzheimer y de seniles con trastornos psiquiátricos; la presencia de placas seniles, degeneración neurofibrilar y disminución de la densidad neuronal no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. Sin embargo, ese autor señaló que en los cerebros de seniles con demencia había mayor cantidad de cambios patológicos en las estructuras diencefálicas. Los hallazgos de Gellerstedt¹⁰ han sido confirmados por Corsellis,¹¹ Malamud,¹² y Yakolev.¹³ Ya en 1968, Seitelberger¹⁴ había señalado que en el estudio de la patología cerebral en la senectud se deben considerar en conjunto las alteraciones neuronales, gliales y vasculares en el SNC. Ese autor describió fenómenos de atrofia, distrofia y necrobiosis. En las neuronas los cambios significativos inclu-

yeron atrofia, distrofia argirofílica (placas seniles, bucles neurofibrilares de Alzheimer), distrofia neuroaxonal (esferoides axónicos en el gris cortical) y distrofia lipopigmentaria, esta última se desarrolla también en la glía astrocitaria. Otros cambios gliales fueron hipertrofia y proliferación glial con formación de abundantes cuerpos amiláceos. En el parénquima cerebral la patología vascular asociada a la senectud incluyó la calcificación de los capilares en los núcleos subcorticales sobre todo en el cuerpo estriado y el globo pálido, hipocampo y corteza entorrinal y, en casos más avanzados, el depósito de amiloide.

En un estudio previo sobre la citoarquitectura cortical^{15,16} en individuos de más de sesenta años ya jubilados de su trabajo principal, con funciones cognoscitivas aparentemente intactas y sin problemas neurológicos antes de que fallecieran, se pudo demostrar que la organización columnar de la neocorteza había sufrido cambios significativos para explicar la leve disminución de la memoria que caracteriza el comienzo de la senectud. Específicamente, se encontró que el sistema interneuronal se había reducido en número significativo y que las restantes y todavía funcionales interneuronas mostraban proliferación dendrítica y axónica como manifestación de plasticidad compensatoria para resarcir la función cortical afectada. Estos cambios ocurrieron en las áreas asociativas heteromodales de la neocorteza agranular prefrontal, las áreas de neocorteza temporal y parietal. Cambios similares se detectaron en la fascia dentada del hipocampo y disminución de la densidad neuronal de células piramidales en el sector CA3, cambios que indican que la plasticidad neuronal, si es efectiva, puede permitir que otras funciones cognoscitivas no se vean afectadas y que, por un tiempo no precisado, el individuo no llegue al límite de pérdida neuronal y disminución significativa de las conexiones del neurópilo que conllevan a la demencia. Sin embargo, dado que el proceso de pérdida neuronal tiene tendencia a ser progresivo, es posible que eventualmente y a pesar de la plasticidad neuronal se instale el cuadro clásico de la demencia. Estos cambios han sido confirmados en otros estudios. Scheibel, et al.¹⁷ encontraron disminución del árbol dendrítico y del número de espinas dendríticas en las células piramidales de la neocorteza temporal y frontal y en el hipocampo. Buell y Coleman¹⁸ describieron, en cambio, proliferación dendrítica en las neuronas piramidales de la circunvolución parahipocámpica, lo cual interpretaron como un intento de compensar la disminución de la densidad neuronal, ya que de ese modo el crecimiento dendrítico provee espacio sinaptogénico a los axones que antes se conectaban con las neuronas desaparecidas. Como ya se dijo antes, la plasticidad sináptica tiende a disminuir a medida que el individuo envejece y, por lo tanto, constituye un fenómeno variable que eventualmente puede desaparecer. Cotman y Anderson,¹⁹ en un estudio experimental en roedores, encontraron que los axones aferentes al hipocampo poseen notable capacidad de sinaptogénesis reactiva, pero lenta e incompleta en los animales de mayor edad, y no lograron demostrar la funcionalidad de las nuevas sinapsis.

La densidad glial astrocitaria tiende a aumentar tanto en número como en volumen, esto último debido a hipertrofia, de tal modo que la relación glía/neurona aumenta;⁴ dado que los astrocitos participan activamente en modular el microambiente extraneuronal y en la recaptación de neurotransmisores y metabolitos resultantes de la actividad neuronal, no hay duda que la población glial también contribuye a los cambios funcionales y moleculares que ocurren en el envejecimiento normal. Bajo circunstancias de normalidad, las neuronas liberan un factor inhibidor de la proliferación astrocitaria, al contrario las neuronas lesionadas o en proceso de muerte neuronal (apoptosis) liberan un factor mitogénico glial. Por lo tanto, el índice glía/neurona tenderá a aumentar cuantitativamente proporcional a la muerte neuronal durante el envejecimiento normal o la senilidad patológica, sobre todo en esta última en que la muerte neuronal constituye un proceso crónico progresivo.

Dado que el envejecimiento cerebral constituye en sí un indudable y progresivo proceso degenerativo que afecta múltiples estructuras del encéfalo y, por qué no añadir también de la médula espinal, debo tratar de dar respuesta a la pregunta que me hago en el título de esta comunicación: ¿se puede prevenir la neurodegeneración implícita en la senilidad normal?, y, si no se puede prevenir, ¿será posible retardarla?

En 1935 un grupo de investigadores²⁰ demostró que la reducción en la ingesta de alimento, sin llegar a la desnutrición, aumentó significativamente el promedio de vida de la rata; este hallazgo fue seguido por otras

investigaciones que definitivamente confirmaron que la restricción alimenticia retarda el envejecimiento, los fenómenos fisiológicos que lo acompañan y las alteraciones patológicas que de ellos se derivan.^{21,22}

La restricción alimenticia (RA) que indudablemente aumenta el periodo de vida de los roedores, condujo a dilucidar los mecanismos biológicos y moleculares que participan en el envejecimiento. Hasta ahora se ha podido demostrar que el efecto de la dieta hipocalórica no se debe al retardo en el desarrollo y la madurez como se creyó en un principio, ya que también se observa el mismo efecto en ratas adultas; tampoco se debe a la eliminación del tejido adiposo o a una reducción del metabolismo corporal. El conocimiento actual acepta que el envejecimiento lleva aparejado daño progresivo al DNA y alteraciones cromosómicas y que la disminución subsiguiente de la capacidad de las células para mantener la integridad del genoma constituye el sustrato fundamental del envejecimiento. La restricción alimenticia favorece la reparación del DNA, de ese modo se retarda el envejecimiento.²³ Asimismo, se logra reducción de los cánceres relacionados con la edad, las alteraciones de la inmunidad y disminuye los niveles de estrés oxidativo celular, posiblemente por medio de mecanismos que reducen la producción de radicales oxidativos mitocondriales. En el tejido cerebral la RA disminuye o suprime los niveles aumentados de GFAP; las ratas en RA aprenden y tienen excelente memoria, en comparación con las que se alimentan ad libitum, al mismo tiempo que las neuronas del cuerpo estriado y las del hipocampo muestran resistencia a los agentes excitotóxicos y alteraciones metabólicas; en un estudio reciente se demostró que la RA reduce la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en un modelo animal de enfermedad de Parkinson, inhibe el aumento del TNF- α y de IL-6 cuyos niveles tienden al aumento en seres humanos y roedores senescentes. Asimismo, la RA protege la ruptura de la barrera hematoencefálica subsiguiente a la deficiencia de tiamina experimental.²⁴⁻²⁷

Las investigaciones que se han realizado en las décadas pasadas pudieron establecer con precisión el deterioro cognoscitivo que acompaña a varias de las enfermedades neurodegenerativas, desde luego la mejor conocida es la enfermedad de Alzheimer y otras demencias corticales que no viene al caso referir; sin embargo, sí conviene recordar que otras enfermedades neurodegenerativas que afectan al ser humano también conlleven deterioro cognoscitivo, por ejemplo la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, la primera se debe a la degeneración de las neuronas pigmentadas de la Pars compacta de la Substantia nigra.

COROLARIO

No cabe duda que en el momento actual estamos mejor preparados tanto en conocimientos como en los mecanismos necesarios para enfrentar el desarrollo de la demencia que eventualmente aparece en la senectud, en el envejecimiento normal, cuando el individuo presenta las manifestaciones de déficit cognoscitivo leve (DCL). De hecho se acepta que en los individuos senescentes con déficit de memoria significativo, que frecuentemente se califica de DCL, puede en realidad ser una fase de transición entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer.²⁸

En relación con este aspecto en un estudio que incluyó 52 sujetos con DCL y afeción de memoria significativa, aquellos que tenían imágenes de EVC solamente 33% progresó a estado demencial en un periodo de 1.5 a tres años; el resto que incluyó individuos con EVC, déficit de memoria y de funciones ejecutivas clínicamente significativas, fueron los que con más frecuencia desarrollaron demencia.²⁹

Considero que nos hallamos en una etapa que nos conduce a intentar mantener las funciones cognoscitivas en las mejores condiciones posibles. También es sabido que en modelos animales dietas hipercalóricas y niveles elevados de homocisteína constituyen factores de riesgo para generar enfermedades neurodegenerativas como la EA y la EP; por lo tanto, la RA y la adición de ácido fólico reducen el daño neuronal y mejoran la conducta. Como ya se dijo antes, las investigaciones de las bases celulares y moleculares de los efectos benéficos de la RA aumenta los niveles de factores neurotróficos y de chaperones citoprotectores en las neuronas, especialmente del FNDC, el cual no solamente protege las neuronas contra los agentes oxidativos y alteraciones metabólicas y aumenta la capacidad de aprendizaje y memoria, sino que también estimula neurogénesis.

En cuanto a los chaperones proteicos, éstos incluyen la producción de la proteína-70 de choque caliente y la proteína-78 regulada por la glucosa que da apoyo a las neuronas para resistir el efecto de estresores. En otras palabras, la RA promueve la vitalidad y plasticidad neuronal y la neurogénesis. En lo que concierne a los niveles elevados de homocisteína, los individuos tienen riesgo de trastornos cardiovasculares y de sufrir ictus. Vale recordar que la homocisteína se produce de la metionina, un aminoácido que desempeña un importante papel en la generación de grupos metilo. La homocisteína puede ser remetilada a metionina por enzimas que necesitan de la presencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ o bien catabolizada por la cistationina β-sintasa y piridoxina dependiente de enzima para formar cisteína. En resumen, la asociación de RA y el ácido fólico resulta en disminución de los niveles de homocisteína.³⁰

Finalmente, ¿que más se puede hacer para tratar de retardar el envejecimiento cerebral con su más constante acompañante, el síndrome DCL y el subsiguiente deterioro intelectual global, la demencia? El ser humano intenta todo lo que se encuentre a su alcance con tal de no envejecer; aparte de las medidas preventivas antes mencionadas para reducir los riesgos inherentes al aparato cardiovascular, la osteoporosis y otros problemas asociados a la vejez, se invierten enormes cantidades de dinero en hierbas medicinales, glinko entre muchas, antioxidantes como la melatonina, la vitamina E que ha probado ser útil para mantener parcialmente la función cognoscitiva, y con bases más científicas la hormona de crecimiento, el uso de hormonas sexuales, la testosterona y el estrógeno, hormonas todas ellas con efectos colaterales y cuyos efectos benéficos aún mantienen puntos oscuros y crean discusiones éticas aún no resueltas. Se recomienda a los adultos mayores mantener vida social activa, ya que el aislamiento acelera el deterioro intelectual. Es altamente recomendable que, aparte de evitar todos los factores de riesgo antes mencionados, se debe mantener actividad física y hacer ejercicios cognoscitivos para mejorar el déficit de memoria,^{31,32} en otras palabras, mantener el cerebro activo intelectualmente, lo que denominé el "jogging" cerebral. La calistenia cerebral diaria, para impedir que aparezca la demencia. Anecdóticamente, se debe mencionar el bien conocido hecho de que personas longevas que utilizan lenguaje sofisticado, que mantienen el cerebro en aprendizaje constante y que practican nuevos oficios y juegos, por lo general no desarrollan demencia. Unas palabras finales: la hipótesis de la reserva cerebral, ese concepto heurístico que se utiliza para explicar la aparente protección contra el deterioro cognoscitivo en la vejez, ya no deja lugar a dudas, los retos intelectuales a lo largo de la vida del ser humano, tales como la educación y la ocupación, constituyen reserva que se acumula y permiten que la función cognoscitiva permanezca intacta.^{33,34}

Dr. Alfonso Escobar

REFERENCIAS

1. Finch CE, Ruvkun G. The genetics of aging. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 5-462.
2. Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408: 233-8.
3. Starkstein SE, Garau ML. Awareness and theory of mind in dementia. In: Brüne M, Ribbert H, Schiefenhövel W (Eds.). *The Social Brain. Evolution and Pathology*. Chapt. 18. England: Wiley; 2003, p. 419-31.
4. Moonen G, et al. Neuron/glia interactions and neural plasticity. *Prog Brain Res* 1990; 86: 63-73.
5. Escobar A, et al. Consideraciones sobre el peso cerebral en un grupo de población mexicana. *Neurol Neurocir Psiquiat [Méx]* 1963; 4: 101-8.
6. Tilney F, Riley HA. The form and functions of the central nervous system. New York: Hoeber; 1938, p. 546-7.
7. von Bonin G. Brain-weight and body-weight in mammals. *J Gen Psychol* 1937; 16: 379-89.
8. Mueller EA, et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998; 51: 1555-62.
9. Passe TJ, et al. Age and sex effects on brain morphology. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1997; 21: 1231-7.
10. Gellerstedt N. Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. *Upsala Läk Fören Förh* 1956; 38: 193-408.
11. Corsellis JAN. *Mental illness and the ageing brain*. London: Oxford University Press; 1962.
12. Malamud N. Neuropathology of organic brain syndromes associated with ageing. In: FM Geitz (Ed.). *Advances in Behavioral Neurology*. Vol. 3, Ageing and the brain. New York: Plenum Press; 1972, p. 63-87.
13. Yakolev PI. Morphological criteria of growth and maturation of the nervous system in man. *Res Publ Assn Nerv Ment Dis* 1962; 39: 3-46.
14. Seitelberger F. *Allgemeine Neuropathologie der Alters. Aufbrauchkrankheiten des Gehirns. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. Stuttgart, Germany: G. Fischer Verlag; 1968, p. 32-61.
15. Escobar A. Cerebral changes associated with senility. I. The role of transneuronal degeneration in the neocortex. *Bol Inst Estud Méd Biol (Méx.)* 1973; 28: 1-8.
16. Escobar A, Aruffo C. Transynaptic degeneration in the cerebral cortex of the brain. In: R. Tissot (Ed.). *Etats Déficitaires Cérébraux Liés à L'Age*. Gèneve: Librairie de L'Université; 1980, p. 159-74.

17. Scheibel AB. Structural aspects of the aging brain: spine system and the dendritic arbor. In: R Katzman, RD Terry, KL Bick (Eds.). *Aging. Vol 7, Alzheimer's disease, senile dementia and related disorders*. New York: Raven Press; 1978, p. 353-73.
18. Buell SJ, Coleman PD. Dendritic growth in the aged brain and failure of growth in senile dementia. *Science* 1979; 206: 854-6.
19. Cotman CW, Anderson KJ. Synaptic plasticity and functional stabilization in the hippocampal formation: possible role in Alzheimer's disease. *Adv Neurol* 1988; 74: 313-35.
20. McCay CM, et al. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size (Cit. por Raffoul JJ, et al.) *J Nutr* 1935; 10: 63-79.
21. Weindruch R, et al. The retardation of aging in mice by dietary restriction. Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* 1986; 116: 641-54.
22. Masoro EJ, et al. Retardation of the aging processes in rats by food restriction. *Ann NY Acad Sci* 1991; 621: 337-52.
23. Raffoul JJ, et al. Caloric restriction and genomic stability. *J Nutr Health Aging* 1999; 3: 102-10.
24. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 1999; 57: 195-206.
25. Spaulding CC, et al. Caloric restriction inhibits the age-related dysregulation of cytokines TNF- α and IL-6 in C3B10RF1 mice. *Mech Aging Develop* 1997; 93: 87-94.
26. Calingasan NY, et al. Dietary restriction attenuates the neuronal loss, induction of heme-oxygenase-1 and blood-brain-barrier breakdown induced by impaired oxidative metabolism. *Brain Res* 2000; 885: 62-9.
27. Prolla TA, Mattson MP. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *TINS* 2001; 24(Suppl.): S21-S31.
28. Petersen RC, et al. Current concepts in MCI. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
29. DeCarli C, et al. Memory impairment, but not CVD predicts progression of mild cognitive impairment to dementia. *Neurology* 2004; 63: 220-7.
30. Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60: 690-5.
31. Ball K, et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2271-81.
32. Gill TM, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *NEJM* 2002; 347: 1068-74.
33. Cassel CK. Use it or lose it. Activity may be the best treatment for aging. *JAMA* 2002; 288: 2333-5.
34. Staff RT. What provides cerebral reserve? *Brain* 2004; 127: 1191-9.

Correspondencia: Dr. Alfonso Escobar
 Investigador Emérito UNAM.
 Departamento de Biología Celular y Fisiología,
 Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM,
 Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F.
 E-mail: alesí2servidor.unam.mx