

Envejecimiento fisiológico y predisposición al trauma craneoencefálico

Physiological aging and predisposition to traumatic brain injury

Dr.C. Gretel Mosquera Betancourt¹

¹ Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurocirugía. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba. gremb@finlay.cmw.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el trauma craneoencefálico es la enfermedad neuroquirúrgica más frecuente en todos los grupos de edades y en el adulto mayor es la principal causa de morbilidad y de mortalidad neuroquirúrgica. El envejecimiento fisiológico predispone a la ocurrencia de esta variedad de traumas y a sus complicaciones. **Objetivo:** actualizar los conocimientos sobre los efectos del envejecimiento fisiológico, su predisposición al trauma craneoencefálico y a sus complicaciones en el adulto mayor. **Desarrollo:** el envejecimiento del sistema nervioso central es un proceso complejo caracterizado por cambios macroscópicos y microscópicos que tienen una repercusión funcional. Dentro de sus características más importantes está el deterioro de los mecanismos de autorregulación cerebral y un estado hiperinflamatorio crónico que incide directamente en los mecanismos de lesión, después del trauma, que amplifica de forma perjudicial la respuesta secundaria. Por su parte el envejecimiento del resto de los órganos se traduce en una disminución de la reserva funcional, de la capacidad de adaptación ante situaciones de estrés como es el trauma craneal y se acompaña de variaciones farmacofisiológicas que interfieren en el tratamiento médico. **Conclusiones:** el envejecimiento fisiológico imprime características específicas al adulto mayor, que hacen de él un paciente diferente por sus necesidades y particularidades y que permiten explicar, sin dudas, la mayor morbilidad, la presentación atípica de las distintas enfermedades y la complejidad de su manejo.

DeCS: ENVEJECIMIENTO/fisiología; TRAUMATISMOS CRANEOCEREBRALES; ANCIANO; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: Brain injury is the most frequent neurosurgical condition in all age groups and in the elderly is the leading cause of neurosurgical morbidity and mortality. Aging increases the risk of traumatic brain injury (TBI) as well as its complications. **Objective:** the purpose of this review is to update knowledge on the effects of physiological aging, its predisposition to TBI and its

complications in this group. **Development:** aging of the central nervous system is a complex process characterized by macroscopic and microscopic metamorphosis, thus limiting its functionality. The deterioration of the brain autoregulatory mechanisms coupled with chronic hyperinflammatory state favor mechanisms leading to brain injury, after the trauma that amplifies the secondary response in a harmful way. Aging of all organ system translates into global reduction in systemic function, leading to reduction in adaptive capacity when confronting stress, such as TBI. It is also accompanied by changes in pharmacological properties in the body reducing treatment response. **Conclusions:** aging adds peculiar characteristics to the elderly making them a special group, based on their needs and particularities, which enable us to explain without any doubt the high morbidity, the peculiar nature of different diseases and the complexity related to disease management.

DeSC: AGING/physiology; CRANIOCELEBRAL TRAUMA; AGED; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos constituyen la primera causa de muerte en Cuba y a nivel mundial en las personas entre 15 y 40 años. Son la tercera causa en el resto de los grupos de edades. El trauma craneoencefálico (TCE) está presente en dos tercios de todos los casos de traumatismos letales, y un gran número de personas, con edades socialmente activas, se mantienen discapacitadas por un período variable de tiempo o de forma permanente, lo cual se acompaña de un costo social elevado. Estas razones justifican que la Organización Mundial de la Salud catalogó, en el siglo XX, a los traumatismos como la Epidemia Silenciosa.¹

El TCE es la enfermedad neuroquirúrgica más frecuente en todos los grupos de edades. Esta variedad de traumas en el adulto mayor, en Camagüey, representa el 64 % del total de los ingresos anuales de pacientes mayores de 60 años y es la principal causa de morbilidad y mortalidad neuroquirúrgica en este grupo de edad en el Servicio de Neurocirugía, según los datos del Departamento de Estadísticas del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech.^{2,3}

La incidencia del TCE en el adulto mayor está en relación con las consecuencias derivadas del envejecimiento sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). Por otra parte la aparición de complicaciones médicas y su relación con el tratamiento quirúrgico se determinan por los efectos del envejecimiento en el resto de los órganos y sistemas

El envejecimiento humano se define como el conjunto de modificaciones responsables de la alteración irreversible de células y órganos, de modo que se incrementa permanentemente la posibilidad de enfermedad o muerte. Este es un tema de gran actualidad e interés, debido al aumento progresivo de la edad media que los individuos están alcanzando en las sociedades desarrolladas.

El envejecimiento es un proceso irreversible, que afecta de forma heterogénea a las células que conforman a los seres vivos, las cuales con el paso del tiempo se ven sometidas a un deterioro morfofuncional que puede conducir a la muerte. Las causas que sostienen este proceso involutivo son tanto de carácter genético como ambiental.^{4,5}

El objetivo de la presente revisión es actualizar los conocimientos sobre los efectos del envejecimiento fisiológico, su predisposición al TCE y a sus complicaciones en el adulto mayor.

DESARROLLO

Cambios estructurales del Sistema Nervioso durante el envejecimiento

Desde la perspectiva histórica, los primeros estudios sobre sistema nervioso y envejecimiento se refieren, fundamentalmente, a los aspectos morfológicos. A principios de siglo, algunos patólogos observaron que la apariencia de secciones del cerebro variaba entre jóvenes y viejos, particularmente por la presencia de pigmentos en estos últimos. No obstante, no fue hasta la década de los 50 del siglo pasado, cuando comenzaron a proliferar estudios sistematizados, no sólo sobre aspectos morfológicos del envejecimiento, tanto normal como patológico, sino también sobre aspectos fisiológicos. Del conjunto de estos estudios se dedujo que la pérdida neuronal era la característica más destacada de los individuos viejos, junto al desarrollo de procesos de gliosis reactiva. Estos cambios afectaban, principalmente, las áreas de asociación de la corteza cerebral de más reciente adquisición en la evolución y el hipocampo.⁶

Cambios macroscópicos: se han descrito cambios con la edad, como disminución del peso y volumen del cerebro, ensanchamiento de los ventrículos, estrechamiento de giros y surcos, y aumento en el volumen del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ha estimado que en los humanos, hacia los 70 años de edad, el cerebro es un seis por ciento menos voluminoso que en los jóvenes. Dicha disminución varía en función de la zona: 17 % en el lóbulo frontal,

20 % en los ganglios basales y nulos en la zona parieto-occipital. Incluso, algunas regiones del cerebro como el lóbulo temporal, el giro pre y postcentral y la amígdala, sufren un aumento de volumen.

La disminución del peso del cerebro, en aproximadamente 200 gramos entre los 40 y 60 años, se refleja en un agrandamiento entre un seis y once por ciento de los ventrículos y en una profundización de los surcos, por eso la presencia de atrofia cerebral en una tomografía axial computarizada (TAC) de un paciente anciano no es indicador de un proceso patológico.⁷⁻⁹

La disminución del volumen del cerebro con la edad es causada por la pérdida neuronal, la cual tiene un rango aproximado de cien mil por día. En la octava década de vida, del 30 al 50 % de las neuronas corticales han desaparecido en áreas como la corteza temporal superior. También se ha observado una cierta pérdida neuronal en zonas muy localizadas como la sustancia negra y el núcleo cerúleo. Sin embargo en la mayoría de las regiones cerebrales, la densidad neuronal y el número total de neuronas permanece estable; como es el caso del tallo cerebral y la mayor parte de la corteza cerebral, donde diferentes estudios cuantitativos en humanos y primates con envejecimiento normal, han confirmado la estabilidad de la población neuronal.^{6,10}

La atrofia cortical se acompaña de un aumento del espacio subdural, situación que aumenta la tensión y el estiramiento de las venas puentes que se dirigen de la corteza cerebral a los senos venosos. Estas venas, en el adulto mayor, han perdido su elasticidad, por lo que se rompen ante traumas mínimos, lo cual facilita el desarrollo de hematomas subdurales voluminosos favorecidos por la mayor amplitud del espacio subdural. No ocurre lo mismo con el espacio epidural, el que disminuye progresivamente en el anciano por la adherencia de la duramadre a la superficie interna del cráneo hasta formar parte del periostio, en algunos casos. Esta condición explica la baja incidencia de los hematomas epidurales en el anciano, a pesar de existir un aumento en la frecuencia de las fracturas craneales por la disminución progresiva de la mineralización del hueso.

Cambios histológicos: desde el punto de vista histórico, ningún otro tipo celular ha atraído más la atención, o causado más controversia, que la neurona, y aún hoy día no se conocen de forma precisa todos sus aspectos funcionales. Su tamaño oscila entre seis a ocho nanómetros o entre 60 a 80 nanómetros de diámetro; presenta un citoplasma rico en gránulos, con un sistema de cisternas membranosas constituidas por el retículo endoplasmático rugoso, el retículo endoplasmático liso y el aparato de Golgi. También presenta

abundantes lisosomas, gránulos de pigmento de lipofuscina, mitocondrias, cuerpos multivesiculares y neurotúbulos. Su núcleo es grande, esférico, pálido, con cúmulos densos de heterocromatina y uno o dos nucléolos de aspecto vesicular.

Cuando una célula nerviosa degenera como consecuencia del envejecimiento, comienzan a presentarse anomalías que afectan, tanto al pericarión como a sus prolongaciones.⁵

La neurodegeneración puede ser provocada por apoptosis o por necrosis. En la degeneración provocada por el envejecimiento fisiológico, se observan los patrones propios de la apoptosis que fue reconocida inicialmente en 1972 y cuya característica más sobresaliente es la de ser un mecanismo fisiológico de muerte celular, necesario para mantener la plasticidad del organismo y eliminar las células inservibles o peligrosas, por lo que la apoptosis no causa daño secundario ni inflamación. En efecto, la célula apoptótica se separa de las células vecinas y acaba fragmentándose en una serie de cuerpos apoptóticos que son eliminados por los fagocitos del entorno.^{4,7}

Entre los rasgos propios de la apoptosis se destacan la condensación de la cromatina y la retracción y fragmentación nuclear. La membrana celular, el retículo endoplasmático y las mitocondrias permanecen prácticamente inalterados, pero quizás el rasgo más destacado sea la fragmentación localizada del material genético celular. Otra característica frecuente en neuronas envejecidas es la excesiva secreción de una serie de proteínas filamentosas insolubles, algunas de las cuales pueden adoptar una conformación en doble hélice. Estas proteínas pueden acumularse en el citoplasma para formar las marañas neurofibrilares que, aunque pueden encontrarse normalmente en el cerebro envejecido, sobre todo, en la novena década de la vida, están comúnmente asociadas al diagnóstico patológico de la enfermedad de Alzheimer.^{4,5,8}

Estos cambios citados van acompañados de un aumento de la porción lisosomática como consecuencia de los procesos de digestión celular, se acaban acumulando en cuerpos residuales que se conocen como gránulos de lipofuscina. Estos son productos insolubles, obtenidos de la auto oxidación de lipoproteínas procedentes, fundamentalmente, de las membranas intracelulares. Tienen un característico color marrón oscuro, son fluorescentes cuando se les excita con la luz ultravioleta, y en algunos casos pueden llegar a ocupar el 80 % del volumen del pericarión. Estos cambios estructurales son expresión de modificaciones bioquímicas que ocurren en cuatro etapas: la fragmentación de las proteínas, el establecimiento de enlaces cruzados entre las proteínas, la fragmentación del material

genético y el reconocimiento fagocitario de las células muertas.^{5,7,9}

La degeneración vacuolar también se ha asociado al proceso de envejecimiento normal. Son cúmulos de gránulos argirófilos de 0.5 a 1.5 nanómetros de diámetro, rodeados de vacuolas de hasta cinco micras. Se sitúan en el soma de la neurona y pueden desplazar el núcleo a la periferia. Su presencia se ha correlacionado con un descenso de las concentraciones de lipofuscina. Se asocian con las marañas neurofibrilares y placas seniles, y se encuentran en diferentes localizaciones de la corteza cerebral y en el hipocampo.⁵

Asociado a los cambios del cuerpo neuronal existe una disminución en las arborizaciones de las dendritas. Las prolongaciones dendríticas de las neuronas corticales disminuyen en número y extensión, por lo que se reducen las conexiones sinápticas. Los axones experimentan cambios degenerativos y regenerativos con desmielinización segmentaria. Tanto los axones como las dendritas se observan rellenos de una matriz granular formada por microtúbulos desintegrados, mitocondrias hinchadas y vacuolas aparentemente vacías rodeadas de una membrana irregular.

Por su parte los astrocitos, por mecanismos no bien aclarados, se hipertrofian de forma compensadora a la pérdida neuronal para mantener su función neurotrófica. Las microglías se mantienen relativamente estables y los pericitos se hipertrofian. Se encuentra un engrosamiento en las láminas basales de los capilares y entre estas y el endotelio, donde se localizan los pericitos, se observan abundantes zonas de degeneración vacuolar.¹⁰

Todos estos cambios estructurales afectan las distintas funciones sensoriales, motoras y cognitivas en el anciano y son responsables, en parte, de la incidencia en este grupo de edad de distintas enfermedades neuroquirúrgicas, entre las que se encuentra el TCE.

Cambios funcionales durante el envejecimiento del sistema nervioso

Cambios neuroquímicos: se ha descrito la disminución de la concentración de la mayoría de los neurotransmisores. El envejecimiento provoca despolarización excitatoria y por consiguiente la liberación de aminoácidos excitatorios y elevación significativa de los niveles de glutamato. El mismo es responsable de la activación de los mecanismos de excitotoxicidad aguda y retardada que causan trastornos en la homeostasis del calcio. El producto final es la activación de enzimas dependientes del calcio, las cuales inician cascadas metabólicas que pueden provocar la muerte celular.¹⁰

Según Sasaki T, et al,¹¹ desde que Harman postuló la teoría de los radicales libres y su influencia en el envejecimiento como su mayor factor causal, se conoce que la acumulación del estrés oxidativo

induce modificaciones durante el envejecimiento en macromoléculas como las proteínas, lípidos y ácido desoxiribonucleico (ADN). En modelos experimentales con animales envejecidos se observa que estas proteínas modificadas oxidativamente tienen implicaciones directas en el metabolismo del calcio, factor disparador de la muerte celular.^{12, 13}

En los estudios más recientes no está del todo dilucidado cuál es el factor más crítico, si el incremento de la reactividad del oxígeno endógeno o la disminución en la defensa anti oxidante lo que favorece el daño oxidativo en la senectud

Durante el envejecimiento fisiológico, se observa una disminución considerable de factores neurotróficos, se conservan los niveles de factor de crecimiento nervioso y de la neurotrofina tres a nivel del hipocampo. Estos cambios se han relacionado con una disminución de la reorganización sináptica y de la neurogénesis después del trauma.⁸

Actualmente se investiga la importancia de los cambios progresivos de las glicoproteínas durante el envejecimiento.¹⁴

Estado hiperinflamatorio: se han encontrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la interleuquina seis (IL 6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en la circulación del adulto mayor en condiciones normales. Estos factores pueden aumentar más sus concentraciones después del TCE. Esta producción aumentada de citoquinas es causa de inmunosupresión y se considera un factor predisponente de las complicaciones infecciosas tan frecuentes en el paciente geriátrico.¹⁵

Cambios en la autorregulación cerebral: se ha descrito una declinación progresiva y significativa de la autorregulación vascular y de la reactividad de presiones durante el envejecimiento normal. Se determina en gran medida por la aterosclerosis de los vasos sanguíneos de cerebro. Esta disminución fisiológica de los principales mecanismos de autorregulación, pone al adulto mayor en desventaja para conservar la reactividad cerebro vascular después de un TCE.¹⁶

Cambios sensoriales: en asociación con el envejecimiento, se observa una reducción del número de células en los cuernos anteriores de las neuronas simpáticas de la columna medio lateral de la médula espinal, de las células autonómicas en los ganglios periféricos, de las fibras de las raíces anteriores y posteriores, y de las fibras de los nervios periféricos. Las raíces espinales y los nervios periféricos pueden mostrar degeneración axonal y regeneración, desmielinización segmentaria y remielinización. Esto produce una disminución de la velocidad de conducción con la edad avanzada en, aproximadamente, 0.15 m/s por año, lo cual se traduce en un enlentecimiento de los mecanismos

reflejos de respuesta y se considera un factor predisponente de las principales causas del TCE en el adulto mayor, puesto que se pierde la capacidad de respuesta lo suficientemente rápida ante los diferentes estímulos.⁶

Cambios motores: el contenido de neuronas en la corteza motora y en la sustancia negra, disminuye de un 20 a un 50 % desde la adolescencia a la senectud. Son las células piramidales de la segunda, tercera y quinta capas de Brodman, las primeras que degeneran y pierden su árbol dendrítico, mientras que las células cerebelosas de Purkinje disminuyen en un 25 % desde el nacimiento. En sujetos con edades entre 74 y 90 años, declinan un 13 % las sinapsis en la tercera capa de la corteza frontal. Estudios postmortem revelan disminución de la dopamina estriatal en ancianos normales y una pérdida de aproximadamente, el 50 % de la enzima tirosinohidroxilasa, encargada de la síntesis de dopamina. Con el envejecimiento también disminuyen los niveles de catecolaminas en los ganglios basales y se incrementa la actividad de la monoaminooxidasa.⁶

En el sistema de nervios periféricos se observa una pérdida selectiva de las fibras tipo II o fibras de conducción rápida, que juegan un papel fundamental en la disminución de la fuerza durante la contracción muscular. El desgaste de las células en los cuernos anteriores de la médula espinal cervical y lumbar durante el envejecimiento, ha sido demostrado por estudios neurofisiológicos y necrópsicos. Esto puede relacionarse con la atrofia muscular selectiva del anciano. Estos cambios favorecen el deterioro de los mecanismos de amortiguación, que en condiciones normales se consideran factores protectores ante los diversos traumatismos.^{6, 17}

Los cambios sensoriales y motores antes descritos y la disfunción sináptica provocan el deterioro de dos mecanismos reflejos imprescindibles para la bipedestación y la marcha estable, que son el mantenimiento del equilibrio y la capacidad de respuesta rápida y potente del sistema neuromuscular ante su pérdida. Esto, sin dudas, predispone a la ocurrencia de distintas variedades de traumas.

Cambios en el sistema nervioso autónomo: es esencial para garantizar la adaptación rápida y la modulación de las funciones viscerales durante los cambios del medio ambiente interno y externo. Es por ello que los cambios anatómicos y funcionales que se producen durante el envejecimiento afectan la capacidad de respuesta del organismo ante los diferentes estímulos disminuyendo la función reguladora autonómica. Se produce un incremento tanto de la actividad simpática como parasimpática acompañada de la disminución de la capacidad de respuesta de los distintos receptores.¹⁸

La modificación de la respuesta de los distintos receptores es más cualitativa por reducción de la sensibilidad determinada por pérdida numérica. De esta forma se amortigua la respuesta de los barorreceptores. Otros sistemas reguladores como los relativos a la termorregulación, la neurotransmisión y los sistemas superiores de regulación de la función endocrina y metabólica también experimentan un deterioro progresivo.¹⁹

Cambios cognitivos: para comprender las bases de los cambios cognitivos que acompañan el envejecimiento, se requiere de la investigación del sistema colinérgico, puesto que la función colinérgica normal está estrechamente relacionada con la función cognoscitiva y la memoria. El envejecimiento se asocia con una disfunción difusa de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior. Con la edad se observa una disminución de los receptores corticales colinérgicos, especialmente, de los receptores muscarínicos y de la síntesis de acetilcolina por las terminaciones nerviosas presinápticas. Esto ocurre, sobre todo, en la formación hipocámpal, en los núcleos talámicos e hipotalámicos, en el cuerpo estriado, en regiones corticales y en los núcleos colinérgicos ventrales del cerebro anterior, se incluye la banda diagonal, los núcleos basales magno celulares, el globo pálido anterior y la sustancia innominada.⁶

Otros cambios: se ha descrito la disminución de la capacidad de reparación del tejido nervioso durante el envejecimiento, la cual puede exacerbarse con la mayor exposición a insultos menores, repetitivos, en ocasiones subclínicos en el transcurso de los años, y por la presencia de enfermedades asociadas como las vasculopatías y las neuropatías.²⁰

El envejecimiento del sistema nervioso, entre otros factores, conlleva a la disminución de la agudeza visual, de la acomodación, de la audición a consecuencia de la atrofia del ganglio espiral y de la degeneración de la cóclea; a una pérdida de la estabilidad durante la marcha, debido a la alteración de la conductividad nerviosa vestibular y de la disminución de la sensibilidad propioceptiva. Existe además un enlentecimiento de los reflejos, todo lo cual incrementa el riesgo de episodios sincopales. Paralelo a esto, cambios anatómicos como la atrofia cortical y la disminución de las propiedades viscoelásticas dentro de la bóveda craneal, hacen al encéfalo más susceptible al trauma cerrado.

Envejecimiento del organismo y predisposición a las complicaciones posteriores al TCE y a su tratamiento

El envejecimiento se acompaña de una disminución de la reserva funcional. Ésta es la diferencia que se establece entre los niveles basales de actividad del organismo en reposo y el nivel máximo de su funcionamiento en situaciones de mayor demanda como ocurre durante el ejercicio o en respuesta al

estrés quirúrgico. Esta disminución de la reserva funcional se considera el factor más importante en el aumento de la morbilidad y mortalidad en el adulto mayor.²¹

Es característico de envejecimiento fisiológico el deterioro de todos los mecanismos reguladores homeostáticos dentro de los que se encuentran: los mecanismos de termorregulación, los mecanismos de osmorregulación, la actividad de los barorreceptores, los mecanismos de la homeostasis autonómica y los relacionados con la autorregulación del flujo sanguíneo. El deterioro de estos mecanismos explican la alta vulnerabilidad del adulto mayor a la hipotermia, la hipovolemia, la hipotensión y la capacidad de respuesta limitada ante el estrés que significa un TCE grave y el tratamiento neuroquirúrgico.

El envejecimiento del resto de los sistemas del organismo repercute sobre el SNC. A continuación se abordarán los principales aspectos relacionados con este tema.

Envejecimiento del sistema músculo esquelético: provoca atrofia muscular y de partes blandas, degeneración de estructuras articulares y aumento de la fragilidad ósea, lo que incrementa la tendencia a las fracturas. De igual forma disminuye la capacidad de respuesta lo suficientemente rápida del sistema osteomioarticular ante la pérdida del equilibrio y el papel amortiguador de las partes blandas, lo cual favorece la ocurrencia de caídas, las que representan la principal causa de TCE en el adulto mayor.

La reducción de la masa muscular, unido a la disminución de la tasa de metabolismo basal en aproximadamente un uno por ciento por año después de los 30 años es causa de trastornos en el control de la termo regulación.²²

Las bases moleculares que causan la debilidad y la atrofia muscular no están bien esclarecidas en la actualidad. Diversos autores describen el papel importante de las uniones neuromusculares en el mantenimiento de los nervios y fibras musculares motoras. En modelos animales se demuestran cambios estructurales en la unión neuromuscular que sugieren que los mecanismos de remodelación activa de la sinapsis entre el nervio y el músculo desempeñan un importante papel en la progresión de la atrofia muscular durante el envejecimiento.^{22, 23}

Envejecimiento del sistema inmunológico: se acompaña de una activación general de la respuesta inflamatoria como consecuencia del estrés antigénico crónico y de la experiencia acumulada por la inmunidad innata en el transcurso del tiempo. Existe alteración de ambas respuestas inmunológicas celular y humoral, así como de los linfocitos T reguladores. Es característica la disminución de la producción de las hormonas antiinflamatorias. Se describe la tendencia a

elevarse el nivel de las citoquinas pro inflamatoria por los monocitos periféricos. Dentro de la gran familia de las citoquinas el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina uno beta y la interleuquina seis se caracterizan por aumentar la respuesta neuroinflamatoria del anciano. Esto afecta la plasticidad neuronal y se establece un ambiente dentro del sistema nervioso central que predispone al desarrollo de complicaciones y disminuye la capacidad de recuperación después del trauma. De manera general la inmunosupresión relativa del anciano favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas las que se acompañan de elevada mortalidad.²⁴⁻²⁶

Envejecimiento del sistema endocrino: se caracteriza por la disminución de la actividad de las hormonas sistémicas. Las producciones continuadas de bajos niveles de citoquinas pro inflamatorias pueden regular la liberación y disminuir la respuesta fisiológica de una variedad de hormonas: insulina, hormona del crecimiento, hormonas tiroideas y estrógenos. Estos cambios intervienen de manera negativa en la respuesta sistémica ante el estrés quirúrgico.¹⁹

El envejecimiento se asocia con un déficit de vitamina D considerada una hormona endógena neuroactiva que es sintetizada y actúa en el sistema nervioso. Se le atribuyen importantes funciones como modulador del ciclo celular, de la función inmune y de la homeostasis del calcio. Su disminución se ha relacionado con el componente inflamatorio del envejecimiento y con los niveles elevados de interleuquina seis y de factor de necrosis tumoral alfa. El aumento de la respuesta inflamatoria aguda del SNC relaciona con la mayor severidad de la lesión cerebral secundaria.^{23, 27, 28}

Envejecimiento del sistema hematopoyético: es característico del adulto mayor la tendencia al sangrado como consecuencia del empleo de determinados medicamentos para el tratamiento de las enfermedades asociadas, dentro de las que se encuentran afecciones hepáticas y renales. La desnutrición, el alcoholismo, la fragilidad capilar típica del anciano, la disminución de las cianocobalaminas y de los niveles de vitamina B también predisponen al sangramiento. Por otra parte, existe una reducción de la médula ósea en aproximadamente un tercio entre los 20 a los 70 años de edad. Estos factores también explican la sensibilidad del adulto mayor a la hipovolemia y la disminución de la capacidad de respuesta ante la misma.²⁴

Envejecimiento del sistema respiratorio: se describen la rigidez torácica asociada a la calcificación de los cartílagos costales, a la pérdida de las propiedades elásticas del tejido pulmonar y a la cifosis degenerativa así como la debilidad de los músculos respiratorios y la disminución de la

capacidad de defensa. Estos factores determinan el aumento del volumen residual, la disminución de la capacidad vital, de la difusión de la hemoglobina, del volumen de reserva espiratorio y de la presión arterial de oxígeno. Los cambios antes mencionados explican la vulnerabilidad del adulto mayor a la hipoxia, predisponen a la ocurrencia de complicaciones respiratorias como la bronconeumonía y favorecen la dependencia a la ventilación artificial una vez establecida para el tratamiento del TCE grave.^{24, 25, 29}

Envejecimiento del sistema cardiovascular: se señala la disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco del uno al tres por ciento, acompañado de la pérdida del poder contráctil del corazón. Además es característico la prolongación de la sístole y el enteltecimiento de la fase de relajación. La acumulación de lípidos, calcio y fibras colágenas en la íntima provoca la pérdida de la elasticidad y la reducción del calibre del vaso. Estos cambios traen como resultado vasos menos compliantes y mayor resistencia vascular periférica. Estas modificaciones explican la vulnerabilidad del adulto mayor a la hipovolemia, la hipotensión, a la isquemia y el deterioro progresivo de los mecanismos de autorregulación vascular de presiones que son los primeros en claudicar después del TCE grave.^{24, 25, 29, 30}

Envejecimiento del sistema renal: se caracteriza por el deterioro de la función renal determinada por la reducción del número de glomérulos funcionantes. Autores señalan que la disminución del filtrado glomerular ocurre en un rango de un uno por ciento cada año después de los 20 años y se acompaña de un desgaste del aclaramiento de la creatinina. De la misma forma se deteriora la función tubular que se traduce en una disminución de la capacidad para concentrar y diluir la orina.^{24, 25, 29}

Envejecimiento del sistema digestivo: se produce una disminución de la función motora, retardo del vaciamiento gástrico con atrofia progresiva de la mucosa gástrica y disminución del número de células absortivas. Esto último afecta la absorción del hierro, de la vitamina B₁₂ y de otros nutrientes. Estos cambios predisponen al sangramiento digestivo, secundario a las úlceras gástricas de estrés e interfieren con la absorción de los distintos medicamentos. Se describe además la disminución de la masa hepática y de su flujo plasmático con merma de todas sus funciones dentro de las que vale citar: la síntesis de proteínas transportadoras como la albúmina, la reducción del metabolismo y de las funciones depuradoras. Estos cambios se relacionan con las principales variaciones farmacocinéticas que ocurren el adulto mayor y que determinan la calidad de respuesta del paciente geriátrico ante los distintos tratamientos.^{27 - 30}

Variaciones fisiofarmacológicas en el adulto mayor

La atrofia progresiva de las partes blandas y la disminución general del volumen corporal determina el menor volumen de distribución por lo que aumenta la concentración plasmática de los distintos medicamentos.

La disminución de algunos componentes celulares determina el aumento relativo del número de receptores por unidad de superficie, por lo que determina mayores posibilidades de unión para los fármacos.

La disminución global del flujo sanguíneo unido a la prolongación del tiempo circulatorio favorecen mayor tiempo del medicamento circulando, el enlentecimiento en el comienzo de su acción por lo que su efecto tiende a ser más prolongado e intenso, con mayores posibilidades de aparición de efectos adversos, por el deterioro del metabolismo hepático. Reducción de la capacidad del riñón para la eliminación de las drogas y sus metabolitos.

La desaferentación y atrofia neurológica garantizan el efecto prolongado de la mayoría de los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central.

El uso de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades crónicas asociadas favorecen la ocurrencia de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas.

Estas modificaciones en la farmacocinética permiten realizar algunas sugerencias para el empleo de medicamentos que se tienen en cuenta en el tratamiento del TCE en el adulto mayor:

Evaluar la acción de las drogas y no repetir las en tiempos fijos, tener en cuenta que el tiempo circulatorio del adulto mayor es diferente al del adulto joven.

Reducir o ajustar las dosis usuales de los medicamentos teniendo en cuenta el estado hemodinámico del paciente.

Tener presente que la acción de los medicamentos es más intensa y duradera así como sus efectos colaterales, que tienden a ser más prolongados.

Mantener diuresis horaria de 0.5 a 1 mililitro por kilogramo de peso corporal por hora, con la densidad urinaria próxima a 1.015.

Realizar el cálculo del filtrado glomerular para estimar el aclaramiento de la creatinina y reajustar dosificación cuando sea necesario.^{25, 27, 31}

CONCLUSIONES

El envejecimiento fisiológico del individuo, caracterizado por una disminución progresiva de la reserva funcional y de su capacidad de adaptación homeostática, aumenta la probabilidad de padecer enfermedades dentro de las que se encuentra el TCE. El mismo se acompaña de efectos sistémicos y en sus formas más graves significa un estrés

importante en el contexto de un organismo envejecido.

El envejecimiento del resto de los órganos repercute en el funcionamiento y capacidad de recuperación del sistema nervioso central y predispone al desarrollo de complicaciones médicas y relacionadas con el tratamiento quirúrgico. De igual forma se producen variaciones farmacocinéticas que deben tenerse en cuenta para el tratamiento farmacológico.

El envejecimiento fisiológico imprime características específicas al adulto mayor, que hacen de él un paciente diferente por sus necesidades y particularidades y que permiten explicar, sin dudas, la presentación atípica de las distintas enfermedades y la complejidad de su atención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marchio P, Previgliano I, Goldini C, Murillo-Cabezas F. Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico prospectivo de base poblacional. *Neurocirugía*. 2006; 17:14-22.
2. Mosquera G, Vega S, Silva S, Valdeblánquez J. Traumatismo craneoencefálico en el adulto mayor. *Rev Arch Med Camg*. 2008; 12 (6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000600011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Mosquera G, Varela A. Enfoque integral al manejo del trauma craneoencefálico en el adulto mayor desde la relación ciencia – tecnología – sociedad. *Rev Hum Med Camg*. 2008; 8(2-3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202008000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Ramírez Expósito MJ, Martínez JM. Estructuras y funciones de la Macrogliá en el Sistema Nervioso Central. Respuesta a procesos degenerativos. *Rev Neurol*. 1998; 26:600-11.
5. Ramírez Expósito MJ. Alteraciones neurológicas inducidas por procesos degenerativos en el Sistema Nervioso Central. Influencia del envejecimiento normal y patológico. *Rev Neurol*. 1999; 29(9):824-33.
6. Barclay L, Wolfson L. Normal Aging: Pathophysiologic and clinical changes. En: Barclay L. *Clinical Geriatric Neurology*. Philadelphia, London: Lead & Febiger; 1993. p.13-7.
7. Gerschenson LE, Rotello RJ. Apoptosis: a different type of cell death. *FASEB J*. 1999; 6: 2450-5.

8. Nunomura A, Miyagishi T. Ultrastructural observations on neuronal lipofuscin and dense bodies induced by a proteinase inhibitor, lupeptin, in rat hippocampus. *Acta Neuropathol.* 1998; 86:319–28.
9. Robbins. *Patología estructural y funcional.* 6ta ed. New Cork: McGraw- Hill; 2000.
10. Song Z, Steller H. Death by desing: mechanism and control of apoptosis. *Trends Cell Biol.* 1999; 9:49–52.
11. Sasaki T, Keiko U, Tahara S, Kaneko T. Age related increase of reactive oxygen generation in the brains of mammals and birds: Is reactive oxygen a signalling molecule to determine the aging process and life span. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):10-24.
12. Miura Y, Endo T. Survival responses to oxidative stress and aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):1-9.
13. Toda T, Nakamura M, Morisawa H, Hirota M, Nishigaki R, Yoshimi Y. Proteomic approaches to oxidative protein modifications implicated in the mechanism of aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):25-31.
14. Sato Y, Endo T. Alteration of brain glycoproteins during aging. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):32-40.
15. Mohindra S, Kumar K, Gupta R, Chhabra R. Continuation of poor surgical outcome after elderly brain injury. *Surg Neurol.* 2008; 69: 474-9.
16. Thompson H, Mc Cormick W, Kagan S. Traumatic brain injury in older adults: epidemiology, outcomes and future implications. *JAGS.* 2006; 54(10):1590–3.
17. Wokke JH. Morphological Changes in the human plate with age. *J Neurol Sci.* 1998; 95:291.
18. Hotta H, Uchida S. Aging of the autonomic nervous system and possible improvements in autonomic activity using somatic afferent stimulation. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; (Suppl. 1):127-36.
19. Balanced aging or successful aging? (Editorial). *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11:1-2.
20. Pompucci A, Debonis P, Petrella G, Pettorini B, DiChirico A, Anile C. Decompressive craniectomy for traumatic brain injury: Patient age and outcome. *J Neurotr.* 2007; 24 (7):1182–8.
21. Kelly F. Anaesthesia for the elderly patient. *World Anaesthesia Issue.* 2002; 15(13):1234-9.
22. Shigemoto K, Kubo S, Mori S, Yamada S, Akiyoshi T, Miyazaki T. Muscle weakness and neuromuscular junctions in aging and disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10 (Suppl 1):137-47.
23. Farrel RB, Tanev KS. Traumatic brain injury in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2002; 4 (5):354–62.
24. Llanes Betancourt C. Envejecimiento y evaluación de la AVD. Programa de la Maestría Longevidad Satisfactoria. Curso 10. Tema 1. [CD ROM]. La Habana: MINSAP; 2004.
25. Cekic M, Stein DG. Traumatic brain injury and aging: Is a combination of progesterone and vitamin D hormona a simple solution to a complex problem?. *Neurotherapeutics.* 2010; 7(3):81–90.
26. Ohno- Iwashita Y, Shimada Hayashi M, Inomata M. Plasma membrane microdomains in aging and disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):41-52.
27. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamina D hormona: a multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int.* 2011; 11:133-42.
28. Fukai S, Akishita M, Yamada S, Hama T, Ogawa S, Iijima K, et al. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9:282-9.
29. Hacking R, OConnor D. Anatomy and physiology of aging [monographic on the Internet]. New York: World Anaesthesia Tutorial of the Week; 2008 [citado 28 oct 2010]. Disponible en: [www. AnaesthesiaUK. com/WorldAnaesthesia](http://www.AnaesthesiaUK.com/WorldAnaesthesia).
30. Sawabe M. Vascular aging: From molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(Suppl. 1):213- 20.
31. Hollister N. Anaesthesia in the elderly [monographic on the Internet]. New York: World Anaesthesia Tutorial of the Week; 2008 [citado 28 oct 2010]. Disponible en: www. AnaesthesiaUK. com/WorldAnaesthesia.

Recibido: 18 de mayo de 2011

Aprobado: 29 de junio de 2011