

EFFECTOS COGNITIVOS Y EMOCIONALES DEL ENVEJECIMIENTO:
APORTES DE INVESTIGACIONES BASICAS PARA LAS
ESTRATEGIAS DE REHABILITACION*

Mariana **Bentosela**** y Alba E. **Mustaca*****

Resumen

El *envejecimiento* normal produce una serie de cambios que se presentan asociados a una declinación general de las funciones fisiológicas. Como consecuencia surge un conjunto de déficit conductuales, cognitivos y emocionales. Aunque es relativamente artificial separar las funciones cognitivas de las emocionales, en esta revisión se presentan estudios conductuales y neurofisiológicos, especialmente realizados con modelos animales, que abordan los cambios que provoca el envejecimiento en cada una de esas áreas. Los resultados muestran un deterioro de los procesos cognitivos, especialmente de la *memoria* y las funciones ejecutivas, una persistencia en las respuestas previamente aprendidas y una desregulación frente a situaciones de estrés. Tanto en los modelos animales como en los humanos las alteraciones de la memoria y de las demás funciones cognitivas se atenúan si los sujetos vivieron en medios enriquecidos y si continúan estimulando, mediante prác-

* Este trabajo fue parcialmente financiado con subsidios de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (UBACYT) y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

** Licenciada en Psicología. Becaria de doctorado y docente de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

*** Doctora en Psicología. Profesional Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) a cargo del Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA) del Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari" y docente de la Facultad de Psicología de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

E-Mail: mustaca@psi.uba.ar

Las autoras agradecen al Lic. Esteban Freidin la corrección del texto en inglés.

Bentosela y Mustaca

ticas y ejercicios, tales funciones. Se presenta una recopilación de investigaciones acerca de los tratamientos aplicados para mejorar la calidad de vida, realizadas por quienes se valieron de estudios básicos para desarrollarlos. Las intervenciones conductuales son las más efectivas para atenuar los efectos del envejecimiento e incluyen el mantenimiento y cuidado general de la salud y una dieta adecuada, el ejercicio físico y un entrenamiento específico y continuado de las funciones cognitivas.

Palabras clave: Envejecimiento - memoria - estrés - rehabilitación.

Abstract

The *aging* process is a universal phenomenon that affects all kinds of life. It is associated to a general impairment of physiological functions. Among these functions we are interested in brain functioning, that is linked to behavioral, cognitive, and emotional problems. In the present article, results related to aging are presented, within the fields of cognition and emotion, with special emphasis in animal models. Though it could be quite artificial to separate cognitive from emotional functions because they interact with each other, in the present review article, we present behavioral and neurophysiological studies, in which the changes that aging process has upon the already mentioned functions have been considered. Lastly, we mention the treatments used to deal with these aging-related psychological problems.

On one hand, within the cognitive functioning, one of the most evident impairments in humans is related with evocation memory, that is, the inability to recall information. Working memory is also compromised, specially when people face tasks that require complex parallel processing. On the other hand, procedural memory is usually conserved. Animal models have also shown that spatial long-term memory and spatial working memory are impaired with aging. In addition, executive functions are affected as evidenced by an impairment in attention,

Envejecimiento, cognición y emoción

discrimination, and analysis of complex information in animals. The processing of reward incentive shifts is altered, as shown by the persistence of previously learned responses in aging rats. The temporal lobe and the prefrontal cortex seem to be the most important brain regions involved in this deficit. Cholinergic hypofunction may be the start point of these cognitive problems, also probably linked with an affected GABA-ergic transmission.

Considering the emotional functions, aging humans may show anhedonia and a deficient gesture recognition associated with emotional states. In human and non-human studies, an exaggerated response to stress situations has been found, which is probably related to elevated noradrenaline levels, and to a dysregulation of the HPA negative feedback.

These findings, taken together, have allowed applied scientists to develop therapeutic goals. First, the existence of a set of drugs that enhance cholinergic functioning, and that have been successfully tested in non-human animal studies. Besides, diverse animal studies have tested drugs that modulate 5TH-ergic neurotransmission, and vaso-dilating drugs also seem to have a beneficial effect upon the performance on *memory* tasks.

Second, on a cognitive-behavioral level, a preventive and healing effect of cognitive exercising has been proven. This has led to the development of cognitive stimulation programs directed to third-age people, with the goal of reducing the aging impact, and the associated mental illnesses, such as Alzheimer.

Behavioral interventions in humans also include maintaining and caring for general health, and adequate feeding, physical exercise, and specific cognitive training.

Studies with non-human subjects are showing the positive impact that the exposure to an enriched environment has on neuronal plasticity, which also implies enhancing cognitive functioning. Hebb (1949) already insisted on neuronal plasticity as a function of use, which eventually has been confirmed on recent research. In our concern, the use means that one of the crucial factors to reach a satisfactory aging process is to prompt an adequate interaction between the elderly and their environments, which may also mean to provide physical, so-

Bentosela y Mustaca

cial, and mental activities to deal with the environmental impoverishment that could arrive in the last period of our lives.

Key words: Aging - memory - stress - rehabilitation.

Introducción

El proceso de envejecimiento es un fenómeno universal que afecta a todos los seres vivos. Se asocia a una declinación general de las funciones fisiológicas, entre las cuales no se hallan eximidas las funciones cerebrales, que trae como consecuencia un conjunto de déficit conductuales, cognitivos y emocionales. El estudio de estos cambios es de particular relevancia, dado el aumento del número de personas mayores de 65 años. Por lo tanto es cada vez más necesario estudiar los procesos de envejecimiento para lograr prevenir, aliviar y aletargar los problemas propios de ese estadio ontogenético.

Los modelos animales permitieron una comprensión más clara de las modificaciones cognitivas producidas en el envejecimiento, así como de sus correlatos neurobiológicos, lo cual a su vez, ha colaborado en el desarrollo de estrategias de intervención en los diferentes niveles, para mejorar los efectos que provoca el avance del tiempo sobre las capacidades intelectuales.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es informar los resultados de investigaciones básicas realizadas sobre la vejez, en el área de las cogniciones y emociones, con especial énfasis en los modelos animales.

Aunque es relativamente artificial separar las funciones cognitivas de las emocionales porque ambas interactúan, en esta revisión se presentan estudios conductuales y neurofisiológicos sobre los cambios que provoca el envejecimiento en los procesos cognitivos, especialmente en la memoria, las funciones ejecutivas y en los procesos emocionales, particularmente en las respuestas al estrés. Finalmente, se presenta una breve recopilación de los tratamientos utilizados para mejorar estos deterioros.

Envejecimiento, cognición y emoción

Alteraciones cognitivas durante el envejecimiento

Estudios con humanos

En la vejez se producen deterioros en el procesamiento, aprendizaje y recuperación de la nueva información, la solución de problemas y la rapidez de la respuesta. La mayoría de los estudios con humanos incluyen al menos dos grupos de edad, el de los jóvenes cercanos a los 20 y el de los ancianos, por encima de los 60 años. Los grupos son emparejados en función de una serie de variables relevantes y se comparan en tareas que incluyen recuerdo libre, reconocimiento de rostros o de una combinación de *letras-números* previamente presentadas, hasta la solución de problemas de búsqueda o de rotación mental. Otras tareas implican comparaciones, aprendizaje de pares asociados, clasificación de ítem, etc. En general, los resultados indican que los ancianos son más lentos o tienen una ejecución más pobre que los jóvenes, prácticamente en todas las tareas.

Uno de los problemas más frecuentes en el envejecimiento es la declinación de la memoria. La queja subjetiva de falta de memoria aparece en el 70% de los sujetos añosos (Laurent, Allegri & Thomas-Anterion, 1997). La evaluación neuropsicológica de pacientes ancianos reveló que la mayor dificultad reside en la evocación autoiniciada de recuerdos o *evocación libre*. El rendimiento mejora notablemente cuando se les dan claves que guían su recuerdo (Davis & Mumford, 1984). Esta capacidad de autoevocación habitualmente se evalúa por medio del recuerdo libre de listas de palabras. Según Wingfield y Kahana (2002) el pobre desempeño se debe a un déficit en la codificación temporal de los ítem y del uso de asociaciones temporales que guíen su evocación. Se observa además una declinación de la memoria semántica, evaluada con la prueba de fluencia verbal (Laurent et al., 1997) y también de la memoria de trabajo para pruebas que requieran el procesamiento simultáneo de varias informaciones (Baddeley, 1986). En cambio se conserva la memoria procedural, por ejemplo en pruebas de lectura en espejo (Hashtroudi, Chrosniak & Schwartz, 1991). La memoria procedural se refiere a *saber cómo*, incluye el aprendizaje de tareas o habilidades perceptivo-motoras y son informaciones que no requieren una referencia consciente de la información adquirida. Se diferencia de la memoria declarativa, el *saber qué*, referida a los conocimientos adquiridos que el sujeto puede evocar y comunicar en forma verbal o no verbal (Junque & Barroso, 1999).

Una dimensión que modula la capacidad mnésica de los sujetos es el valor emocional de los recuerdos. La evocación se facilita más para los estímulos emocionales que para los neutros, así como para los estímulos que están inmersos en un contexto emocional, comparados con los que se en-

cuentran en un contexto neutro. Kensinger, Brierley, Gowdon y Corkin (2002) mostraron que tanto los sujetos jóvenes como los ancianos sanos, presentan mejor rendimiento para evocar pinturas y palabras con contenido emocional que con contenido neutro. Sin embargo, los ancianos no muestran la misma facilitación del recuerdo en presencia de un contexto emocional, comparado con uno neutro. Esta diferencia de evocación del contexto en función de la intensidad emocional de los eventos, está asociada con la activación del lóbulo frontal.

Los resultados de las investigaciones sugieren que en el envejecimiento normal hay una alteración de la corteza prefrontal. Este hallazgo se infiere a partir de los resultados de las técnicas de diagnóstico por imágenes funcionales, que muestran en ancianos, la existencia de una correlación entre el deterioro del procesamiento de la información contextual y la activación anormal de la corteza prefrontal (Braver & Barch, 2002). Según los autores, los cambios cognitivos del envejecimiento están relacionados con la declinación del sistema de proyección dopaminérgica a la corteza prefrontal, involucrado en la representación, mantenimiento y evocación de la información contextual. Además, el envejecimiento incluye síntomas característicos de las lesiones prefrontales, tales como perseveración, impulsividad y juicio pobre, como así también una dificultad en la recuperación del ordenamiento temporal de los recuerdos. Estos deterioros son independientes del déficit de memoria declarativa propio de la alteración del lóbulo temporal (Schoenbaum, Nugent, Saddoris & Gallagher, 2002).

Por otra parte, Birren, Woods y Williams (1980) propusieron la hipótesis de un enlentecimiento cognitivo generalizado del sistema nervioso central y no localizado en componentes específicos, sensibles al envejecimiento. Se propone también un modelo matemático de pérdida de información durante su procesamiento en pasos secuenciales. La vejez ocasionaría un aumento de la proporción de información perdida en cada paso, pronosticando una relación positivamente acelerada entre las latencias de los ancianos y de los adultos jóvenes. Es decir, que a medida que el anciano avanza en la secuencia de operaciones cognitivas que debe realizar para resolver una tarea, hay un incremento cada vez mayor de la diferencia de latencia entre ambos grupos etarios (Myerson, Hale, Swagstaff, Poon & Smith, 1990).

Estudios con animales no humanos

Los modelos animales realizados principalmente con ratas y ratones de edades avanzadas, han intentado profundizar en el entendimiento del

Envejecimiento, cognición y emoción

proceso de envejecimiento y sus correlatos neurobiológicos. Las ratas se consideran maduras entre 12 y 18 meses de edad y longevas o ancianas con más de 18 meses, pudiendo llegar a vivir hasta alrededor de 30 meses, aunque con alta proporción de mortalidad a partir de aproximadamente los 20 meses. En conjunto, los trabajos de las últimas décadas mostraron que las alteraciones de la vejez incluyen un déficit en la adquisición de nuevos materiales y en la evocación de eventos.

El protocolo más usado en estos estudios es la Versión Espacial del Laberinto de Agua de Morris. Los animales deben aprender a encontrar una plataforma no visible que está sumergida debajo del agua. Esta tarea tiene como objetivo medir la alteración de la función del lóbulo temporal medial, típica en la vejez. Los resultados evidencian diferencias significativas entre ratas viejas y jóvenes en el aprendizaje espacial de la plataforma oculta para escapar del agua, mientras que no las hay cuando la misma está visible (Gallagher & Colombo, 1995; Gill & Gallagher, 1998; Markowska & Savonenko, 2002). Esto demostraría que los sujetos no presentan alteraciones motoras o perceptuales para encontrar la plataforma, sino un deterioro en el aprendizaje espacial per-se. Esta alteración en las ratas viejas se produce en la memoria referencial (o de largo término), evaluada por la dificultad para evocar la posición de la plataforma, que es constante a lo largo de todas las sesiones y en la memoria de trabajo, cuando se requiere que el animal aprenda una nueva ubicación de la plataforma cada día (Markowska, 1999). Delli, Mayo, Vallee, Le Moal & Simon (1997) mostraron que este déficit está presente también en el aprendizaje espacial en un laberinto con forma de T y en un laberinto radial de ocho brazos. Se halló un deterioro en ratas ancianas (mayores de 20 meses) en la memoria de trabajo no espacial medida con una prueba de reconocimiento de objetos que evalúa memoria episódica. En este protocolo se compara el tiempo de exploración de los animales frente a un objeto nuevo con uno presentado previamente. El patrón de respuesta característico de las ratas jóvenes es explorar durante más tiempo el objeto nuevo. En las ratas mayores de 20 meses no hay tal diferencia, por lo cual se infiere que no discriminan entre los objetos nuevos y los familiares (Bartolini, Casamenti & Pepeu, 1996).

La declinación de la memoria espacial en ancianos frecuentemente fue vinculada al funcionamiento del hipocampo, ya que la integridad de esta área es relevante para el aprendizaje espacial en ratas jóvenes (Anagnostaras, Maren & Fanselow, 1999; Morris, Garrud, Rawlins & O'Keefe, 1982). Ward, Oler y Markus (1999) entrenaron ratas maduras (9-10 meses) y ancianas (22 meses), con un procedimiento de condicionamiento contextual de miedo (asociando un tono en un determinado contexto a un choque eléctrico). Si

después del entrenamiento se realizaban lesiones en el hipocampo dorsal, las respuestas anticipatorias de miedo ante el contexto y el tono variaban en función de la edad y del intervalo en que se efectuaba la lesión con respecto al entrenamiento previo. El miedo se evaluaba mediante la cantidad de tiempo que el animal permanecía quieto o *congelado* (*freezing*). Al ser reexpuestas al contexto de entrenamiento, las ratas maduras presentaban menor tiempo de la respuesta de congelamiento (*freezing*) cuando la operación se realizaba 1 ó 7 días después del entrenamiento, pero no si la lesión se ejecutaba después de 14 ó 28 días, con respecto a sus controles no operadas. En cambio, en las ratas ancianas el déficit aparecía en todos los intervalos de tiempo en que se realizaban las lesiones, siempre con respecto a sus controles no operadas. Sin embargo, en ambas edades los animales mostraron el mismo tiempo de congelamiento ante el estímulo discreto (tono). Estos resultados indicarían en primer lugar, que la lesión hipocámpica afecta el aprendizaje del miedo condicionado a un contexto tanto en ratas maduras como ancianas, cuando la lesión se produce en un intervalo corto después del entrenamiento. Esto sugiere que el hipocampo participaría en la consolidación de la información contextual. En segundo lugar, se observa que sólo en las ratas viejas este deterioro se produce también con intervalos mayores de tiempo entre el aprendizaje y la lesión, sugiriendo la existencia de un efecto aditivo del envejecimiento y la lesión sobre el hipocampo.

También se observó un decremento en función de la edad en el aprendizaje de una tarea de auto-moldeamiento o *autoshaping* que involucra una combinación de condicionamiento clásico e instrumental. En este procedimiento los animales aprenden a presionar una palanca iluminada (estímulo condicionado) que aparece inmediatamente antes de la presentación de la comida (estímulo incondicionado), aunque la presentación de la comida es independiente de la respuesta que da el sujeto. Por lo tanto, el mecanismo del aprendizaje es pavloviano. Una vez que la presión de la palanca es estable, generalmente en una segunda etapa, la misma respuesta se hace contingente a la presentación del alimento, transformándose en una respuesta instrumental. El deterioro de este aprendizaje se incrementa aún más en ratas gerontes hipertensas (Meneses, Castillo, Ibarra & Hong, 1996; Meneses & Hong, 1998).

Otros estudios en ratas maduras y ancianas mostraron la existencia de un deterioro persistente y progresivo de las funciones ejecutivas, especialmente en la habilidad para seleccionar, discriminar y procesar estímulos significativos y asociaciones, así como recursos para procesar actividades cognitivas simultáneas. Todas estas capacidades están relacionadas con la

Envejecimiento, cognición y emoción

función de la corteza prefrontal. Por ejemplo, las ratas ancianas (31 meses) con desaferentación parcial del sistema cortical colinérgico muestran un deterioro del rendimiento atencional, comparado con ratas jóvenes con una desaferentación similar. En el experimento, los animales debían aprender una discriminación compleja: frente a una *luz*, la presión de la palanca derecha daba como consecuencia la presentación de alimento y la presión de la palanca izquierda, la no-presentación. En cambio, frente a la *no luz* la relación se invertía: la presión de la palanca izquierda era contingente con el alimento, mientras que con la presión de la derecha, no recibía recompensa alguna. Los animales ancianos mostraron un déficit en la ejecución de esa tarea a partir del tercer bloque de ensayos, comparado con los jóvenes. Los autores concluyeron que el déficit de estos animales se producía en la atención sostenida (Burk, Herzog, Porter & Sarter, 2002). Muir, Fischer y Bjorklund (1999) confirmaron la presencia de un déficit de atención en una tarea de discriminación visual en ratas añosas.

Una de las funciones de la corteza prefrontal está vinculada al procesamiento del valor de incentivo de los estímulos que guían las conductas intencionales o dirigidas a una meta (Bentosela & Mustaca, 2003). Algunos de los procedimientos más utilizados para evaluar esta función son los aprendizajes de reversión, en los cuales los animales deben aprender en una primera fase, a discriminar entre un estímulo positivo (asociado a un reforzador apetitivo) y uno negativo (asociado a la ausencia del mismo reforzador), y en una segunda fase, el estímulo positivo se transforma en negativo y viceversa. Schoenbaum y colaboradores (2002) mostraron que las ratas jóvenes y ancianas adquieren por igual la discriminación inicial, pero las ancianas presentan un déficit en la adquisición de la reversión. Ellas necesitaron significativamente más ensayos que las jóvenes para aprender esa tarea. Los autores concluyen que la alteración en el aprendizaje de reversión es un signo característico de la alteración prefrontal y denota una dificultad de las ratas ancianas para ajustar la conducta en función de los cambios de las consecuencias de la misma. Otro procedimiento utilizado para evaluar el procesamiento de los reforzadores es el de devaluación del valor de un refuerzo (disminución o cambio en su valor apetitivo). En el Contraste Negativo Sucesivo (CNS) luego de una primera fase en la cual los sujetos reciben un reforzador de alta magnitud, se cambia inesperadamente a uno de menor magnitud. Los animales muestran, con respecto a un grupo control que siempre recibió el reforzador de menor magnitud, un descenso abrupto en su comportamiento aprendido (cf. Bentosela & Mustaca, 2000; Mustaca, Bentosela & Papini, 2000). Bentosela, D'Ambros y Mustaca (2004) hallaron en un procedimiento de CNS consumatorio, que

las ratas maduras (14-16 meses) presentaban una respuesta de contraste similar a la de las ratas jóvenes cuando el intervalo entre ambas fases era de 24 horas. Es decir, ambos grupos descendían abruptamente el consumo de la concentración de agua azucarada al 4% cuando previamente habían recibido la misma solución al 32%, comparada con sus respectivos controles que siempre consumían la solución al 4%. Sin embargo, cuando el intervalo entre la última presentación del reforzador de alta magnitud y la primera exposición al refuerzo de baja magnitud se aumentó a cinco días, el contraste desapareció en las ratas maduras, mientras que permanecía inalterado en las jóvenes.

En síntesis, los hallazgos de la literatura con modelos animales en la vejez muestran un conjunto de alteraciones cognitivas. Por un lado, se observa un déficit de la memoria espacial, tanto a corto como largo término, vinculado a un deterioro del hipocampo. Por otro lado, se ven alteraciones en las funciones ejecutivas y en el procesamiento del valor de incentivo de los reforzadores vinculado a un déficit de la corteza prefrontal.

En cuanto a los sistemas de neurotransmisión involucrados, los déficit mnésicos en la vejez han sido tradicionalmente asociados al sistema colinérgico del cerebro anterior basal (Gallagher & Colombo, 1995). En el sistema nervioso central de sujetos ancianos y dementes se observó un deterioro funcional y morfológico de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior que se relacionó con la pérdida de memoria. En las ratas, el envejecimiento se asocia a un decremento en los niveles extracelulares de acetilcolina en la corteza cerebral, el hipocampo y el estriado debido probablemente a una reducción en la liberación del neurotransmisor (Giovannini, Casamenti, Bartolini & Pepeu, 1997). Sin embargo, las evidencias más recientes sugieren que además del daño colinérgico, serían necesarias alteraciones gabaérgicas para producir el deterioro cognitivo (Markowska & Savonenko, 2002). Stemmelin, Lazarus, Cassel, Kelche y Cassel (2000) hallaron alteraciones en ratas ancianas de los sistemas noradrenérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos en el cerebro basal anterior, el estriado y estructuras relacionadas con ambos. Además, encontraron concentraciones reducidas de acetilcolina y serotonina y un incremento de noradrenalina en cortes de tejido del hipocampo en ratas de 25-27 meses. Los autores concluyen que el envejecimiento altera las inervaciones colinérgicas y serotoninérgicas hipocámpicas, la liberación de acetilcolina y serotonina, pero no los mecanismos de modulación presináptica (Birthelmer, Stemmelin, Jackisch & Cassel, 2003).

Finalmente, los cambios cognitivos en la vejez han sido asociados con una disminución del flujo sanguíneo cerebral, que a la vez produce un de-

Envejecimiento, cognición y emoción

crecimiento en el aporte de oxígeno al cerebro. Ajmani y colaboradores (2000) mostraron que alterando las propiedades hemorreológicas de la sangre, lo que disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos, se observa en ratas añosas un déficit en el aprendizaje de un laberinto en forma de T. Las ratas viejas mostraron un mayor número de errores para llegar al criterio de aprendizaje comparadas con ratas de igual edad que no eran sometidas al tratamiento y con ratas jóvenes sometidas a la misma alteración de la sangre. La edad conjuntamente con la falta de aporte de oxígeno a la sangre parecen tener un efecto aditivo en el detrimento de las funciones cognitivas.

Alteraciones emocionales Estudios con humanos

La esfera emocional también muestra alteraciones con el aumento de la edad. En estudios con sujetos humanos se observó disminución de las sensaciones de placer o *anhedonia* (Lampe, Kahn & Heeren, 2001) y dificultad en el procesamiento de la información emocional. Por ejemplo, Phillips, MacLean y Allen (2002) mostraron que los sujetos de 60 a 80 años no tienen dificultades en decodificar emociones de material verbal, pero son menos hábiles para identificar expresiones faciales de enojo y tristeza y presentan una menor capacidad para reconocer emociones e intenciones a partir de las expresiones en los ojos.

Se encontró en los ancianos un incremento de las concentraciones basales de noradrenalina, que está involucrada en el procesamiento de las emociones. Por ejemplo, Pascualy y colaboradores (1999) estudiaron las concentraciones basales de noradrenalina en reposo y después de la administración de un estresor en sujetos jóvenes, de vejez temprana (70 años) y de vejez avanzada (mayores de 80 años). El estresor consistía en la inmersión de la mano en agua helada y su rotación lenta. Los sujetos de vejez avanzada presentaron un aumento de noradrenalina en sus niveles basales y en respuesta al estresor comparados con los otros dos grupos. Los autores sugieren a partir de estos resultados, la existencia de un efecto de la edad sobre el sistema nervioso simpático.

Estudios con animales no humanos

Se hallaron diversos cambios emocionales en el envejecimiento, particularmente una respuesta alterada a las situaciones de estrés, tales como

la exposición a estímulos condicionados o incondicionados aversivos. Por ejemplo, se mostró que las ratas viejas y senescentes (21 y 33 meses de edad) presentaban, al igual que las ratas jóvenes, congelamiento frente a un estímulo predictor de la presentación de un estímulo doloroso. Sin embargo, la respuesta cardíaca era diferente ya que las ratas añosas no mostraban la respuesta de bradicardia inicial frente al estímulo condicionado que sí aparecía en los sujetos jóvenes (Nyakas, Prins & Bohus, 1990).

La actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) vinculado a las respuestas de estrés, también se encuentra comprometida en el envejecimiento. Por un lado, los niveles basales de corticosterona en el plasma de la sangre están incrementados y por otro, hay una disminución de la respuesta del eje HPA cuando se administra hormona liberadora de corticotrofina; los autores no logran explicar este resultado contradictorio (Scaccianoce, Lombardo & Angelucci, 2000). Además, estos autores observaron una mayor activación adrenocortical en ratas de 24 meses sometidas a cinco minutos de restricción física o a una hora de frío, comparadas con ratas de 3 meses de edad. Sin embargo, la hiperresponsividad al estrés parece depender del tipo de estresor utilizado. Las ratas ancianas comparadas con las jóvenes, muestran un incremento en la secreción de corticosterona después de una experiencia de restricción o de la exposición a un lugar abierto (*open field*), pero no después de someterlas a hipoxia (Herman & Larson, 2001). Se encontró que esta hiperresponsividad del eje HPA sufre un incremento gradual a lo largo del proceso de envejecimiento (Herman, Larson, Speert & Seasholtz, 2001).

En general, la hipersecreción glucocorticoidea se manifiesta como una activación prolongada del eje HPA luego de una situación de estrés, sugiriendo que el proceso de envejecimiento provoca una dificultad en la terminación de la respuesta. El déficit se encontraría entonces en el sistema de retroalimentación (*feedback*) negativo, produciendo un control inhibitorio del sistema inadecuado (Herman & Larson, 2001). El hipocampo es una estructura escencial en la regulación de la terminación de la respuesta al estrés. El número de neuronas hipocampales está reducido en ratas viejas en comparación con jóvenes. De este modo, la capacidad del hipocampo de inhibir la secreción de hormona liberadora de corticotrofina en el hipotálamo es menor y esto resulta en un incremento en los niveles de glucocorticoides circulantes (Sapolsky, Krey & McEwen, 1983). La adrenalectomía en ratas realizada a edad temprana previene esta pérdida de neuronas hipocampales en la vejez, lo que sugiere que los corticoides adrenales podrían ser los responsables de dicho daño al aumentar la vulnerabilidad de las neuronas a la excitotoxicidad del glutamato (Smith, 1996).

Envejecimiento, cognición y emoción

Los factores neurotróficos que protegen al cerebro de diversos daños parecen estar reducidos en el hipocampo, en las ratas ancianas con desempeño pobre en el laberinto de Morris, comparadas con otras con buen desempeño (Henriksson et al., 1992). Mas aún, la aplicación de un estresor, como el frío, en las ratas jóvenes provoca modificaciones en los niveles del factor de crecimiento neuronal (FCN) en el hipocampo y cerebro anterior basal, mientras que en los sujetos ancianos, el mismo estímulo no altera los niveles del FCN. También en la vejez está atenuada la capacidad del FCN de activar al eje HPA, probablemente por la disminución de receptores que llegan al FCN en el hipocampo (Scaccianoce et al., 2000). Esta atenuación del funcionamiento del FCN dejaría al cerebro más vulnerable con respecto a los efectos del envejecimiento y del estrés y estos factores a su vez, repercutirían en el rendimiento mnésico de los sujetos.

Los estudios sobre la respuesta al dolor en la vejez dieron diversos resultados. En general, en las pruebas de respuestas reflejas (por ejemplo el pinzamiento de la cola), no aparecen diferencias con la edad (Crisp et al., 1994). En cambio, cuando los animales deben realizar una conducta compleja en respuesta a un estímulo doloroso, los animales ancianos responden con menor intensidad que los jóvenes (Akunne & Soliman, 1994). En los modelos de daño tisular e inflamación (por ejemplo, test de formalina), Gagliese y Melzack (1999) hallaron que en las ratas, la respuesta al dolor se ve afectada diferencialmente en función del paso del tiempo: aumenta a lo largo de la vida hasta llegar a un máximo a los 18 meses y luego decrece.

En síntesis, en la vejez se observa una modificación de la respuesta al estrés, evaluada por una alteración del sistema nervioso simpático, una hiperresponsividad del eje LHPA como consecuencia del deterioro del control inhibitorio del hipocampo y una vulnerabilidad a los efectos de los daños cerebrales y del envejecimiento debida a una atenuación del FCN en el hipocampo y en el cerebro anterior basal. Por otra parte, en ratas se halló hipoalgesia después de los 18 meses de edad.

Intervenciones para aliviar los déficit cognitivos del envejecimiento

Tratamientos farmacológicos

A partir de los diferentes hallazgos experimentales, se han desarrollado terapias farmacológicas para los trastornos cognitivos de la vejez y la

enfermedad del Alzheimer, utilizando drogas que incrementan la actividad de las neuronas colinérgicas del cerebro anterior y que se proyectan a la corteza cerebral y al hipocampo. Las drogas que sirven a este propósito son los precursores de la acetilcolina, los agonistas de sus receptores, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (enzima encargada de la degradación de la acetilcolina), el factor de crecimiento neuronal, fosfatidylserina y las drogas nootrópicas (piracetam, aniracetam y oxiracetam). Estas drogas mejoran la hipofunción colinérgica y actúan en modelos experimentales como estimuladores cognitivos, mejorando el desempeño mnésico de los sujetos (Bartolini et al., 1996; Giovannini et al., 1997).

Por ejemplo, Lamirault, Guillou, Thal y Simon (2003a) mostraron que en ratas la administración de (-)-9-dehydrogalanthaminium bromide, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, produce un incremento del recuerdo en tareas de reconocimiento de lugares y objetos. Este efecto se logró además, combinando dosis en sí mismas inefectivas de galanthaminium bromide (inhibidor de la acetilcolinesterasa) con un agonista parcial de la serotonina, RS 67333 (Lamirault, Guillou, Thal & Simon, 2003b). Dosis mayores de RS 67333 también mejoran el rendimiento en sujetos ancianos en las tareas de reconocimiento (Lamirault & Simon, 2001), lo que indicaría que la neurotransmisión serotoninérgica también estaría involucrada en los procesos cognitivos de la vejez.

Meneses y Hong (1998) y Meneses, Terron, Ibarra y Hong (1997) mostraron que la nimodipina, un bloqueante de los canales de calcio, revierte el déficit producido por la edad en ratas maduras en el desempeño de una tarea de *autoshaping*, probablemente asociado a su efecto de vasodilatador cerebral.

El tratamiento crónico con desipramina (antidepresivo) reestablece el mecanismo de retroalimentación negativa del eje HPA en ratas añosas con deterioro cognitivo (Brady, Gold, Herkenham, Lynn & Whitfield, 1992) así como la administración crónica de amitriptilina (antidepresivo) reduce las concentraciones nocturnas de corticosterona en ratas viejas (Yau et al., 1995). Estos datos sugieren la participación de la neurotransmisión serotoninérgica en la regulación del funcionamiento del eje HPA.

Tratamientos conductuales

Además de las terapias farmacológicas, se halló que el efecto de la práctica también disminuye los deterioros cognitivos, especialmente de la memoria de largo término.

Envejecimiento, cognición y emoción

Estudios con humanos

La mejoría o la atenuación de la declinación cognitiva debida a la edad se manifestó en muchas investigaciones (cf. Baltes & Lindenberger, 1988). Uno de los trabajos más relevantes en el área es el de Schaie y Willis (1986). Ellos seleccionaron una población de ancianos normales, que vivían en una residencia y tenían un nivel educativo similar. Les administraron pruebas de memoria y aprendizaje al comienzo del experimento y 14 años después. Durante ese período, casi la mitad de los ancianos mostró un deterioro significativo de las funciones cognitivas con relación a la primera prueba, confirmándose la declinación debida al paso del tiempo. En la segunda parte, los autores aplicaron un entrenamiento intensivo de las funciones cognitivas y lo sorprendente fue que los ancianos recuperaron el nivel cognitivo que tenían 14 años atrás cuando se les realizó la primera evaluación. Esto demuestra que aun en la vejez, el cerebro muestra cierta plasticidad y sugiere que una intervención adecuada puede prevenir y/o disminuir los problemas de memoria.

La mayoría de los programas de entrenamiento en estrategias mnemotécnicas se realizan en grupo e incluyen diferentes formas de categorización y clasificación de la información, el uso de imágenes visuales o el método de lugares (Zarit, Cole & Guider, 1981). Estas intervenciones atenúan o eliminan las diferencias con respecto a los jóvenes en tareas verbales (Rosenthal & Downs, 1985; Treat & Reese, 1976) y en el recuerdo de rostros y nombres (Yesavage, 1984). Scogin, Storandt y Lott (1985) tienen un manual práctico para el entrenamiento de la memoria que incluye distintas estrategias y que favorece la generalización, porque se puede aplicar en el hogar y cada anciano puede avanzar a su propio ritmo (Poon, Fozard & Treat, 1978). Actualmente también existen programas de computación para la estimulación cognitiva. Por ejemplo, el programa GRADIOR dispone de distintos módulos: (1) un *generador de pruebas*, que se van creando en función del tipo de deterioro cognitivo que tiene el sujeto, (2) un *gestor clínico* o acceso al terapeuta, que utiliza el terapeuta para establecer las distintas posibilidades de tratamiento y (3) un *visor de sesiones* o acceso al usuario, que son las sesiones propiamente dichas, en las que el usuario trabaja con los programas preparados con la computadora (Franco, Orihuela, Bueno & Conde, 2002).

Hartley y Anderson (1986) encontraron que los adultos mayores no generan o usan espontáneamente estrategias óptimas para resolver problemas de búsqueda; además les otorgan menos valor informativo que los jóvenes. Si se los instruye sobre su uso o se enseñan modelos de estrategias,

pueden ejecutar las tareas adecuadamente y generalizar esos modelos a otros problemas relacionados.

Aunque la mayoría de los tratamientos incluye el entrenamiento en habilidades cognitivas, Yesavage, Rose y Spiegel (1982) hallaron que el simple entrenamiento en relajación puede mejorar el aprendizaje y la memoria en ancianos ansiosos, pero perjudica a aquellos que no evidencian ansiedad. Este resultado muestra la interacción entre los estados emocionales y las funciones cognitivas que se encuentran en todas las edades, pero que puede ser más crucial durante la vejez.

Para incrementar la motivación se utilizaron incentivos como un factor para potenciar los programas de estimulación cognitiva. Langer y colaboradores (1979) utilizaron un sistema de economía de fichas para mejorar la memoria en un grupo de ancianos con resultados satisfactorios. Los programas de economía de fichas consisten en recompensar las respuestas correctas con fichas intercambiables por bienes tangibles. Otros trabajos sin embargo, mostraron que el reforzamiento aislado y recompensas monetarias de baja magnitud, no tuvieron efectos en la ejecución de tareas cognitivas (Denney, 1980). Es posible que, como en todos los programas de contingencia, haya que encontrar los reforzadores apropiados para lograr los efectos deseados.

Estas intervenciones se asocian al cuidado general de la salud, los ejercicios físicos y la estimulación social. Además, se halló que la depresión y los problemas emocionales afectan las funciones cognitivas, por lo cual estos factores también se deben tener en cuenta a la hora de mejorar las funciones intelectuales de los ancianos, mediante medicación o tratamientos específicos.

Estudios con animales no humanos

Dellu y colaboradores (1997) mostraron que la práctica disminuye el deterioro del aprendizaje de un laberinto en T y del Laberinto de Morris, pero no tiene efecto sobre el aprendizaje en un laberinto radial o en un aprendizaje de reversión. Según los autores, estos resultados sugieren que la práctica beneficiaría a los procesos automatizados, es decir aquellos en los que la información relevante para resolver la tarea se presenta en forma repetida y estable a lo largo del tiempo. Sin embargo, no afectaría a los procesos intencionales y atencionales (Markowska & Savonenko, 2002). Estos resultados son acordes con los hallados en los estudios con humanos que muestran que en los ancianos, el rendimiento mejora con un entrenamiento

Envejecimiento, cognición y emoción

de la memoria a través de la práctica repetida de ejercicios que estimulan las diversas funciones cognitivas con diferentes niveles de dificultad (cf. Acuña & Risga, 1997; Romanella et al., 1999).

Existen otros factores que modulan el desempeño cognitivo durante la vejez. Las influencias ambientales evaluadas como condiciones de *ambiente enriquecido-empobrecido* afectan el rendimiento en la vejez. Por ejemplo, las ratas ancianas criadas o expuestas durante tres meses en ambiente enriquecido, mejoran su rendimiento en tareas de memoria y aprendizaje, en comparación con las de igual edad sometidas a un ambiente empobrecido (Winocur, 1998).

En síntesis, los tratamientos aplicados incluyen desde terapias farmacológicas, especialmente aquellas que modulan la neurotransmisión colinérgica, hasta tratamientos conductuales como estimulaciones complejas y ejercicios repetidos.

Conclusiones

En términos generales, el envejecimiento produce una serie de deterioros que se revelan también en una disminución de la plasticidad neuronal y por consiguiente, de los procesos cognitivos y emocionales. Uno de los deterioros más evidente en los humanos se encuentra en la memoria de evocación, manteniéndose bastante conservada la memoria procedural. Los modelos animales indican también que con la edad se deteriora la memoria espacial, tanto la de largo término como la memoria de trabajo. A su vez, las funciones ejecutivas estarían comprometidas, evidenciado esto por el déficit en la capacidad de los animales de atender, discriminar y analizar las informaciones complejas. El procesamiento de los cambios en el valor de incentivo de los reforzadores está alterado, mostrando en las ratas viejas una persistencia de las respuestas previamente aprendidas. El lóbulo temporal y la corteza prefrontal parecen ser las áreas más involucradas. La hipofunción colinérgica estaría en la base de estas alteraciones cognitivas probablemente asociada a una alteración gabaérgica. En cuanto a la esfera emocional, se encuentra una respuesta exacerbada a las situaciones de estrés vinculado probablemente con una desregulación del eje HPA. Se observa además un deterioro emocional manifestado por anhedonia, desinterés y déficit en el reconocimiento de expresiones emocionales.

Estos hallazgos permitieron desarrollar medidas terapéuticas. Por un lado existe un conjunto de drogas que mejoran la función colinérgica y que en estudios animales han arrojado ya resultados satisfactorios. Por otro la-

Bentosela y Mustaca

do, a nivel conductual, se ha demostrado el efecto preventivo y curativo de la práctica, lo que derivó en el desarrollo de programas de estimulación cognitiva para la tercera edad para minimizar el impacto del envejecimiento y enfermedades asociadas, como el Alzheimer.

Las intervenciones conductuales con humanos incluyen el mantenimiento y cuidado general de la salud y una dieta adecuada, el ejercicio físico y el entrenamiento específico de las funciones cognitivas.

Los estudios con animales no humanos están mostrando el impacto positivo que tiene la exposición a un ambiente enriquecido sobre la plasticidad neuronal, que implica mejorar las funciones cognitivas y aletargar los deterioros del envejecimiento.

Es relativamente frecuente que después de los 60 años, las personas comiencen a dejar de trabajar porque se jubilan y tienen pérdidas importantes de familiares y amigos. Estos hechos pueden traer como consecuencia un empobrecimiento ambiental, que indirectamente acrecienten los déficit cognitivos y emocionales propios de la edad. Ya Hebb (1949) insistió en que la plasticidad neuronal depende del uso, lo que han confirmado las investigaciones actuales. El *uso* en este caso significa que una de las cuestiones cruciales para un envejecimiento satisfactorio es mantenerse alerta para que los ancianos tengan una interacción adecuada con el medio ambiente y se reemplace con actividades físicas, sociales y mentales el empobrecimiento ambiental que a veces en forma insidiosa y lenta se va produciendo en esa etapa de la vida. Cada vez más las investigaciones apoyan el dicho *úsalo o piérdelo*: el mantenerse activo en todos los ámbitos ayuda a proteger la memoria y otras funciones cognitivas de la declinación propia del envejecimiento.

Envejecimiento, cognición y emoción

Referencias bibliográficas

- Acuña, M.M. & Risga, M. (1997). *Talleres de activación cerebral y entrenamiento de la memoria* [Brain activation and memory training workshops]. Buenos Aires: Paidós.
- Ajmani, R.S., Metter, E.J., Jaykumar, R., Ingram, D.K, Spangler, E.L., Abugo, O.O. & Rifkind, J.M. (2000). Hemodynamic changes during aging associated with cerebral blood flow and impaired cognitive function. *Neurobiology of Aging*, 21, 257-269.
- Akunne, H.C. & Soliman, K.F.A. (1994). Serotonin modulation of pain responsiveness in the aged rat. *Pharmacology Biochemistry & Behaviour*, 48, 411-416.
- Anagnostaras, S.G., Maren, S. & Fanselow, M.S. (1999). Temporally graded retro-grade amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: Within-subjects examination. *Journal of Neuroscience*, 19, 1106-1114.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. NY: Oxford University Press.
- Baltes, P.B. & Lindenberger, U. (1988). On the range of cognitive plasticity in old age as a function of experience: 15 years of intervention research. *Behavior Therapy*, 19, 183-300.
- Bartolini, L., Casamenti, F. & Pepeu, G. (1996). Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 53(2), 277-283.
- Bentosela, M., D'Ambros, M.A. & Mustaca, A.E. (2004). Frustración y envejecimiento en ratas [Frustration and aging in rats]. *Libro de resúmenes del XVI Congreso de la Sociedad Española de Psicología Comparada y XII Reunión de la Sociedad Internacional de Psicología Comparada* (p. 124). Oviedo, España.
- Bentosela, M. & Mustaca, A.E. (2000). Contraste sucesivo negativo en un programa de economía cerrada [Consummatory successive negative contrast in closed economy]. *Interdisciplinaria*, 17(1), 61-69.
- Bentosela, M. & Mustaca, A.E. (2003). El papel de la corteza prefrontal en la motivación y en la conducta intencional [Rol of the prefrontal cortex on motivation and goal-directed behaviour]. *Suma Psicológica*, 10 (2), 153-166.

- Birren, J.E., Woods, A.M. & Williams, M.V. (1980). Behavioral slowing with age: Causes, organization and consequences. En L.W. Poon (Ed.), *Aging in the 1980's: Psychological issues*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Birthermer, A., Stemmelin, J., Jackisch, R. & Cassel, J.C. (2003). Pre-synaptic modulation of acetylcholine, noradrenaline, and serotonin release in the hippocampus of aged rats with various levels of memory impairments. *Brain Research Bulletin*, 60, 283-296.
- Brady, L.S., Gold, P.W., Herkenham, M., Lynn, A.B. & Whitfield, H.J. (1992). The antidepressants fluoxetine, idazoxan and phenelzine alter corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase mRNA levels in rat brain: Therapeutic implications. *Brain Research*, 572, 117-125.
- Braver, T.S. & Barch, D.M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 809-817.
- Burk, J.A., Herzog, C.D., Porter, M.C. & Sarter, M. (2002). Interactions between aging and cortical cholinergic deafferentation on attention. *Neurobiology of Aging*, 23, 467-477.
- Crisp, T., Stafinsky, J.L., Hoskins, D.L., Perni, V.C., Uram, M. & Gordon, T.L. (1994). Age-related changes in the spinal antinociceptive effects of DAGO, DPDPE and beta-endorphin in the rat. *Brain Research*, 643, 282-286.
- Davis, P.E. & Mumford, S.J. (1984). Cued recall and the nature of the memory disorder in dementia. *British Journal of Psychiatry*, 144, 383-386.
- Dellu, F., Mayo, W., Vallee, M., Le Moal, M. & Simon, H. (1997). Facilitation on cognitive performance in aged rats by past experience depends on the type of information processing involved: A combined cross sectional and longitudinal study. *Neurobiology of Learning and Memory*, 67, 121-128.
- Denney, N.W. (1980). The effect of manipulation of peripheral, nocognitive variables on the problem-solving performance of the elderly. *Human Development*, 23, 268-277.
- Franco, M.A., Orihuela, T., Bueno, Y. & Conde, R. (2002). *Programa GRADIOR: Programa de evaluación y rehabilitación neurocognitiva*

Envejecimiento, cognición y emoción

- por ordenador* [Gradior Program: Computer program for evaluation and cognitive rehabilitation]. Valladolid: Enditras.
- Gagliese, L. & Melzack, R. (1999). Age differences in the response to the formalin test in rats. *Neurobiology of Aging*, 20, 699-707.
- Gallagher, M. & Colombo, P.J. (1995). Aging: The cholinergic hypothesis of cognitive decline. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 161-168.
- Gill, T.M. & Gallagher, M. (1998). Evaluation of muscarinic M2 receptor sites in basal forebrain and brainstem cholinergic systems of behaviorally characterized young and aged longevans rats. *Neurobiology of Aging*, 19(3), 217-225.
- Giovannini, M.G., Casamenti, F., Bartolini, L. & Pepeu, G. (1997). The brain cholinergic system as a target of cognition enhancers. *Behavioural Brain Research*, 83, 1-5.
- Hartley, A.A. & Anderson, J.W. (1986). Instruction, induction generation and evaluation of strategies for solving search problems. *Journal of Gerontology*, 41, 650-658.
- Hashtroudi, S., Chrosniak, L.D. & Schwartz, B.L. (1991). Effects of aging on priming and skill learning. *Psychology and Aging*, 6, 605-615.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. NY: Wiley.
- Henriksson, B.G., Soderstrom, S., Gower, A.J., Ebendal, T., Winblad, B. & Mohammed, A.H. (1992). Hippocampal nerve growth factor levels are related to spatial learning ability in aged rats. *Behavioural Brain Research*, 48, 15-20.
- Herman, J.P. & Larson, B.R. (2001). Differential regulation of forebrain glutamic acid decarboxylase mRNA expression by aging and stress. *Brain Research*, 912, 60-66.
- Herman, J.P., Larson, B.R., Speert, D.B. & Seasholtz, A.F. (2001). Hypothalamo-pituitary-adrenocortical dysregulation in aging F344/Brown-Norway F1 hybrid rats. *Neurobiology of Aging*, 22, 323-332.
- Junque, C. & Barroso, J. (1999). *Neuropsicología* [Neuropsychology]. Madrid: Síntesis Psicológica.
- Kensinger, E.A., Brierley, B., Gowdon, J.H. & Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion*, 2(2), 118-134.

- Lamirault, L. & Simon, H. (2001). Enhancement of place and object recognition memory in young adult and old rats by RS 67333, a partial agonist of 5-HT₄ receptors. *Neuropharmacology*, *41*, 844-853.
- Lamirault, L., Guillou, C., Thal, C. & Simon, H. (2003a). (-)-9-Dehydrogalanthaminium bromide, new cholinesterase inhibitor, enhances place and object recognition memory in young and old rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *80*, 113-122.
- Lamirault, L., Guillou, C., Thal, C. & Simon, H. (2003b). Combined treatment with galanthaminium bromide, a new cholinesterase inhibitor, and RS 67333, a partial agonist of 5-HT₄ receptors, enhances place and object recognition in young adult and old rats. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *27*, 185-195.
- Lampe, I.K., Kahn, R.S. & Heeren, T.J. (2001). Apathy, *anhedonia*, and psychomotor retardation in elderly psychiatric patients and healthy elderly individuals. *Journal of Geriatric Psychiatry & Neurology*, *14* (1), 11-16.
- Langer, E.J., Rodin, J., Beck, P., Weinman, C. & Spitzer, L. (1979). Environmental determinants of memory improvement in late adulthood. *Journal of Personality and Social Psychology*, *37*, 2003-2013.
- Laurent, B., Allegri, R.F. & Thomas-Anterion, C. (1997). La memoria y el envejecimiento [Memory and aging]. En C.A. Mangone, R.F. Allegri, R.L. Arizaga & J.A. Ollari (Eds.), *Demencias: Enfoque multidisciplinario* (pp. 351-372). Buenos Aires: Ediciones Sagitario.
- Markowska, A.L. (1999). Life-long diet restriction failed to retard cognitive aging in Fischer-344 rats. *Neurobiology of Aging*, *20*, 177-189.
- Markowska, A.L. & Savonenko, A.V. (2002). Protective effect of practice on cognition during aging: Implications for predictive characteristics of performance and efficacy of practice. *Neurobiology of Learning and Memory*, *78*, 294-320.
- Meneses, A. & Hong, E. (1998). Spontaneously hypertensive rats. A potential model to identify drugs for treatment of learning disorders. *Hypertension*, *31*, 968-972.
- Meneses, A., Castillo, C., Ibarra, M. & Hong, E. (1996). Effects of age and hypertension on learning, memory and activity in rats. *Physiology & Behavior*, *60*(2), 341-345.

Envejecimiento, cognición y emoción

- Meneses, A., Terron, J.A., Ibarra, M. & Hong, E. (1997). Effects of nimodipine on learning in normotensive and spontaneously hypertensive. *Behavioral Brain Research*, 85(1), 121-125.
- Morris, R.G., Garrud, P., Rawlins, J.N. & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-683.
- Muir, J.L., Fischer, W. & Bjorklund, A. (1999). Decline in visual attention and spatial memory in aged rats. *Neurobiology of Aging*, 20, 605-615.
- Mustaca, A.E., Bentosela, M. & Papini, M. (2000). Consummatory successive negative contrast in mice. *Learning and Motivation*, 31, 272-282.
- Myerson, J., Hale, S., Swagstaff, D., Poon, L.W. & Smith, G.A. (1990). The information-loss model: A mathematical theory of age-related cognitive slowing. *Psychological Review*, 97, 475-487.
- Nyakas, C., Prins, A.J. & Bohus, B. (1990). Age-related alterations in cardiac response to emotional stress: Relations to behavioral reactivity in the rat. *Physiology & Behavior*, 47(2), 273-280.
- Pascualy, M., Petrie, E.C., Brodtkin, K., Peskind, E.R., Veith, R.C. & Raskind, M.A. (1999). Effects of advanced aging on plasma catecholamine responses to the cold pressor test. *Neurobiology of Aging*, 20, 637-642.
- Phillips, L.H., MacLean, R.D.J. & Allen, R. (2002). Age and the understanding of emotions: Neuropsychological and sociocognitive perspectives. *Journal of Gerontology: Serie B: Psychological Sciences & Social Sciences*, 57B(6), 526-530.
- Poon, L.W., Fozard, J.L. & Treat, N.J. (1978). From clinical and research findings on memory to intervention programs. *Experimental Aging Research*, 4, 235-253.
- Romanella, A., Fioravanti, N., Pompa de Gimena, G., Romanella, L., Serra, A. & Alberti, L. (1999). *La memoria. Fundamentos biológicos del olvido senil benigno* [Memory: Biological bases of benign senile forgetfulness]. Buenos Aires: Editorial Ananké.
- Rosenthal, T.L. & Downs, A. (1985). Cognitive aids in teaching and treating. *Advances in Behavior Research Therapy*, 7, 1-53.
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C. & McEwen, B.S. (1983). The adrenocortical stress-response in the aged male rat: Impairment of recovery from stress. *Experimental of Gerontology*, 18, 55-64.

- Scaccianoce, S., Lombardo, K. & Angelucci, L. (2000). Nerve growth factor brain concentration and stress: Changes depend on type of stressor and age. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18, 469-479.
- Schaie, K.W. & Willis, S.L. (1986). Can decline in adult intellectual functioning be reversed? *Developmental Psychology*, 22, 223-232.
- Schoenbaum, G., Nugent, S., Saddoris, M.P. & Gallagher, M. (2002). Teaching old rats new tricks: Age related impairments in olfactory reversal learning. *Neurobiology of Aging*, 23, 555-564.
- Scogin, F., Storandt, M. & Lott, L. (1985). Memory skills training, memory complaints and depression in older adults. *Journal of Gerontology*, 40, 252-268.
- Smith, M.A. (1996). Hippocampal vulnerability to stress and aging: Possible role of neurotrophic factors. *Behavioural Brain Research*, 78, 25-36.
- Stemmelin, J., Lazarus, C., Cassel, S., Kelche, C. & Cassel, J.C. (2000). Immunohistochemical and neurochemical correlates of learning deficits in aged rats. *Neuroscience*, 96, 275-289.
- Treat, N.J. & Reese, H. (1976). Age, pacing, and imagery in paired-associate learning. *Developmental Psychology*, 12, 119-124.
- Ward, M.T., Oler, J.A. & Markus, E.J. (1999). Hippocampal dysfunction during aging I: Deficits in memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 20, 363-372.
- Wingfield, A. & Kahana, M.J. (2002). The dynamics of memory retrieval in older adulthood. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 56 (3), 187-199.
- Winocur, G. (1998). Environmental influences on cognitive decline in aged rats. *Neurobiology of Aging*, 19(6), 589-597.
- Yau, J.L.W., Olsson, T., Morris, R.G.M., Meaney, M.J. & Seckl, J.R. (1995). Glucocorticoids, hippocampal corticosteroid receptor gene expres-(IC) receptor gene expression in the rat hippocampus, and antidepressant treatment: Relationship with spatial learning in young and aged rats. *Neuroscience*, 66, 571-581.
- Yesavage, J.A. (1984). Relaxation and memory training in 39 elderly patients. *American Journal of Psychiatry*, 141, 778-781.

Envejecimiento, cognición y emoción

- Yesavage, J.A., Rose, T.L. & Spiegel, D. (1982). Relaxation training and memory improvement in elderly normals: Correlation of anxiety ratings and recall improvement. *Experimental Aging Research*, 8, 195-198.
- Zarit, S.H., Cole, K.D. & Guider, R.L. (1981). Memory training strategies and subjective complaint of memory in the aged. *The Gerontologist*, 21, 158-164.

*Laboratorio de Psicología
Experimental y Aplicada (PSEA)
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas (CONICET)
Universidad de Buenos Aires (UBA)
Combatientes de Malvinas 3150
(1428) Buenos Aires - Argentina*

Fecha de recepción: 19 de julio de 2004
Fecha de aceptación: 28 de marzo de 2005

