

ARTÍCULO ORIGINAL

Deterioro cognitivo y envejecimiento: no hay evidencia de deterioro gradual de la memoria de trabajo, dependiente de la edad, en la rata Wistar

JOSÉ ARTURO BRÍÑEZ¹, SILVIO VELÁSQUEZ², JUAN DANIEL GÓMEZ³

Resumen

La memoria de trabajo es un sistema neuro-conductual en el que participan la memoria a corto y a largo plazo, la orientación espacial, la planeación y la ejecución de tareas espaciales y lingüísticas, la adaptación social, las operaciones cognitivas complejas y los logros académicos, y que se ha utilizado para estudiar los cambios cognitivos asociados al envejecimiento.

Objetivo. Explorar en ratas Wistar si existe deterioro progresivo de la memoria de trabajo, dependiente de la edad.

Materiales y métodos. Se utilizaron 11 ratas Wistar, hembras, divididas en tres grupos: 3 jóvenes de 7 a 14 meses de edad, 4 adultas de 16 a 20 meses de edad, y 4 viejas de 25 a 30 meses de edad. Se estructuró un diseño bifactorial de medidas repetidas y se utilizó una caja de agujeros, en la que los sujetos debían obtener comida, seleccionando 4 de 16 comederos durante 99 ensayos.

Resultados. Los animales viejos mostraron gran variabilidad interindividual en los resultados. No se encontró curva de deterioro dependiente de la edad. Algunos animales viejos obtuvieron mejor puntaje en el aprendizaje y en el desarrollo de la memoria de trabajo. Las ratas jóvenes alcanzaron el criterio de memoria entre la tercera y la cuarta sesión, las adultas, a partir de la decimoquinta, y las ratas viejas, entre la séptima y la novena; las diferencias debidas a la edad fueron estadísticamente significativas, con $\alpha \leq 0.001$, con un tamaño del efecto η^2 de 0,403 y una potencia estadística de 1,0.

1 Psicólogo, M.Sc., Laboratorio de Psicología; profesor, Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

2 Médico, M.Sc., Grupo Colombiano de Investigaciones y Aplicaciones de las Ciencias Biomédicas; profesor, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

3 Psicólogo, Dr.Phil.; profesor, Facultad de Psicología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido:13-01-10

Revisado:01-02-10

Aceptado:08-03-10

Conclusión. No se encontró evidencia de deterioro progresivo de la memoria de trabajo, dependiente del envejecimiento en la rata Wistar.

Palabras clave: envejecimiento, aprendizaje, memoria de trabajo espacial, ratas Wistar, deterioro cognitivo.

Title

Cognitive deterioration and aging: There is no evidence of working memory progressive deterioration, age dependent, in Wistar rats.

Abstract

Working memory is a neuro-behavioral system in which short- and long-term memory, spatial orientation, some executive functions, social adaptation, complex cognitive tasks, and academic achievements participate. All of these have been utilized in aging cognitive changes studies.

Objective: To explore progressive working memory deterioration, depending on aging, in Wistar rats.

Materials and methods: There were 11 female Wistar rats divided in 3 groups: 3 young, 4 adults and 4 elder. A bifactorial repeated-measures design was structured. It was used a hole-board, where subjects had to obtain food, selecting always 4 between 16 feeders. throughout 99 trials.

Results: There was not any aging dependent progressive working memory deterioration. Youngest subjects reached learning and working memory criteria between the third and the fourth session; the adult subjects reached them at the fifteenth session. Elderly subjects reached working memory between the seventh and the ninth session. Differences due to age were statistically significant with ≤ 0.001 , an effect strength $\eta^2 = 0.403$ and a statistical power of 1.0.

Conclusion: There is no evidence of spatial working memory progressive deterioration, depending on aging.

Key words: aging, learning, spatial working memory, Wistar rats, cognitive deterioration.

Introducción

El envejecimiento de la población mundial es un fenómeno demográfico reconocido que plantea problemas nuevos a todas las disciplinas que tienen como objeto de estudio del ser humano. La información disponible en la literatura es relativamente escasa y no es concluyente.

La demencia, una entidad asociada pero no propia del envejecimiento, se va definiendo como otra gran epidemia de este milenio; sin embargo, se hace necesario diferenciar, hoy más que nunca, el envejecimiento normal del patológico. En algunos estudios se han encontrado escasas anomalías cognitivas en ancianos libres de enfermedad[1].

Las habilidades verbales, como la lectura, la escritura y la utilización de palabras, tienden a conservarse cuando han sido bien aprendidas. Algo similar ocurre con las habilidades matemáticas y la inteligencia en general[2, 3]. También, se ha afirmado que el envejecimiento normal conlleva disminución en la velocidad de procesamiento de información compleja, demoras en la solución de problemas[4], dificultades en la adaptación a situaciones nuevas[2], dificultades en los procesos de abstracción y en el desarrollo de conceptualizaciones complejas[5], y dificultades para sostener la potenciación a largo plazo[6],

en la percepción, en la atención y en la memoria de trabajo, cuando la tarea excede la capacidad de almacenamiento inmediato o cuando el nivel de exigencia se incrementa[4, 7].

Esta variedad de cambios puede deberse a factores de confusión, que han comenzado a dilucidarse recientemente. Entre ellos están las variaciones de los ritmos biológicos asociados al envejecimiento[8, 9], las variables anatómicas, fisiológicas y emocionales[10], los cambios sensoriales y motores, las condiciones sociales y el nivel de desarrollo cognitivo previo[11]. Otras variables de confusión pueden ser el modelo experimental y los métodos y modelos de evaluación cognitiva[12]. Otros informes muestran mejor desempeño cognitivo en el grupo de ancianos que en los adultos jóvenes[13].

Además, Los cambios con el envejecimiento no son generales; están asociados a la presencia de enfermedades concomitantes y se relacionan con la funcionalidad e independencia del individuo envejecido. La memoria y el aprendizaje se han estudiado tradicionalmente en ratas, pues los modelos animales en condiciones experimentales permiten controlar variables de confusión, como la cultura, el entrenamiento previo y las enfermedades concomitantes[14-16].

Los estudios sobre memoria y aprendizaje en ratas y ratones son clá-

sicos. En este trabajo comparamos la memoria de trabajo en ratas jóvenes, maduras y viejas, para identificar posibles manifestaciones de deterioro cognitivo que se puedan asociar con el envejecimiento en mamíferos.

La memoria de trabajo constituye un proceso cognitivo fundamental para el desarrollo de procesos psicológicos más complejos, tales como el control ejecutivo[17], la adaptación social[5], las demencias, la esquizofrenia[15, 16] y el abuso de sustancias[18].

El reconocer los cambios cognitivos asociados al envejecimiento es, por tanto de gran importancia actual, debido al envejecimiento de la población mundial y al aumento de la expectativa de vida[19].

Factores neurobiológicos asociados al deterioro cognitivo

Se han descrito varias modificaciones asociadas al envejecimiento, que incluyen cambios en el sistema colinérgico[20], con incremento del riesgo de *delirium*, y aumento de la sintetasa del óxido nítrico en la corteza prefrontal[21], de neurotropina-3 en el hipocampo y la corteza frontal[7], y de la concentración de interleucina-1 β en el hipocampo, cambios en la potenciación a largo plazo[5] e incremento de los niveles de glucocorticoides en humanos y en animales[22].

También, se ha descrito aumento de la corriente iónica y de los niveles de Ca^{++} intracelular, relacionados con la actividad del receptor NMDA del hipocampo[5], y cambios asimétricos interhemisféricos de la actividad cerebral, relacionados con la representación neural del lenguaje[23, 24], en la codificación episódica[25], en el recuerdo episódico y semántico[26] y en el control inhibitorio[27].

Otros autores han encontrado disminución de la conectividad de los axones[28], disminución del volumen del hipocampo y del flujo sanguíneo cerebral[22], reducción del volumen cerebral por pérdida de materia blanca[29] y de materia gris[30], pérdida de sinapsis[31] y del neurópilo[32]. No obstante, estos cambios no se manifiestan necesariamente como alteraciones patológicas, puesto que se detectan desde la edad de 11 años, lo que sugiere procesos de remodelación cerebral[33-36].

Memoria de trabajo y sistemas neurofisiológicos asociados

Se han descrito diversas modificaciones en las redes neuronales asociadas a procesos cognitivos, especialmente a la memoria de trabajo, que incluyen las acciones de búsqueda y retención de información que participan en las operaciones cognitivas complejas, secuenciales y ordenadas[37,38]. Incluyen memoria a corto y a largo plazo, aten-

ción focalizada, seguimiento de señales[39-43], mantenimiento de la orientación espacial[44], planeación y ejecución de tareas espaciales, y mantenimiento de metas simultáneas[45]. En los seres humanos participan en la comprensión de la información verbal[46], en el razonamiento complejo[47] y en los logros académicos[48].

Son varios los sistemas neuroquímicos cerebrales que expresan la memoria de trabajo espacial: el sistema colinérgico, necesario para la codificación y la consolidación de la información[49], y en el mantenimiento del nivel de energía necesario para los procesos cognitivos complejos[50], las neurotrofinas, que mantienen el sistema colinérgico[7], el sistema dopaminérgico, que influye en la precisión de las respuestas[51], el sistema serotoninérgico, necesario en el reconocimiento de lugares y objetos[52], los neuroesteroides y las hormonas ováricas, que modulan las acciones de los receptores NMDA[53, 54], y el sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que influye en la consolidación de la memoria por medio de la regulación del ciclo sueño-vigilia[9], la atención selectiva y la memoria declarativa[22].

Sin embargo, los cambios descritos no se han correlacionado de manera sólida con la disminución de los procesos cognitivos, ni en humanos ni en animales de experimentación[33]. La pérdida sináptica es reversible con

el ejercicio, en animales y en seres humanos[55, 56], con la administración de nicotina[57], de estrógenos[58], de neurotrofinas[59] o con el enriquecimiento ambiental[60].

Los sistemas anatómicos relacionados con la memoria de trabajo son, principalmente: la corteza prefrontal dorso-lateral, el campo visual frontal, las regiones rostrales y caudales de la corteza dorsal[61-64], las cortezas parietal y visotemporal[65-68] y el lóbulo temporal medial, particularmente la formación del hipocampo[69-73], el diencefalo medial, especialmente el núcleo dorso-medial del tálamo, que mantiene la información durante los períodos de ausencia de estimulación visual o actividad motora y el núcleo caudado[62, 66, 69, 74], la región medial del lóbulo cortical VII del cerebelo y sus conexiones con la corteza prefrontal del cerebro en la manipulación, control del movimiento y mantenimiento de la memoria[66, 75].

Para evaluar los cambios cognitivos en función de la edad se utilizaron ratas Wistar de diferentes edades: jóvenes, adultas y viejas, en condiciones experimentales, controlando variables de confusión en el desarrollo de la memoria de trabajo.

Materiales y métodos

Sujetos

Se utilizaron 11 ratas hembras, Wistar, provenientes del Instituto Na-

cional de Salud, pertenecientes al bioterio de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, 3 jóvenes entre 7 y 14 meses de edad, 4 adultas entre 16 y 20 meses de edad y 4 viejas entre 25 y 30 meses de edad.

Se atendieron las normas del Ministerio de la Protección Social para el cuidado de animales de experimentación [76]; se aseguró el suministro de agua limpia, la alimentación balanceada y la eliminación adecuada de excretas. Los animales fueron vacunados y recibieron atención continua de un médico veterinario. El bioterio se mantuvo a temperatura ambiente entre 19°C y 24°C y la luz se invirtió cada 12 horas. Los animales permanecieron en cajas colectivas y se transportaban al cubículo experimental en cajas individuales.

Diseño

Se utilizó un diseño experimental bifactorial, multivariado y multigrupal, de medidas repetidas, que relacionó la edad (factor inter), el número de sesiones (factor intra) y el desarrollo de memoria de trabajo espacial.

Instrumentos

Se utilizó un tablero de agujeros (*hole board*) con 16 comederos, usado para evaluar los efectos de sustancias psicoactivas y del estrés sobre la actividad exploratoria, la expresión

emocional, la orientación, la atención, el aprendizaje secuencial y la memoria de trabajo espacial, asociados o no a condiciones patológicas[77], el cual ha sido validado en roedores de diferentes líneas genéticas, mostrando una correlación test-retest entre 60 y 99.

El modelo es similar al utilizado por la subprueba de la escala de Weschler para evaluar la memoria de trabajo espacial en humanos. El tablero estuvo ubicado en el fondo de una caja de 50 x 50 x 50 cm, de color negro, a la que se adicionó una compuerta de entrada de 25 x 25 x 25 cm. Durante las sesiones experimentales, permaneció iluminada con un bombillo de luz roja de 25 vatios, colocado a un metro de altura sobre la caja.

Procedimiento

El experimento se realizó a lo largo de cuatro etapas, así:

1. *Adaptación de los animales al instrumento*: tres días consecutivos de exposición individual a la caja, sin comederos y sin alimento, en tres sesiones de 15 minutos cada una.
2. *Entrenamiento*: colocación de los animales dentro de la caja, con comederos, e inicio de la restricción de comida, con agua *ad libitum*, hasta que el peso corporal se redujo en el 10%, aproximadamente.
3. *Aprendizaje inicial*: en esta etapa los sujetos aprendieron a encontrar alimento en cada uno de los 16 comederos. Se realizaron tantos ensayos como requirió cada sujeto, para aprender a comer en, por lo menos, 13 de los 16 comederos (criterio de aprendizaje del 81%).
4. *Desarrollo de la memoria*: en esta fase los sujetos debieron aprender a comer en sólo 4 de los 16 comederos, seleccionados previamente por los investigadores. Se realizaron tantos ensayos como necesitó cada sujeto para aprender a comer en, por lo menos, 3 de los 4 comederos seleccionados. Cada sesión de trabajo constó de 10 ensayos seguidos por día. El inicio de cada ensayo se registró desde el momento en que el sujeto colocó el hocico sobre el primer comedero visitado y terminó cuando tomó la última pastilla de comida o transcurrieron tres minutos sin comer. Cada sesión se filmó y transfirió a un monitor para su observación y registro. Para la cuantificación de la memoria de trabajo, se calculó la razón de discriminación: cuatro del total de visitas a todos los comederos[77, 78]. [12].

Resultados

Se obtuvieron registros de 11 ratas de las 12 programadas: 3 jóvenes, 4

adultas y 4 viejas. Todas fueron entrenadas hasta cuando se consideró por observación que habían alcanzado el criterio de memoria de trabajo preestablecido.

El procedimiento experimental se realizó por grupos de edad, según la disponibilidad de los sujetos, tal como había sido programado: La memoria de trabajo se calculó dividiendo el número de respuestas correctas que debía realizar cada rata en cada ensayo (cuatro), entre el número total de respuestas dadas por el mismo sujeto en cada ensayo. El criterio de memoria de trabajo fue de ocho respuestas correctas seguidas entre las 10 posibles, dentro de una misma sesión, durante dos sesiones continuas. El aprendizaje se evaluó obteniendo la diferencia entre el número de respuestas correctas posibles (cuatro) y el número de respuestas incorrectas en cada ensayo. Once sujetos, cada uno con 99 ensayos, proporcionaron un N total de 1.089 unidades de análisis.

El análisis de los resultados se realizó mediante un ANOVA mixto de medidas repetidas, a partir de un diseño de dos factores, uno inter, la edad, y otro intra: una secuencia de 99 ensayos, distribuidos en sesiones diarias de diez ensayos cada una.

Se analizaron 99 ensayos, pues es este el número máximo de una secuencia admitida por el SPSS, versión 17,

para este tipo de análisis. Se cumplieron los supuestos de independencia entre las observaciones, de simetría de las distribuciones y de homogeneidad de varianzas; el supuesto de esfericidad no fue realizado por el programa, por lo que se llevó a cabo la corrección de los grados de libertad mediante el ϵ de Huynh-Feldt, el cual fue de 0,350 en la memoria y de 0,117 en el aprendizaje.

Se presenta primero una descripción de la ejecución de cada uno de los sujetos y sus resultados grupales, luego, los resultados de la memoria de trabajo y, finalmente, los referentes al aprendizaje.

Análisis descriptivo

La figura 1 presenta la ejecución individual de las tres ratas jóvenes. Se observa que uno de los tres sujetos, el número 3, logró los criterios de aprendizaje y de memoria de trabajo durante la tercera sesión, y los mantuvo durante todo el entrenamiento. El sujeto 4 los logró durante la cuarta sesión y los mantuvo durante todas las siguientes. El sujeto 2 los logró a partir de la sexta sesión.

La figura 2 muestra la ejecución del grupo de jóvenes. La línea horizontal representa el criterio tanto de aprendizaje como de memoria de trabajo. La línea vertical señala el ensayo 99, último de los ensayos que se

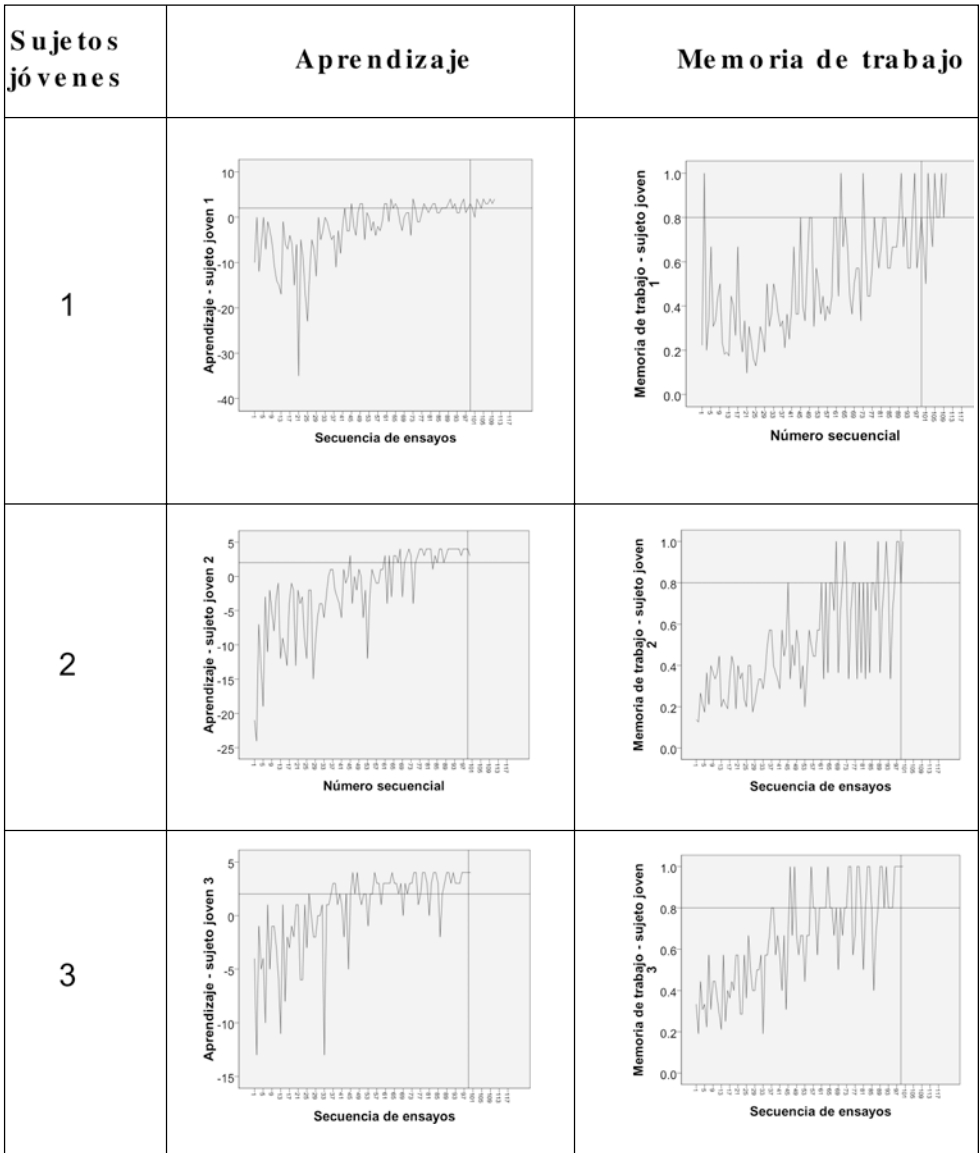


Figura 1. Ejecución de las ratas jóvenes durante el desarrollo del aprendizaje (izquierda) y de la memoria de trabajo (derecha), a lo largo de 99 ensayos (10 sesiones) de entrenamiento. Cada punto de las gráficas de aprendizaje representa la diferencia entre el número de visitas correctas (4) y el total de visitas incorrectas a los comederos durante cada ensayo. En las gráficas de memoria de trabajo, cada punto representa la razón entre el número de visitas correctas y el total de respuestas, también en cada ensayo.

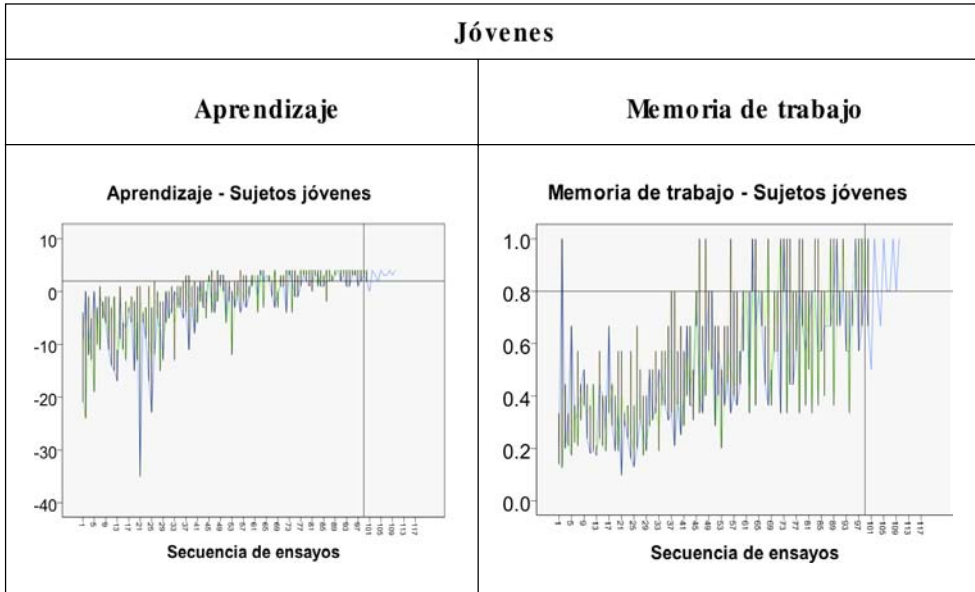


Figura 2. Ejecución grupal de los sujetos jóvenes, que ilustra el desarrollo tanto del aprendizaje como de la memoria de trabajo durante 10 sesiones de 10 ensayos cada una, en las que los sujetos debieron seleccionar cuatro comederos entre los 16 presentes en la caja experimental. Cada color representa una rata.

utilizó para la descripción y análisis de los resultados.

La figura 3 presenta la ejecución individual de los cuatro sujetos adultos. Sólo uno de ellos logró el criterio de aprendizaje durante la novena sesión. Ninguno logró el desarrollo esperado de la memoria de trabajo. Ésta se logró a partir de la sesión 14, en los sujetos 1 y 4. El sujeto 3 la logró en la sesión 16 y el sujeto 2, en la sesión 18.

La figura 4 presenta los datos grupales referentes a los sujetos adultos.

La figura 5 muestra el desempeño individual de los sujetos viejos. De manera diferente a los adultos, tres de ellos lograron el criterio de aprendizaje durante las primeras nueve sesiones, uno de ellos, el número 2, desde la cuarta sesión. Este mismo sujeto alcanzó el desarrollo esperado de la memoria de trabajo durante la séptima sesión. Tres de los sujetos, el 1, el 3 y el 4, no lograron desarrollar memoria de trabajo; los sujetos 3 y 4 mostraron comportamientos totalmente al azar.

La figura 6 muestra la ejecución grupal de los sujetos viejos.

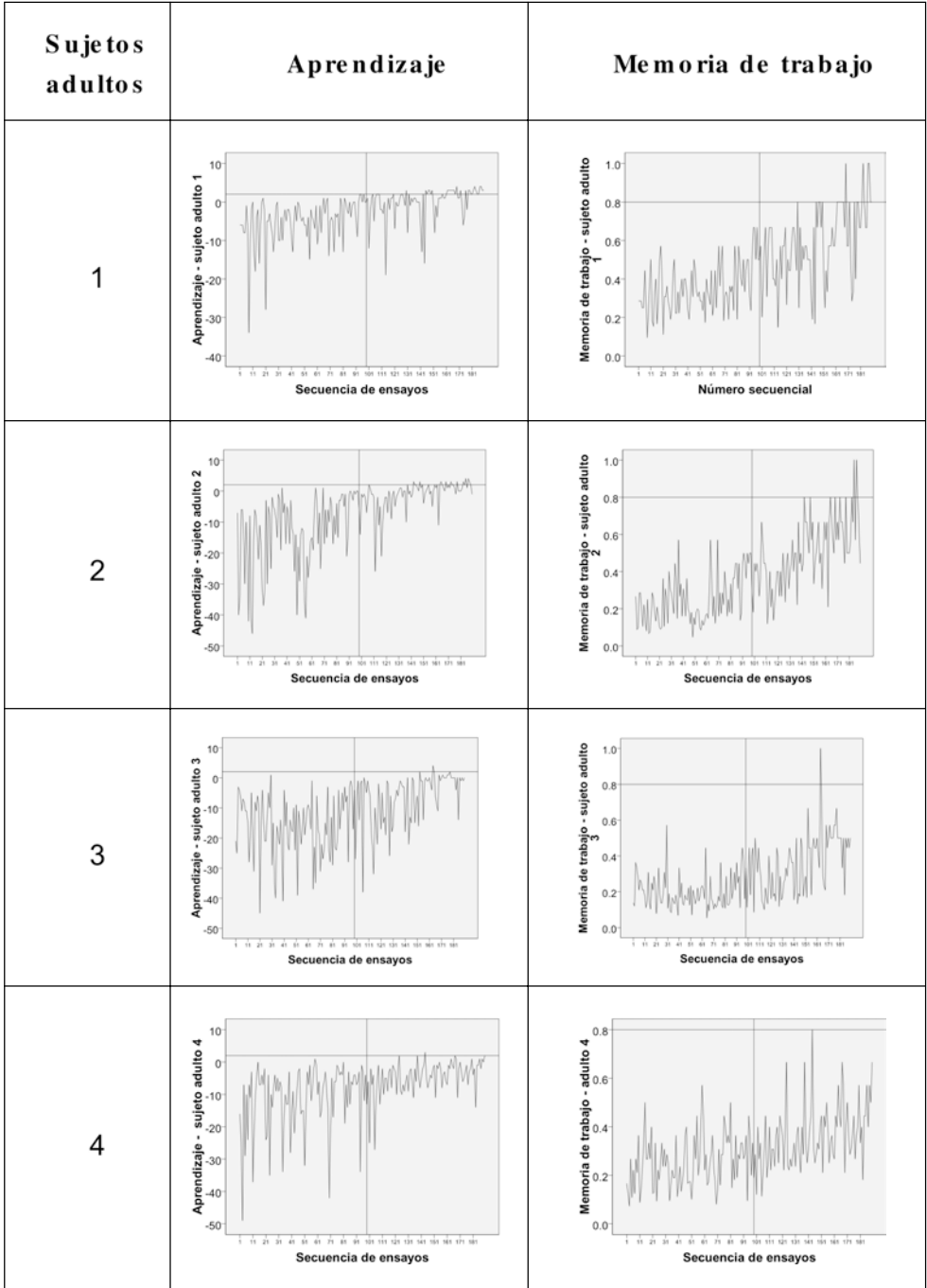


Figura 3. Ejecución de las ratas adultas durante el desarrollo del aprendizaje (izquierda) y de la memoria de trabajo (derecha) a lo largo de 99 ensayos (10 sesiones) de entrenamiento.

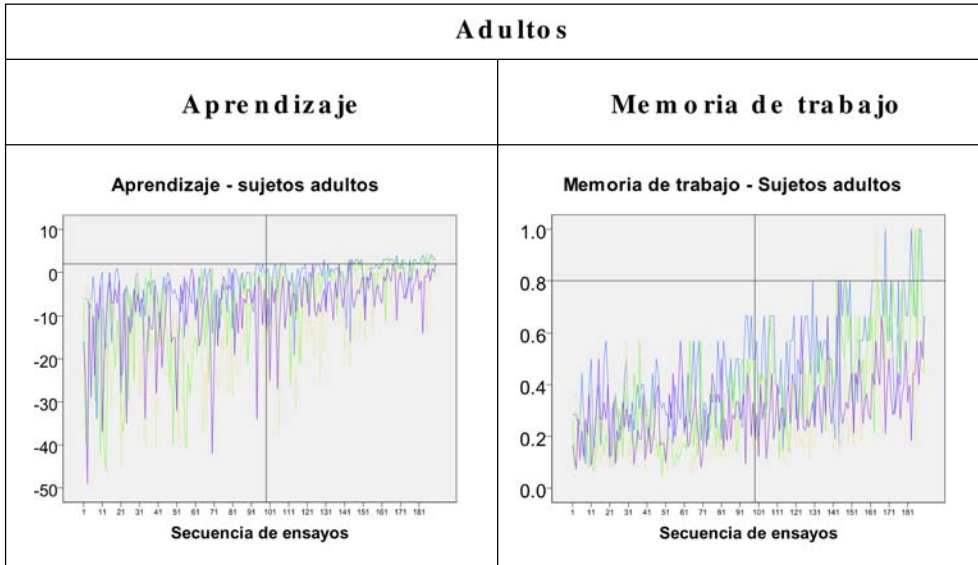
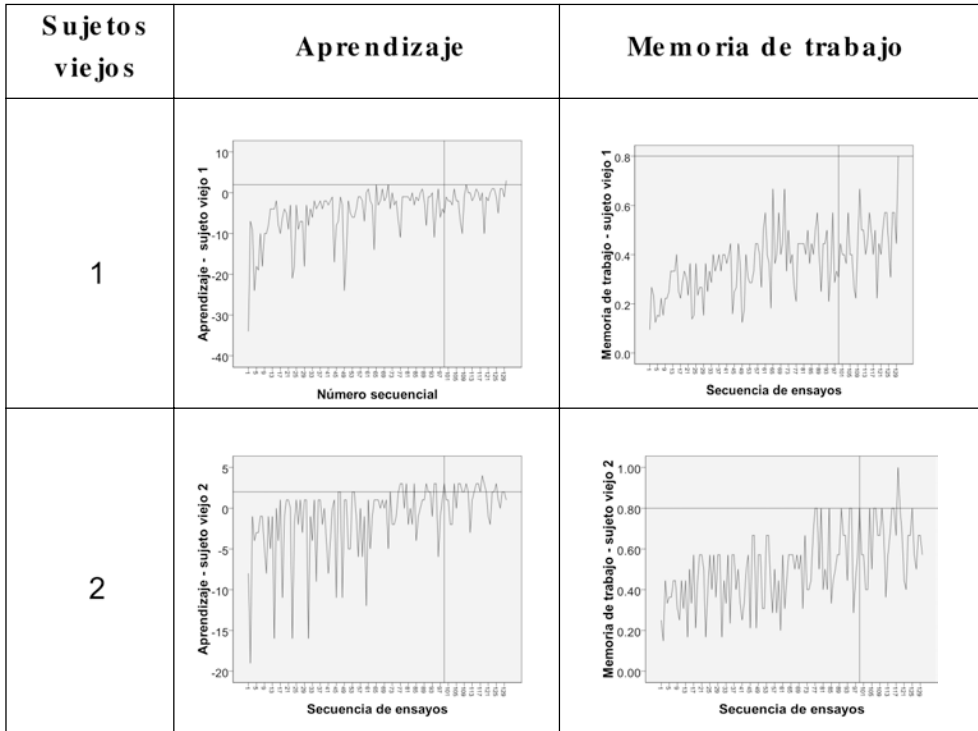


Figura 4. Ejecución grupal de los sujetos adultos, que ilustra el desarrollo tanto del aprendizaje como de la memoria de trabajo durante 10 sesiones de 10 ensayos cada una.



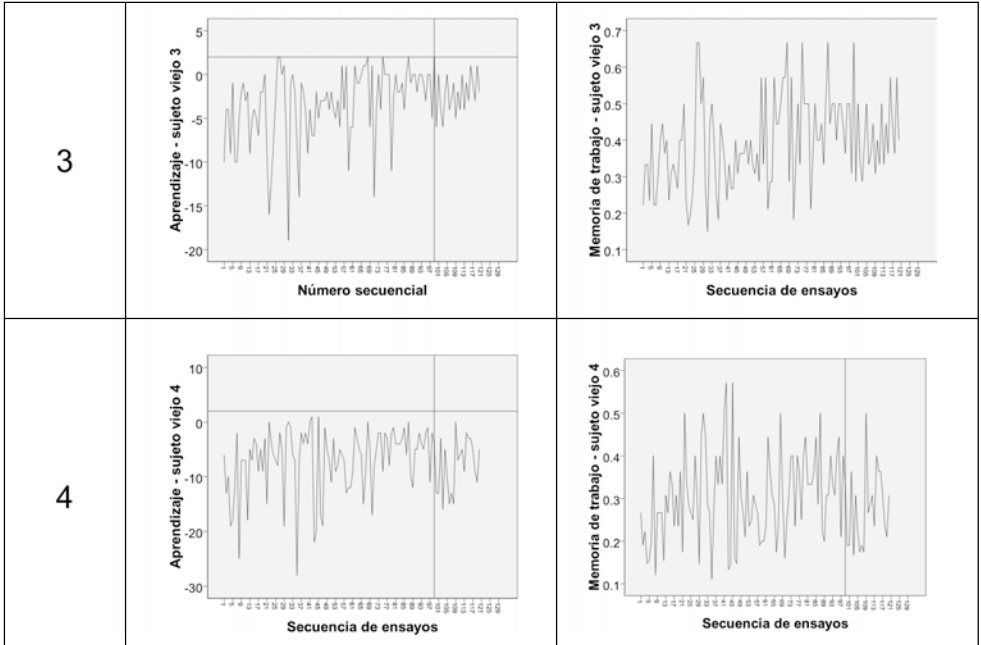


Figura 5. Desempeño individual de las ratas adultas durante el desarrollo del aprendizaje (izquierda) y de la memoria de trabajo (derecha) a lo largo de 99 ensayos (10 sesiones) de entrenamiento.

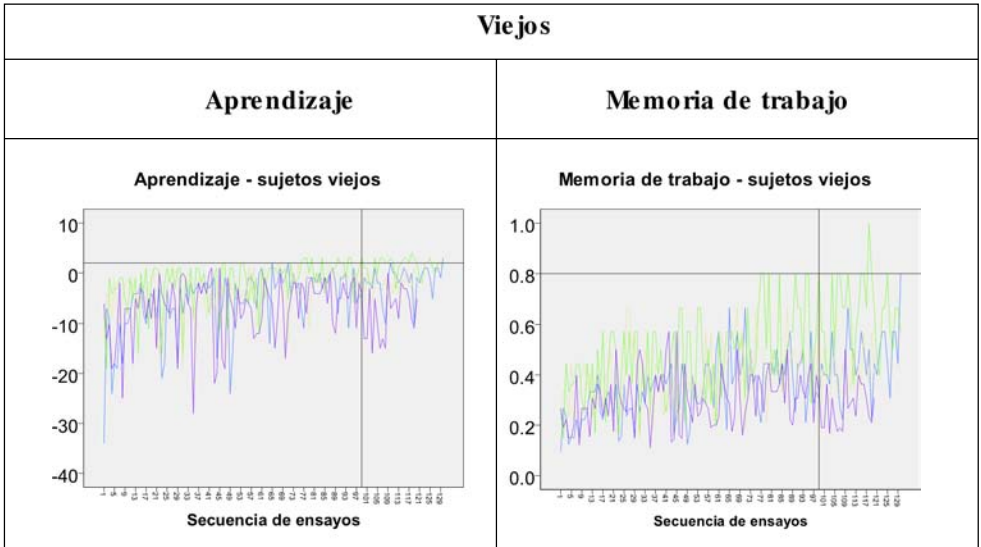


Figura 6. Ejecución grupal de los sujetos viejos. Ilustra el desarrollo del aprendizaje y de la memoria de trabajo durante 10 sesiones de 10 ensayos cada una.

Memoria de trabajo

El análisis de los efectos de la secuencia de ensayos proporcionó una F de 5,39, con 34,2 grados de libertad y una $p = 0,000$, que proporciona un nivel de confianza igual o superior al 99% para rechazar la hipótesis de nulidad de ausencia de efectos de la secuencia de los ensayos sobre la memoria de trabajo. El tamaño del efecto (η^2) de los ensayos fue igual 0,403; la prueba presentó una potencia de 1,0. Estos resultados permiten calcular que la secuencia de los ensayos explica la variación sobre la memoria en un 40,3%, y que la prueba ofreció el máximo de sensibilidad para rechazar la hipótesis de nulidad (tabla 1).

El análisis del efecto de la edad dio una F de 13,38, con 2 grados de

libertad y una $p \leq 0,003$. El tamaño del efecto fue igual a 0,770 y la potencia de la prueba fue 0,972, lo que indica una gran sensibilidad de la prueba para rechazar la hipótesis de nulidad de ausencia de efectos de la edad y para presentar las diferencias de edad como un factor de las diferencias observadas en la memoria de trabajo (tabla 2).

Las pruebas *post hoc* mostraron que la mayor diferencia en la memoria de trabajo (0.284) se presentó entre los jóvenes y los adultos a favor de los jóvenes, con una $p \leq 0,002$ y un intervalo de confianza del 95% entre 0,127 y 0,442. Enseguida se presentó una diferencia intermedia entre los jóvenes y los viejos de 0,171 con una $p \leq 0,034$ y un IC entre 0,14 y 0,329,

Tabla 1. ANOVA de medidas repetidas de los efectos de la secuencia de los ensayos sobre la memoria de trabajo (N=1.089)

		Origen	SC	gl	MC	F	p	η^2	Potencia
Ensayos	Huynh-Feldt	9,40	34,26	0,275	5,39	0,000	0,403	1,0	
Ensayos por edad	Huynh-Feldt	6,85	68,52	0,100	1,96	0,000	0,329	1,0	
Error (ensayos)	Huynh-Feldt	13,95	274,10	0,051					

Tabla 2. ANOVA de los efectos de la edad sobre la memoria de trabajo (N=1.089)

Origen	SC	gl	MC	F	P	η^2	Potencia
Edad	13,795	2	6,898	13,385	0,003	0,770	0,972
Error	4,123	8	0,515				

también a favor de los jóvenes. Finalmente, la menor diferencia se presentó entre los adultos y los viejos = -0,113, a favor de los viejos, con una $p \leq 0,127$ y un IC entre -0,259 y 0,032. Como se observa, la edad produjo diferencias estadísticamente significativas en la memoria de trabajo entre jóvenes y adultos, y entre jóvenes y viejos, pero no entre adultos y viejos (tabla 3).

Se observaron efectos de interacción entre la secuencia de ensayos y

la edad, con una $F = 1,96$, con 68,52 grados de libertad, una $p = 0,000$, un tamaño del efecto = 0.329 y una potencia estadística = 1.0. (tabla 1, figura 7).

Aprendizaje

La secuencia de ensayos generó una diferencia estadísticamente significativa sobre el aprendizaje: F de 2,645, 11,450 grados de libertad y una $p \leq 0,005$. Permite rechazar H_0 de no

Tabla 3. Pruebas *post hoc* de las diferencias de medias entre los grupos de edad en relación con la memoria de trabajo (N=1.089)

(I) Edad	(J) Edad	Diferencia de medias (I-J)	ET	p	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	L. superior
Jóvenes	Adultas	0,284*	0,055	0,002	0,127	0,442
	Viejas	0,171*	0,055	0,034	0,014	0,329
Adultas	Viejas	-0,113	0,051	0,127	-0,259	0,032

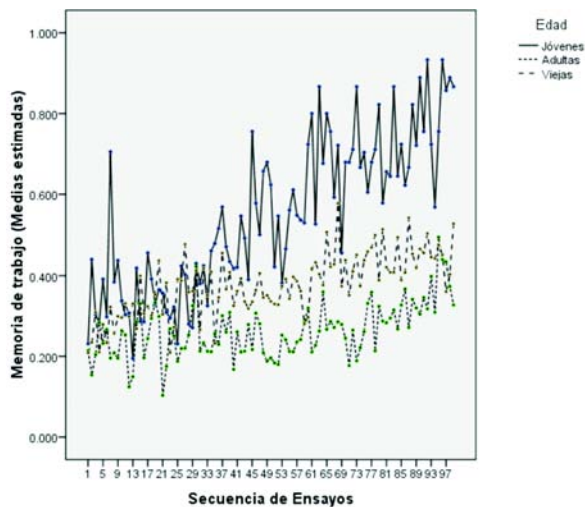


Figura 7. Cada punto representa la media estimada de cada grupo de edad, en cada ensayo, a lo largo de 10 sesiones de 10 ensayos cada una. El criterio de logro de la memoria de trabajo fue de 0,8 en por lo menos dos ensayos seguidos dentro de una misma sesión.

influencia de los ensayos sobre el aprendizaje. El tamaño del efecto fue 0,248 y la potencia de la prueba fue 0,964. No se observó interacción entre la secuencia de los ensayos y la edad (tabla 4).

La edad también produjo diferencia significativa sobre el aprendizaje: $F = 8,648$, 2 grados de libertad, $p \leq 0,010$, un tamaño del efecto = 0,648 y una potencia = 0,870 (tabla 5).

Las pruebas *post hoc* mostraron diferencia significativa entre las jóvenes y las adultas, principalmente. Con una diferencia de medias de 10,30 a favor de las jóvenes, con $p \leq 0,010$; y entre las jóvenes y las viejas: con una diferencia de medias de 7,19 a favor tam-

bién de las jóvenes, con $p \leq 0,042$. Obsérvese que, a diferencia de los efectos de la edad sobre la memoria de trabajo, no hubo diferencia significativa entre las jóvenes y las viejas en el aprendizaje (tabla 6).

Tampoco se presentó interacción significativa entre los ensayos y la edad en relación con el aprendizaje (tabla 4).

Este conjunto de resultados se ilustra en la figura 8.

Discusión

La literatura revisada sugiere que con el transcurso de los años ocurren modificaciones estructurales y fisio-

Tabla 4. ANOVA de medidas repetidas de los efectos de los ensayos sobre el aprendizaje de la secuencia (N=1.089)

Origen		SC	gl	MC	F	p	η^2	Potencia
Ensayos	Huynh-Feldt	13311,770	11,450	1162,630	2,645	0,005	0,248	0,964
Ensayos por edad	Huynh-Feldt	10.361,682	22,899	452,487	1,030	0,439	0,205	0,740
Error (ensayos)	Huynh-Feldt	40.257,064	91,598	439,499				

Tabla 5. ANOVA de los efectos de la edad sobre el aprendizaje (N=1.089)

Origen	SC	gl	MC	F	p	η^2	Potencia
Edad	19.956,917	2	9.978,458	8,648	0,010	0,684	0,870
Error	9.230,519	8	1.153,815				

Tabla 6. Pruebas *post hoc* de las diferencias de medias entre los grupos de edad en relación con el aprendizaje (N=1,089)

(I) Edad	(J) Edad	Diferencia de medias (I-J)	ET	p	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Jóvenes	Adultas	10.30*	2,607	0,010	2,85	17,75
	Viejas	3,11	2,607	0,489	-4,34	10,56
Viejas	Adultas	7.19*	2,414	0,042	0,29	14,09

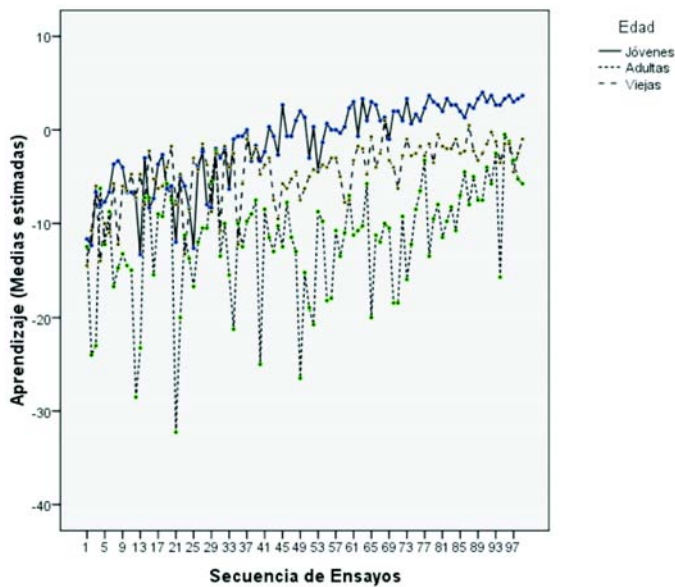


Figura 8. Ilustra las diferencias en el desarrollo del aprendizaje entre ratas jóvenes, adultas y viejas.

lógicas cerebrales y decrementos cognitivos asociados. Entre éstos, los investigadores han dado suficiente importancia al estudio de los diversos elementos de la memoria de trabajo, por considerarla un conjunto complejo de subprocesos fundamentales de muchos procesos psicológicos.

Esta investigación no estudió ninguna de las modificaciones anatómicas asociadas a la memoria de trabajo a lo largo del transcurso de la vida. Se centró en una manifestación conductual de su desarrollo: la adquisición y mantenimiento de una secuencia conductual requerida para la obtención de la comida en la rata

Wistar. Esta es una conducta indispensable para la supervivencia en cualquier etapa de la vida. Los resultados mostraron con claridad y con significancia estadística que el desarrollo de la memoria de trabajo no ocurre con la misma velocidad ni alcanza los mismos niveles, dentro de un tiempo específico, ni durante la adultez ni durante la vejez, como en la juventud, lo que apoya los resultados ya hallados sobre el descenso de algunas funciones cognitivas con el paso de los años.

Sin embargo, no se encontró un descenso progresivo; algunos sujetos viejos desarrollaron su memoria de trabajo en menor tiempo y con mayor nivel que los adultos, lo que parece apoyar parcialmente los resultados encontrados por Raz, *et al.*[35] en relación con el no deterioro anatómico-fisiológico de regiones cerebrales asociadas con algunas funciones cognitivas, en humanos mayores de 60 años.

Estos resultados, también, pueden apoyar la teoría de la optimización selectiva con compensación, propuesta para describir e interpretar el “envejecimiento exitoso”, que propone que un afrontamiento proactivo puede generar una disponibilidad prolongada de recursos de optimización y de procesos de compensación durante el envejecimiento[79].

Además de los resultados observados por Raz, *et al.* y a la teoría de la optimización selectiva con compensación, la teoría del andamiaje (*scaffolding*) aporta, también, elementos de interpretación de los resultados de esta investigación. El andamiaje es un proceso que caracteriza la dinámica del desarrollo del sistema nervioso a lo largo de toda la vida de un organismo, como respuesta a los retos nuevos a él impuestos por las exigencias del medio, y que da lugar a la adquisición y al mantenimiento del aprendizaje.

Esta dinámica requiere, inicialmente, de la formación de nuevos circuitos neurales que progresivamente dan lugar a la formación de nuevas estructuras que se asocian con la ejecución y el mantenimiento de las acciones requeridas para las nuevas tareas[80, 34]. La búsqueda de comida, la selección de los comederos y la urgencia de comer, que caracterizaron las acciones con las que se observó y evaluó el desarrollo de la memoria espacial de trabajo, requieren un andamiaje neural cuya formación se inicia desde los primeros días de vida, se desarrolla a lo largo de la misma y necesita adaptarse a las exigencias del procedimiento experimental. Se puede pensar que este proceso se mantuvo, y desarrolló la memoria requerida para seleccionar los comederos apropiados durante el nuevo aprendizaje

en algunos sujetos viejos, que lograron mayor nivel de desarrollo de la memoria y gastaron menos tiempo que los adultos.

En este estudio se realizaron 129 ensayos con los sujetos viejos y 179 con los adultos, aunque por razones de limitaciones del software estadístico (SPSS, versión 17) los resultados se obtuvieron con 99 ensayos por sujeto. Como se observa en la presentación de los resultados, ninguno de los adultos alcanzó los criterios preestablecidos ni de memoria ni de aprendizaje en los primeros 99 ensayos. Sin embargo, alrededor de los 130 ensayos comenzaron a acercarse a los criterios preestablecidos. Esto permite pensar en una mejor interpretación mediante la teoría del andamiaje.

Otra limitación para la interpretación fue el tipo de análisis transversal para comparar los tres grupos de sujetos. Si bien la observación del desarrollo de la memoria se realizó mediante un procedimiento longitudinal, la comparación entre las tres edades se hizo transversalmente. Es necesario realizar estudios totalmente longitudinales.

Con todo, la utilización de un modelo animal, que permitió el control de la salud de los sujetos, de manera diferente al que se puede lograr en estudios con humanos, permite también hacer inferencias un poco más apro-

piadas sobre el desarrollo de la memoria durante el envejecimiento saludable o exitoso. El desempeño cognitivo funcional de los sujetos de edad avanzada se mantiene y aun continúa su desarrollo hasta llegar a superar al de los adultos, por lo menos, en algunos de ellos. Es necesario reconocer la complejidad del proceso estudiado, la particularidad del envejecimiento y la variabilidad, que se incrementan con la edad.

Los investigadores concluyen que los resultados de esta investigación amplían el conocimiento relacionado con las funciones cognitivas durante la edad avanzada y permiten replantear que el deterioro cognitivo esté asociado al envejecimiento.

Agradecimientos

A Alejandra Restrepo, estudiante de Psicología, y a Javier Montenegro, estudiante de Biología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Bibliografía

1. Burns RB. Age and mental ability: retesting with thirty-three years' interval. *Br J Educ Psychol.* 1966;36:16.
2. Kramer NA, Jarvik L. Assessment of intellectual changes in the elderly. En: Raskin A, Jarvik L, editors. *Psychiatric symptoms and cognitive loss in the elderly.* Washington, D.C.: Hemisphere. 1979;221-70.

3. Benton AL, Eslinger PJ, y Damasio AR. Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *J Clin Neuropsychol*. 1981;3:33-42.
4. Craik, FIM. Age differences in human memory. In: Birren JE, Schaie KW, editors. *Handbook of the psychology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1977;384-420.
5. Lezak, MD. *Neuropsychological assessment*. Second edition. New York: Oxford University Press; 2004;414-78.
6. Bimonte HA, Nelson ME, Granholm ACE. Age-related deficits as working memory load increases: relationships with growth factors. *Neurobiol Aging*. 2003;24:37-48.
8. Winocur G, Hasher L. Age and time-of-day effects on learning and memory in a non-matching-to simple test. *Neurobiol Aging*. 2004;25:1107-15.
9. Buckley TM, Schatzberg AF. Aging and the role of HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:344-53.
10. Nishizuka M, Katoh-Semba R, Eto K, Arai Y, Hzuka R, Kato K. Age and sex-related differences in the nerve growth factor distribution in the rat brain. *Brain Res Bull*. 1991;27:685-8.
11. Savage LM, Pitkin SR, Knitowski KM. Rats exposed to acute pyrithiamine-induced thiamine deficiency are more sensitive to the amnesic effects of scopolamine and MK-801: examination of working memory, response selection, and reinforcement contingencies. *Behav Brain Res*. 1999;104:13-26.
12. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*, fourth edition. New York: Oxford University Press; 2004.
13. Christensen H, Mackinnon A, Korten AE, Jorm AF, Henderson AS, Jacomb P, Rodgers B. An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: Individual differences in change scores as a function of age. *Psychol Aging*. 1999;14:365-79.
14. van der Staay FJ. Assessment of age-associated cognitive deficits in rats: a tricky business. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:753-9.
15. Castner SA, Goldman-Rakic PS, Williams GV. Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2004;174:111-25.
16. Marshuetz C. Order information in working memory: an integrative review of evidence from brain and behavior. *Psychol Bull*. 2005;13:323-9.
17. Isawa C. A new temporary maintenance system, working cognition: A construct to incorporate working memory in unified theories of cognition. *Am J Psychol*. 2001;114:115-27.
18. Santi A, Weise L. The effects of scopolamine on memory for time in rats and pigeons. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995;51:271-7.
19. Naciones Unidas. *Segunda Asamblea Mundial sobre envejecimiento*. Madrid: ONU: 2002.
20. Fu AL, Huang SJ, Sun MJ. Complementary remedy of age-related learning and memory deficits via exogenous choline acetyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336:268-73.
21. Liu P, Smith PF, Appleton I, Darlington CL. Age-related changes in nitric oxide synthasa and arginasa in the rat prefrontal cortex. *Neurobiol Aging*. 2004;25:547-52.
22. Lupien SJ, Schwartz, G, Fiocco A, Wan N, Pruessner JC, Meaney MJ, Nair V. The Douglas Hospital longitudinal

- study of normal and pathological aging: summary and findings. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30:328-34.
23. Bellis TJ, Nicol T, Kraus N. Aging affects hemispheric asymmetry in the neural representation of speech sounds. *J Neurosci.* 2000;20:791-7.
 24. Grady C, MacIntosh AR, Craik FLM. Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychology.* 2004;43:1466-81.
 25. Stebbins GT, Carrillo MC, Dorman J, Dirksen C, Desoid J, Turner DA, Bennett DA, Wilson RS, Glover G, Gabrieli DEC. Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychol Aging,* 2002;17:44-55.
 26. Cabeza R, Grady CL, Nyberg, L, MacIntosh AR, Tulving E, Kapur S, Jennings JM, Houle S, Craik FIM Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *J Neurosci.* 1997;17:391-400.
 27. Nielson KA, Langenecker SA, Garavan HP. Differences in the functional anatomy in the inhibitory control across the adult lifespan. *Psychol Aging.* 2002;17:56-71.
 28. Peters A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: A review. *J Neurocytol.* 2000;31:585-93.
 29. Barzokis G. Age related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004;25:5-18.
 30. Bartzokis G, Beckson M, Nuechterlein, Nuechterlein KH, Edwards N, Mintz J. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:461-5.
 31. Terry RD, Katzman R. Life span and synopsis: Will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging.* 2001; 22:347-8.
 32. Peters A, Moss MB, Sethares C. The effects of aging on layer of primary visual cortex in the rhesus monkey. *Cereb Cortex.* 2001;11:93-103.
 33. Greenwood PM. Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypotheses. *Neuropsychology.* 2007;21:657-73.
 34. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology.* 2009;60:173-96.
 35. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences, and modifiers. *Cereb Cortex.* 2005;15:1676-89.
 36. Vaidya JG, Paradiso S, Boles-Ponto LL, McCormick LM, Robinson RG. Aging, gray matter, and blood flow in the anterior cingulate cortex. *NeuroImage.* 2007;37:1346-53.
 37. Baddeley A. Working memory. *Science.* 1992;255:556.
 38. Morgado I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria: fundamentos y avances recientes. *Revista de Neurología.* 2005;40:289-97.
 39. Olton DS. Characteristics of spatial memory. En: Hulse S, Flower HH, Honig WK, editors. *Cognitive processes in animal behavior.* Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum. 1978;341-71.
 40. Baddeley A, Hitch, G. Working memory. En: Bower GH. editor. *The psychology of learning and motivation.* New York: Academic Press; 1974;7-108.

41. Baddeley A, Hitch G. Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*. 1994;8:485-99.
42. Repovs G, Baddeley A. The multicomponent model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*. 2006;139:5-21.
43. Unsworth N, Engle RW. The nature of individual differences in working memory capacity: Active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychol Rev*. 2007;114:104-32.
44. Thompson JA. Is continuous visual monitoring really necessary in visually guided locomotion? *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1983;9:427-43.
45. Crawford JD. The relationships between tests of sustained attention and fluid intelligence. *Pers Individ Diff*. 2000;12:599-611.
46. Carroll JB. *Human cognitive abilities: a survey of factor-analytic studies*. New York: Cambridge University Press; 1993.
47. Hatano G, Osawa K. Digit memory of grand experts in abacus derived mental calculation. *Cognition*. 1983;15:95-110.
48. De Jong PF, Das-Smaal EA. Attention and intelligence. The validity of the star counting test. *J Educ Psychol*. 2004;87:80-92.
49. Granon S, Vidal C, Thinus-Blanc C, Changeux JP, Poucet B. Working memory, response selection and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behav Neurosci*. 1994;108:883-91.
50. Sims NR, Smith CCT, Davison AN, Bowen DM, Flack RHA, Snowden JS, Nearsy D. Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1980;I:333-6.
51. Phillips AG, Ahn S, Floresco SB. Magnitude of dopamine release in medial prefrontal cortex predicts accuracy of memory on a delay response task. *J Neurosci*. 1994;24:547-53.
52. Lamirault L, Simon H. Enhancement of place and object recognition memory in young adult and old rats by RS 67333, a partial agonist of 5-HT₄ receptors. *Neuropharmacology*. 2001;41:844-53.
53. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:1567-71.
54. Wooley CS, McEwen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci*. 1992;12:2549-54.
55. Molteni R, Wu A, Vaynman S, Ying BZ, Gómez-Pinilla F. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*. 2004;123:429-40.
56. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded in basic research. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:228-36.
57. Picciotto MR, Zoli M. Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol*. 2002;53:641-55.
58. Hao J, Rapp P, Leffler AE, Leffler SR, Jansen WG, Lou W, et al. Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged females rhesus monkeys. *J Neurosci*. 2006;26:2571-8.

59. Smith DE, Roberts J, Gage FH, Tuszynski MH. Age-associated neuronal atrophy occurs in the primate brain and is reversible by growth factor gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:10893-8.
60. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res*. 1996;78:57-65.
61. Shintaro F, Kazuyoshi T. *What information is represented by prefrontal neuronal activity?* Int Congr Ser. 2003;1250:93-104.
62. Gazzaley A, Rissman J, D'Esposito M. Functional connectivity during working memory maintenance. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2004;4:580-99.
63. Grady CL, MacIntosh AR, Horwitz B, Rapoport SI. Age-related changes in the neural correlates of degraded and non-degraded face processing. *Cogn Neuropsychol*. 2000;217:165-86.
64. Srimel R, Curtis CE. Persistent neural activity during the maintenance of spatial position in working memory. *NeuroImage*. 2007;39:455-68.
65. Fuster JM, Alexander GE. Neurons activity related to short-term memory. *Science*. 1971;173:652-4.
66. Pessoa L, Ungerleider LG. Neural correlates of change detection and change blindness in a working memory task. *Cereb Cortex*. 2004;14:511-21.
67. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training in working memory. *Nat Neurosci*. 2004;7:75-9.
68. Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:771-84.
69. Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev*. 1992;99:195-231.
70. Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. Two component functions of the hippocampal memory system. *Behav Brain Sci*. 2004;17:449-517.
71. Davidson RJ. Affective style, psychopathology and resilience: brain mechanisms and plasticity. *American Psychologist*. 2004; 55:1196-214.
72. Liu P, Bilkey DK. The effect of excitotoxic lesions centered in the hippocampus or perirhinal cortex in object recognition and spatial memory tasks. *Behav Neurosci*. 2001;115:94-111.
73. Ruchkin DS, Grafman J, Cameron K, Berndt RS. Working memory retention system: a state of activated long-term memory. *Behavioral and Brain Sciences*. 2003;26:709-77.
74. Byatt G, Dalrymple-Alford JC. Both anteromedial and anteroventral thalamic lesions impair radial-maze learning in rats. *Behav Neurosci*. 2001;110:1335-48.
75. Hayter A, Langdom DW, Ramnani N. Cerebellar contributions to working memory. *NeuroImage*. 2007;36:943-54.
76. FELASA. Recomendaciones de FELASA sobre los estudios y la formación de las personas que trabajan con animales de laboratorios. *Lab Anim*. 1995;29:121-31.
77. Oades RD. Impairments of search behavior in rats after haloperidol treatment, hippocampal or neocortical damage suggest a mesocorticolimbic role in cognition. *Biol Psychol*. 1981;12:77-85.

78. Oades RD. Types of memory or attention, Impairments alter lesions of the hippocampus and limbic ventral tegmentum. *Brain Res Bull.* 1981; 7:221-6.
79. Ouwehand C, De Ridder D, Bensing JM. A review of successful aging models: Proposing proactive coping as an important additional strategy. *Clin Psychol Rev.* 2007;27:873-84.
80. Pettersen SE, van Mier H, Fiez, JA. The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:853-50.