



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

MÁSTER UNIVERSITARIO EN PSICOLOGÍA GENERAL SANITARIA

Curso 2022-2023

Trabajo Fin de Máster

**Diferencias en la Respuesta Hemodinámica Prefrontal en
el envejecimiento normal y el envejecimiento activo:
un estudio fNIRS**

Autora: Clara Iñesta Carrizosa

Tutores: Javier Oltra Cucarella y Joaquín Ibáñez Ballesteros

Código de la Oficina de Investigación Responsable: TFM.MPG.JOCYJBI.CIC.221123

Convocatoria: Septiembre 2023

RESUMEN

Introducción: El progresivo envejecimiento de la población y la ausencia de tratamientos eficaces para la demencia aumentan la necesidad de detección temprana de alteraciones cognitivas y biomarcadores de disfunción cerebral. Considerando la evidencia sobre el efecto protector de un envejecimiento activo en el cerebro y el rendimiento cognitivo, el objetivo de este estudio es analizar diferencias en la respuesta hemodinámica prefrontal en un grupo de personas mayores cognitivamente activas (GA) y un grupo de personas mayores de la comunidad (GC), mediante la técnica espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS).

Método: El GA (n=16) y el GC (n=16) fueron evaluados con una batería de tests neuropsicológicos y una escala de actividades cognitivamente estimulantes, y se realizó un registro de su actividad cerebral con un dispositivo NIRS. Se emplea una tarea mental cíclica para inducir oscilaciones y analizar cambios en la actividad hemodinámica cerebral y extra-cerebral.

Resultados: No se hallaron diferencias en el rendimiento cognitivo. Se encontraron diferencias significativas en la realización de actividades cognitivamente estimulantes, así como en el poder espectral de la señal cerebral y la señal superficial, con mayor amplitud en el GC. Esta diferencia sugiere una posible respuesta de hiperactivación compensatoria en las personas del GC.

Conclusiones: Este estudio confirma el efecto protector de un envejecimiento activo en el cerebro y la salud cerebrovascular, así como la eficacia de la técnica fNIRS para desarrollar biomarcadores tempranos de anomalías en la respuesta hemodinámica de adultos mayores, con el objetivo de prevenir patologías como la demencia.

Palabras clave

Envejecimiento normal, envejecimiento activo, evaluación neuropsicológica biomarcadores, actividad hemodinámica, fNIRS, compensación cerebral.

ABSTRACT

Introduction: The progressive aging of the population and the absence of effective treatments for Dementia highlights the need for early identification of cognitive impairment and biomarkers of brain dysfunction. Considering the evidence on the protective effect of active aging on the brain and cognitive performance, the aim of this work is to analyze the differences on the prefrontal hemodynamic response in a group of cognitively active older adults (GA) and a group of older adults from the community (GC), using the near infrared spectroscopy technique (fNIRS).

Method: The GA (n=16) and the CG (n=16) were assessed with a battery of neuropsychological tests and a scale of cognitively stimulating activities, and their brain activity was recorded with a NIRS device. A cyclic mental task is used to induce oscillations and analyze changes in cerebral and extracerebral hemodynamic activity.

Results: No differences in cognitive performance between the groups were found. Significant differences were found in the performance of cognitively stimulating activities and in the spectral power of the brain signal and the surface signal, with greater amplitude in the CG. This difference suggests a possible compensatory overactivation response in the CG subjects.

Conclusions: The study confirms the protective effect of active aging on the brain and cerebrovascular health, as well as the efficacy of the fNIRS technique to develop early biomarkers of abnormalities in the hemodynamic response of older adults with the aim of preventing pathologies such as dementia.

Keywords

Normal aging, active aging, neuropsychological assessment, biomarkers, hemodynamic activity, fNIRS, brain compensation.

Introducción

En los últimos años se ha producido un importante envejecimiento de la población a nivel mundial, y las predicciones estiman que el número de personas mayores de 65 años se incrementará en las próximas décadas (United Nations, 2020). La edad avanzada, a su vez, es el principal factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia (Hou et al., 2019). Actualmente, el número de personas con demencia en el mundo se estima en 50 millones, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) la causa más común de demencia (Cao et al., 2020). Investigaciones previas han encontrado que las personas con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia (Oltra-Cucarella, Ferrer-Cascales, Alegret, et al., 2018). En la actualidad no existen tratamientos farmacológicos efectivos (Buckley & Salpeter, 2015) ni tratamientos cognitivos con claros beneficios para la demencia (Oltra-Cucarella et al., 2016; Oltra-Cucarella, Ferrer-Cascales, Clare, et al., 2018), por lo que el aumento de prevalencia de la demencia supone uno de los mayores desafíos asociados al progresivo envejecimiento de la población (Nichols et al., 2019). Así, la prevención y detección precoz de alteraciones cognitivas en el envejecimiento, y el estudio de biomarcadores tempranos, se ha convertido en el foco de la investigación.

Envejecimiento normal y patológico

El envejecimiento conlleva un deterioro estructural y funcional del cerebro que provoca cambios en algunas capacidades cognitivas (Correia et al., 2018). Sin embargo, existe una importante evidencia sobre factores protectores del deterioro cognitivo, que enlentecen los cambios cognitivos normales del envejecimiento, y protegen contra los cambios cognitivos patológicos como el DCL y la EA. Las funciones cardiovascular y cerebrovascular contribuyen a los cambios cerebrales asociados a la edad (De La Torre, 2012), y constituyen una parte significativa de la cascada de eventos fisiológicos que

conducen al deterioro cognitivo y la demencia (Fabiani et al., 2021; Kong et al., 2020). Los hábitos de vida saludables como la actividad física protegen contra factores de riesgo cardiovascular que influyen en el deterioro cerebral y cognitivo (Aghjayan et al., 2021; Talamonti et al., 2022). Así, la actividad física regular resulta beneficiosa tanto para el rendimiento cognitivo como para la función cerebral en el envejecimiento, especialmente en personas con DCL (Talamonti et al., 2022).

Otros factores asociados a menor riesgo de deterioro cognitivo son el aprendizaje durante todo el ciclo vital y la participación en actividades sociales y cognitivamente estimulantes durante el envejecimiento (Small et al., 2012; Vemuri et al., 2014). Estos factores proporcionan protección mediante el aumento de la reserva cognitiva, que compensa los cambios cerebrales normales del envejecimiento, así como los cambios patológicos, retrasando la expresión clínica de deterioro a pesar de la patología cerebral subyacente (Colangeli et al., 2016; Lee et al., 2019; Stern, 2012). Así, la participación frecuente en actividades cognitivas se ha asociado con un deterioro cognitivo más lento (Wilson et al., 2013) y menor riesgo de desarrollar DCL y demencia (Yates et al., 2016).

Envejecimiento activo

El concepto y las políticas sobre el “Envejecimiento Activo” promueven la optimización de la salud física, cognitiva y la funcionalidad de las personas mayores, con el objetivo de mejorar su calidad de vida (WHO, 2002). Los factores determinantes del envejecimiento activo enfatizan los beneficios de un estilo de vida activo y de la educación y el aprendizaje a lo largo de la vida (Formosa, 2019; Narushima et al., 2018). Las universidades para mayores han adquirido mucha importancia en la promoción de recursos para envejecer de forma activa mediante la oferta de programas académicos y la posibilidad de participar en una gran variedad de actividades como deporte, seminarios, voluntariados, talleres y viajes (Fernández-Ballesteros et al., 2012, 2013). Estudios

previos evidencian que las personas que asisten a cursos universitarios buscan sentirse más activas, invertir en su desarrollo personal y obtener nuevos conocimientos y contactos sociales (Cachioni et al., 2014; Montoro Rodríguez et al., 2007). Otros estudios han encontrado que estas personas leen con más frecuencia, hacen más ejercicio físico, asisten a más eventos culturales y participan más frecuentemente en actividades sociales que personas mayores que no asisten a estos cursos (Fernández-Ballesteros et al., 2012; Villar et al., 2010; Villar & Celdrán, 2013). Así, el envejecimiento activo se relaciona con prácticas en la vida cotidiana que contribuyen a una mayor salud cerebrovascular (Barnes, 2015), y a una mayor reserva cognitiva, y que diferencia a estas personas mayores de otras con un estilo de vida menos activo (Fernández-Ballesteros et al., 2012, 2013).

La evidencia sugiere que el estilo de vida activo beneficia al rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Zhang et al., 2020). En trabajos previos con población mayor cognitivamente activa se encontró que el porcentaje de personas con puntuaciones bajas en una batería neuropsicológica difiere cuando se emplean baremos de población general y baremos específicos obtenidos con población mayor cognitivamente activa, mostrando pobre concordancia para identificar puntuaciones bajas (Calderón-Rubio et al., 2021; Iñesta et al., 2021, 2022). Esta discrepancia parece apoyar que el rendimiento cognitivo de personas mayores activas difiere del de personas mayores menos activas.

Técnicas de neuroimagen

La EA se caracteriza por una larga etapa preclínica con disfunción neurovascular (Toth et al., 2017), cambios estructurales y en la conectividad funcional (Márquez & Yassa, 2019). El uso de biomarcadores como herramientas complementarias al diagnóstico clínico permite un diagnóstico temprano y más preciso (Kim et al., 2022), y ayuda a identificar con mayor certeza a personas con elevado riesgo de deterioro cognitivo progresivo (Oltra-Cucarella, Ferrer-Cascales, Clare, et al., 2018).

El desarrollo de técnicas de neuroimagen ha sido particularmente importante para caracterizar los efectos del envejecimiento a nivel cerebral, así como los mecanismos cerebrales implicados en la patogénesis del DCL y la EA. En la práctica clínica las técnicas más utilizadas son las técnicas de neuroimagen estructural (como la tomografía computarizada y la resonancia magnética). Otras técnicas son las técnicas de neuroimagen funcional, cuya base es el acoplamiento neurovascular, referido a cambios en la respuesta vascular debido a la demanda de oxígeno por un incremento en la actividad neuronal. La tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en los cambios metabólicos ocurridos en respuesta a la actividad cerebral (Chételat et al., 2020). La Resonancia magnética funcional (RMf) se basa en las propiedades magnéticas de la hemoglobina para visualizar y medir la actividad neuronal (Wright & Wise, 2018). Estudios con diferentes técnicas de neuroimagen funcional señalan que las personas mayores muestran una sobreactivación en determinadas áreas cerebrales con respecto a los jóvenes realizando la misma tarea. La hipótesis de la compensación (CRUNCH) asume que la hiperactivación refleja un mayor trabajo cerebral, reclutando más áreas para compensar un posible funcionamiento deficiente (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). También se ha observado esta activación por compensación en el DCL y etapas prodrómicas de demencia (Butters et al., 2023).

A pesar de que se dispone de técnicas de neuroimagen funcional útiles para el diagnóstico temprano, su disponibilidad y sus costes son una barrera importante, por lo que su uso no está generalizado a la práctica clínica, y se destina fundamentalmente a investigación (Kim et al., 2022). Además, presentan otros inconvenientes: la PET es una técnica invasiva que requiere la inyección de isótopos radioactivos, y la RMf es una prueba de larga duración en un espacio cerrado y en un ambiente excesivamente ruidoso, requiere un equipamiento muy complejo y precisa de absoluta restricción de movimiento para evitar artefactos en la imagen.

Espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS)

La espectroscopía de infrarrojo cercano (fNIRS) es una técnica de neuroimagen funcional cada vez más utilizada en la investigación en neurociencias. Se trata de una técnica no invasiva, basada en la detección de acoplamiento neurovascular mediante las propiedades de absorción de luz emitida en ciertas longitudes de onda. La profundidad de penetración de la luz se relaciona con la distancia fuente-detector, cuanto mayor es la distancia fuente-detector más profunda será la penetración. Entre aproximadamente 700 nm y 900 nm, la luz penetra fácilmente en la mayoría de los tejidos biológicos, siendo la hemoglobina el cromóforo absorbente dominante (Pinti et al., 2020). En los experimentos con sistema fNIRS de onda continua y una tarea cognitiva, usando dos longitudes de onda simultáneamente, se mide la actividad producida por el consumo neuronal de oxígeno mediante los cambios relativos de concentración de oxi- (HbO) y desoxihemoglobina (HbR) en el tiempo. Esto se denomina respuesta hemodinámica. Estos cambios permiten medir la actividad hemodinámica tanto de corteza cerebral como de tejido extra-cerebral, y dependiendo de la distancia emisor-receptor, puede usarse para inferir actividad cerebral (Molina-Rodríguez et al., 2022).

Esta técnica se ha mostrado adecuada para monitorizar cambios relacionados con la edad en la hemodinámica cerebral, y para examinar posibles vínculos entre estos cambios y un bajo rendimiento cognitivo (Ferreri et al., 2014). Además, supera las principales limitaciones de las técnicas mencionadas anteriormente. Destaca su bajo coste económico y temporal. Presenta excelente resolución temporal, buena especificidad espacial, adecuada relación señal-ruido y buena tolerancia a los artefactos de movimiento. La grabación es silenciosa, no impone restricciones estrictas de movimiento, y su naturaleza portátil y comodidad de uso la hacen accesible para una gran diversidad de pacientes, tanto en el ámbito experimental, como clínico (Pinti et al., 2020).

Teniendo en cuenta la importancia del estudio de biomarcadores para la detección temprana de disfunción cerebral y deterioro cognitivo, así como el factor protector que aporta un estilo de vida activo a nivel cerebrovascular y cognitivo, el objetivo general de este trabajo es analizar diferencias en la respuesta hemodinámica prefrontal evocada por una tarea entre un grupo de personas mayores cognitivamente activas (GA) y un grupo de personas mayores de la comunidad (GC) mediante la técnica fNIRS. Se explora, por un lado, la frecuencia de realización de actividades cognitivamente estimulantes y el rendimiento cognitivo, y por otro, los cambios hemodinámicos específicos tanto de la corteza cerebral como del tejido superficial. Para el estudio de las señales NIRS se emplea un paradigma cognitivo de tarea aritmética cíclica, con el objetivo de inducir actividad oscilatoria relacionada con la tarea. Por tanto, los objetivos específicos son:

1. Analizar diferencias en el rendimiento cognitivo entre el GA y el GC en una batería de pruebas neuropsicológicas.
2. Analizar diferencias en la frecuencia de realización de actividades cognitivamente estimulantes entre el GA y el GC.
3. Analizar las oscilaciones inducidas por la tarea y las diferencias en la densidad de poder espectral (PSD) entre el GA y el GC.

En base a estos objetivos, se establecieron las siguientes hipótesis:

1. Existirán diferencias en el rendimiento cognitivo entre ambos grupos en la batería de pruebas neuropsicológicas.
2. El GA realizará actividades cognitivamente estimulantes con mayor frecuencia que el GC.
3. Existirán diferencias en la magnitud espectral de la señal NIRS en la frecuencia de la tarea entre ambos grupos.

Método

Participantes

La muestra se compuso de un total de 32 personas mayores de 55 años. Los participantes del GA (n=16) fueron reclutados en las Aulas Universitarias de la Experiencia (AUNEX). Se trata del programa docente para mayores de 55 años de la Universidad Miguel Hernández de Elche, creado con el objetivo de facilitar a este colectivo el acceso a la formación universitaria, en el que se imparten materias como psicología, economía o derecho, entre otras, y participan en actividades deportivas, culturales y de ocio, como teatro, programas de radio y viajes (www.sabiex.umh.es). El GC (n=16) se compuso de personas mayores de la población general que no acuden a estos cursos, reclutados mediante difusión verbal de la información y los objetivos de la investigación a través de familiares y conocidos. Todos participaron de manera voluntaria y firmaron el consentimiento informado (Apéndices A y B) antes de ser incluidos en el estudio.

Los criterios de inclusión que se establecieron fueron: a) tener una edad igual o superior a 55 años, b) no tener diagnóstico de patología neurológica con afectación cognitiva, c) Tener una puntuación superior a 23 en el Mini-Mental State Examination y de 0 en la escala Clinical Dementia Rating Scale (CDR) y d) tener independencia en las actividades de la vida diaria. Los criterios de exclusión fueron: a) presencia de alteraciones físicas o cognitivas que impidieran la evaluación neuropsicológica o el uso del dispositivo fNIRS, b) sujetos que no cumplieron correctamente todos los datos o con valores perdidos en alguna de las tareas, y c) participantes que no realizaran el registro con el dispositivo NIRS o cuya señal en el dispositivo no pasara el control de calidad.

Variables e instrumentos

Las variables dependientes del presente trabajo se han medido, por un lado, mediante pruebas neuropsicológicas para evaluar el rendimiento cognitivo y mediante una escala de actividades cognitivamente estimulantes. Por otro lado, mediante la tarea realizada en el experimento con el dispositivo NIRS y la amplitud de las señales objeto de análisis para observar características discriminatorias entre los grupos.

Variables neuropsicológicas

Se empleó un modelo de recogida de datos sociodemográficos (Apéndice C) que incluyó sexo, edad, nivel educativo, estado civil, convivencia y antecedentes médicos. El estado cognitivo general y la funcionalidad se evaluaron mediante las siguientes pruebas:

- Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975): Se trata de un test de screening para evaluar el funcionamiento cognitivo general. Evalúan orientación espacial y temporal, memoria inmediata, atención y cálculo, memoria diferida, lenguaje, y praxis, con un máximo de 30 puntos.

- Clinical Dementia Rating (CDR) scale (Hughes et al., 1982): Evalúa quejas cognitivas subjetivas en diferentes áreas: memoria, orientación, razonamiento y solución de problemas, actividades domésticas y fuera de casa, aficiones, y cuidado personal. El rango de puntuaciones es de 0-3, indicando la más alta mayor deterioro.

- Escala de Lawton y Brody para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (Lawton & Brody, 1969), que evalúa la independencia funcional mediante 8 ítems: usar el teléfono, ir de compras, preparación de la comida, cuidar la casa, lavar de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad sobre la medicación, y capacidad de utilizar el dinero. El rango de puntuaciones es de 0-8, con puntuaciones más altas indicando mayor nivel de independencia.

Para evaluar el rendimiento en los diferentes dominios cognitivos se empleó una batería de pruebas neuropsicológicas:

Atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo

- Dígitos (directos e inversos) de la batería WAIS-III (Wechsler, 1999).
- Letras y Números de la batería WAIS-III (Wechsler, 1999).
- Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958).
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1973).

Memoria verbal y visual

- Free and Cued Selective Reminding Test (FCRST) (Buschke, 1973).
- Figura Compleja de Rey (Osterrieth, 1944).

Habilidades visuoconstructivas

- Figura Compleja de Rey (Osterrieth, 1944).

Habilidades visuoespaciales

- El Test del Juicio de Orientación de Líneas (JOL) (A. Benton et al., 1994; A. L. Benton et al., 1978).

Fluencia

- La fluencia fonética (P, M, R) y fluencia semántica (animales) (Peña-Casanova, Quiñones-Ubeda, et al., 2009).

Lenguaje

- Test de Denominación de Boston (TDB) (Kaplan et al., 1983).

Frecuencia de realización de actividades cognitivamente estimulantes:

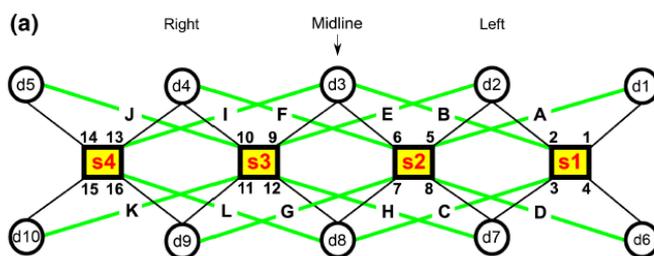
- Escala de Actividades Cognitivamente Estimulantes (EACE) (Morales Ortiz & Fernández, 2020). Mide la frecuencia de realización de 11 actividades cognitivamente estimulantes, como el uso de ordenadores, escuchar música, dedicación a hobbies, a actividades culturales como cine, teatro y exposiciones, y relaciones sociales, entre otras.

Variables de las señales fNIRS

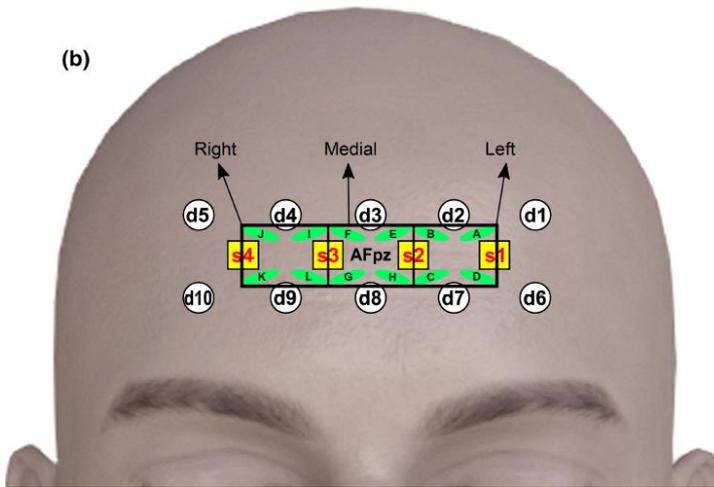
Se empleó un dispositivo multicanal, inalámbrico y multidistancia, de onda continua, modelo “BRAIN SPY” (NewmanBrain, España) formado por 10 fotodetectores (FD) y cuatro diodos emisores de luz (LED), que forman una rejilla rectangular de 80x20mm. Los LEDs emiten luz infrarroja en dos longitudes de onda: 740nm y 850nm. Combinando LEDs y FDs (Figura 1a), se obtienen 16 canales cortos (CC) (distancia LED-FD = 14mm) y 12 largos (CL) (distancia LED-FD = 32mm). El dispositivo se colocó en la frente, centrado en las coordenadas “AFpz” (figura 1b), siguiendo el sistema internacional 10-5 para asegurar su correcta colocación independientemente de la forma de la frente, y cubriendo principalmente el área frontopolar de la corteza prefrontal. El dispositivo corrige el aporte de luz ambiental e incorpora un acelerómetro de 3 ejes para tener en cuenta el movimiento de la cabeza. Transfiere datos a través de Bluetooth en frecuencia de muestreo de 10 Hz.

Figura 1

Disposición de LEDs y FD, CCs y CLs y Posicionamiento en Área Frontopolar



(b)



Nota. **(a)** Los rectángulos amarillos (s1-s4) representan los LEDs y los círculos blancos (d1- d10) los FDs. Las líneas negras con números representan los 16 CC y las líneas verdes con letras, los 12 CL; **(b)** Las elipses verdes indican la zona registrada por los CLs. Los recuadros negros representan los canales largos promediados dentro los tres ROIs seleccionados (derecho, central e izquierdo).

Las variables dependientes empleadas para su análisis en ambos grupos fueron:

- Número de iteraciones: Número de restas realizadas en cada ensayo de la tarea.
- Precisión: total de operaciones con un resultado correcto.
- Densidad de poder espectral (Power Spectral Density, PSD): Magnitud espectral o amplitud de las ondas en la frecuencia de la tarea en la HbO y la HbR.

Diseño y procedimiento

El presente estudio se enmarcó dentro del Proyecto NEUROPREVENT y del Proyecto “Evaluación de la eficacia del dispositivo BrainSpy para la discriminación de signos tempranos de disfunción cerebral degenerativa a través de registros de actividad cortical con la técnica protegida a través del modelo de utilidad FNIR” (ambos aprobados por el Comité de Ética de la UMH con los códigos DPS.JOC.01.21 [Apéndice D] y DF.JIB.03.20-01.20 [Apéndice E] respectivamente).

El estudio fue autorizado por la Oficina de Investigación Responsable con código TFM.MPG.JOCYJBI.CIC.221123 (Apéndice F), respetando todas las normas y códigos éticos de conducta aplicable a la investigación con seres humanos y al Código de Buenas Prácticas Científicas de dicha universidad.

Tras establecer los criterios de inclusión, se realizó un muestreo no probabilístico incidental entre los alumnos de las AUNEX para el GA, y entre familiares y conocidos que no fueran alumnos de estos cursos para el GC. Las evaluaciones y registros con el fNIRS se realizaron en el Departamento de Fisiología del Campus de San Juan (UMH) y en las instalaciones habilitadas en el Campus de Elche. Tras la firma del consentimiento se realizó una entrevista para recoger datos sociodemográficos, se administraron las pruebas para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión y se realizó la evaluación neuropsicológica. Los tests se administraron en un orden predeterminado para evitar la interferencia entre pruebas, con una duración total de aproximadamente 2 horas y media. Posteriormente se procedía al registro con el dispositivo NIRS, con una duración de aproximadamente 30 minutos.

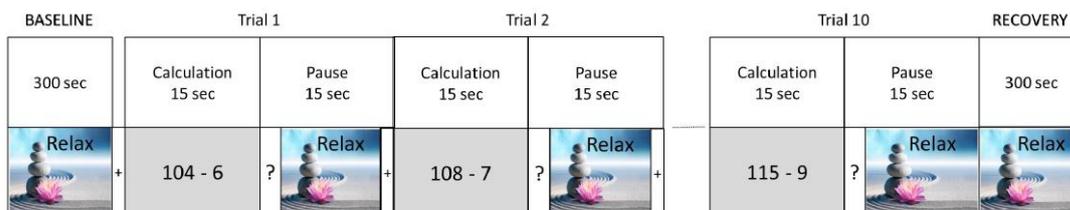
Protocolo experimental

Para el registro con el dispositivo fNIRS, los participantes permanecieron sentados mirando a un monitor de 21 pulgadas colocado a 80 cm de distancia. Antes de iniciar el experimento, se explicó a los participantes la tarea aritmética que debían realizar durante el experimento y se realizaron ensayos. El experimento se inició registrando la línea base durante 3 minutos. Posteriormente se avisaba al participante de que daba comienzo la tarea y empezaba el registro durante la realización de la misma. Como se ilustra en la Figura 2, el experimento se organizó en tres sesiones de registros ininterrumpidos: (i) 300 s de línea base en reposo, (ii) 300 s de tarea y (iii) 300 s en un estado relajado de recuperación.

La tarea consistió en un patrón cíclico de esfuerzo mental, alternando fases de cálculo mental con fases de pausa de la misma duración, es decir, repeticiones rítmicas, periódicas y regulares de activación-reposo. En la tarea se realizan 10 ensayos, que comienzan con 15-s de cálculo, seguido de 15-s de relajación (15+15=30-s, que corresponde a una frecuencia de $1/30 = 0.033$ Hz o 33mHz). El cálculo mental consiste en restar iterativamente un número (entre 5 y 9) a un número de tres dígitos (entre 100 y 199) lo más rápido posible. La pausa comienza con la pregunta "¿Resultado?" en la pantalla durante 5 s, en la que los participantes deben informar del resultado final del cálculo mental verbalmente. Se enfatizó en la importancia del esfuerzo mental y no del número o la exactitud de las operaciones realizadas. El objetivo de este tipo de tarea era inducir cambios hemodinámicos periódicos, en forma de ciclos de algún tipo de respuestas seguido de un retorno a los niveles basales.

Figura 2

Representación del procedimiento experimental



Tipo de Diseño

El estudio neuropsicológico tiene un diseño observacional analítico de corte transversal. El estudio de las señales fNIRS tiene un diseño cuasiexperimental. Se inducen las oscilaciones para el análisis del PSD mediante una tarea aritmética cíclica, pero no existe asignación aleatoria a los grupos, y todos los participantes realizan la misma tarea.

Análisis de datos

Evaluación neuropsicológica

Para interpretar el rendimiento en las distintas pruebas neuropsicológicas se emplearon los baremos del grupo NEURONORMA (Peña-Casanova, Blesa, et al., 2009), corregidos por edad, sexo y nivel educativo. Se interpretó como puntuación baja las puntuaciones escalares (PE) iguales o menores a 6, lo que corresponde a una puntuación z igual o menor a -1.28 (Peña-Casanova, Blesa, et al., 2009).

Se realizó un análisis descriptivo (media y desviación típica) de la edad, el nivel educativo, puntuaciones en MMSE y en la EACE. Debido al pequeño tamaño muestral, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para analizar las diferencias entre grupos en edad, años de escolaridad, puntuación en MMSE y en la EACE. También se aplicó esta prueba para analizar las diferencias entre grupos en todos los tests neuropsicológicos, y en las variables “precisión” y “número de iteraciones” de la tarea aritmética realizada durante el registro. Los datos fueron procesados mediante IBM SPSS Statistics, v.26.

Paradigma y medición de señales con fNIRS

Pre-procesamiento de datos

Los datos ópticos crudos registrados por cada canal (CCs y CLs) se convirtieron a densidad óptica (OD) utilizando el “Homer2 NIRS” (Huppert et al., 2009). A las señales OD se les aplicó un filtro pasa-bajos (“low-pass filter, cut-off 2,5Hz”) tipo Butterworth (fase cero, 5^o-orden) (MATLAB Signal Processing Toolbox). No se aplicó filtrado pasa-altos. Así se eliminaron sólo ruidos de alta frecuencia y se preservó la función cardiaca, respiratoria, presión arterial y componentes vasomotores. Posteriormente los datos de OD filtrados se convirtieron en cambios relativos de concentración de HbO y HbR mediante la ecuación de Lambert-Beer modificada (Kocsis et al., 2006).

Para cada cromóforo se obtuvieron 16 CCs y 12 CLs, a los que nos referimos como “señal superficial” (SS) y "señal neural (profunda)" (SN), respectivamente, para indicar cuánto penetró la luz durante el registro. Este trabajo se centró en la HbO y la HbR, y se utilizó tanto la SS como la SN.

Estimación de la señal neural

Los canales multidistancia (distancia LEF-FD) son un gold-standard para abordar eficazmente el problema de contaminación extracerebral (Pfeifer et al., 2018), asumiendo que los CCs son sensibles sólo a los cambios hemodinámicos superficiales, mientras que los CLs son sensibles a cambios superficiales y cerebrales (Brigadoi & Cooper, 2015). Así, se utilizó la señal registrada por un CC como señal de referencias (SR) para eliminar la contaminación superficial de la señal neural (SN) obtenida por un CL. Al usar canales multidistancia puede aplicarse una regresión, asumiendo que el ruido fisiológico tiene tiempos de curso comparables en la SR como en la SN, mientras que la actividad hemodinámica inducida por la tarea es independiente, no correlacionada (Saager et al., 2011). Para mejorar el rendimiento de la regresión se elige una SR lo más cercana posible de la SN que se quiere descontaminar de cambios hemodinámicos superficiales (Gagnon et al., 2014). El dispositivo NIRS empleado permite a cada SN tener tres señales superficiales que cumplen los requisitos de proximidad al CL: uno cercano al LED, otro al FD y uno cerca del centro. Adoptando este enfoque de dos CC, se utiliza la combinación de dos SS para estimar el componente superficial que debe suprimirse de la SN correspondiente. Por ejemplo, para la SN del CL “A” se usó como SR la combinación de las señales de los CCs 1 y 5 (Figura 2). Así, se calculó una señal limpia (SL) para cada CL que representa a la señal neural con la siguiente fórmula:

$$SL = SN - (\beta_0 + \beta_1 SR)$$

Donde SN es la señal neural, β_0 y β_1 son los coeficientes de regresión, y SR la señal de referencia (superficial). Para obtener β_0 y β_1 , se resolvió la regresión lineal aplicando la función MATLAB "robustfit", que utiliza un algoritmo de mínimos cuadrados reponderados iterativamente. Con este proceso se obtuvieron, para cada sujeto, 12SNs que reflejan cambios de HbO y HbR en la corteza cerebral.

Región de Interés (ROI)

Puesto que la posición de los canales no es consistente entre sujetos debido a la variabilidad en la forma y tamaño de la frente (Tak et al., 2016), con el objetivo de mejorar la relación señal-ruido, la fiabilidad de la señal, y evitar interpretar canales aislados, se promediaron para cada participante las señales pertenecientes a los 3 ROIs de interés (izquierdo, central y derecho), obteniendo 3 señales promediadas (SS, SN y SL).

Identificación de frecuencias inducidas por la tarea

Se evaluó la presencia de oscilaciones inducidas por la tarea estimando el PSD de los datos NIRS durante la tarea y la línea de base (LB). Los PSD se calcularon utilizando el periodograma promediado de Welch (Welch, 1967). Para permitir las comparaciones, los PSD se normalizaron a valores porcentuales relativos calculando la relación de potencia de cada frecuencia y la potencia de todo el espectro (Aarabi & Huppert, 2016). El análisis se enfocó en el rango de frecuencia de 0.005 a 0.08 Hz, puesto que las oscilaciones inducidas por la tarea esperadas están dentro de ese rango. Se comparó el PSD durante la tarea y la LB, que es significativamente mayor para la tarea ($p < .01$). Los PSD se promediaron entre los participantes para obtener el PSD medio normalizado de HbO y HbR para cada tipo de señal y ROI. Para comparar diferencias en el PSD entre GA y GC, debido al bajo tamaño muestral, se empleó el test de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Resultados

De una muestra potencial de 44 personas, 12 fueron excluidas por alteraciones físicas y cognitivas que impidieron la evaluación neuropsicológica o el uso del dispositivo fNIRS (n=2), por no realizar el registro con el dispositivo NIRS (n=2) y por la necesidad de equiparar el número de hombres y mujeres en ambos grupos para los análisis con el dispositivo NIRS (n=8), habiendo un mayor número de mujeres que de hombres en ambos grupos y un mayor número de mujeres activas que de la comunidad. La muestra final se compuso de 32 personas, 16 sujetos de cada grupo, con 8 hombres y 8 mujeres en cada grupo.

Evaluación neuropsicológica

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($U = 89$, $z = -1.47$, $p = .141$) teniendo el GA una edad media de 70.68 (DE = 6,80) y el GC una edad media de 66.62 (DE = 6.32), ni en el nivel educativo ($U = 89$, $z = -1.50$, $p = .132$) teniendo el GA una media de 13.37 años de escolaridad (DE = 4,.5) y el GC una media de 11.12 (DE = 3.5). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el MMSE ($U = 102$, $z = -1.03$, $p = .304$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la EACE ($U = 60.50$, $z = -2.36$, $p = .018$) teniendo el GA una media de frecuencia de realización de actividades cognitivamente estimulantes de 41.81 (DE = 6.4) y el GC una media de 36.5 (DE = 4.3). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas neuropsicológicas empleadas (Anexo 1). Se asumió como estadísticamente significativo los valores de $p < .05$. El tamaño del efecto se calculó mediante el estadístico 'r' para pruebas no paramétricas, interpretado como pequeño, mediano y grande con valores de 0.1, 0.3 y 0.5 respectivamente (Fritz et al., 2012).

Señales fNIRS y tarea aritmética

Señal Neural

Ambos grupos en todos los ROIs presentaron un pico de PSD centrado en 33 mHz que no está presente durante el registro en LB, lo que indica que la tarea aritmética ha inducido oscilaciones a esa frecuencia específica.

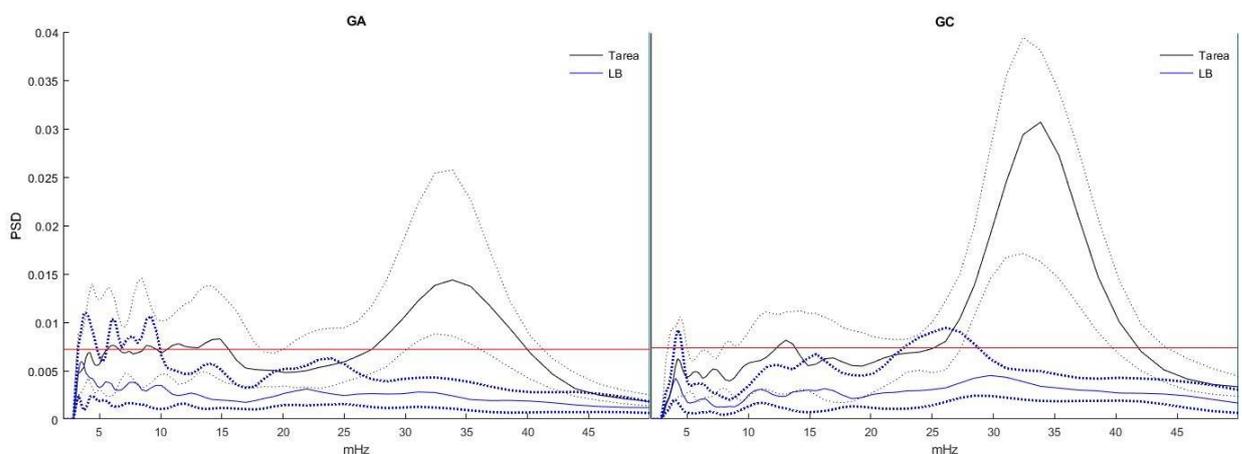
HbO

Se encontraron diferencias significativas en el PSD en la frecuencia de la tarea entre GA y GC. Concretamente, estas diferencias aparecieron en el ROI derecho ($p = .007$). El GC mostró valores de PSD superiores al GA (Figura 3). Esta diferencia también se puede observar en la figura 4, en la que se muestran la amplitud de las oscilaciones de HbO entre GA y GC en el dominio tiempo.

No se encontraron diferencias significativas en el ROI central ($p = .07$) ni en el ROI izquierdo ($p = .065$).

Figura 3

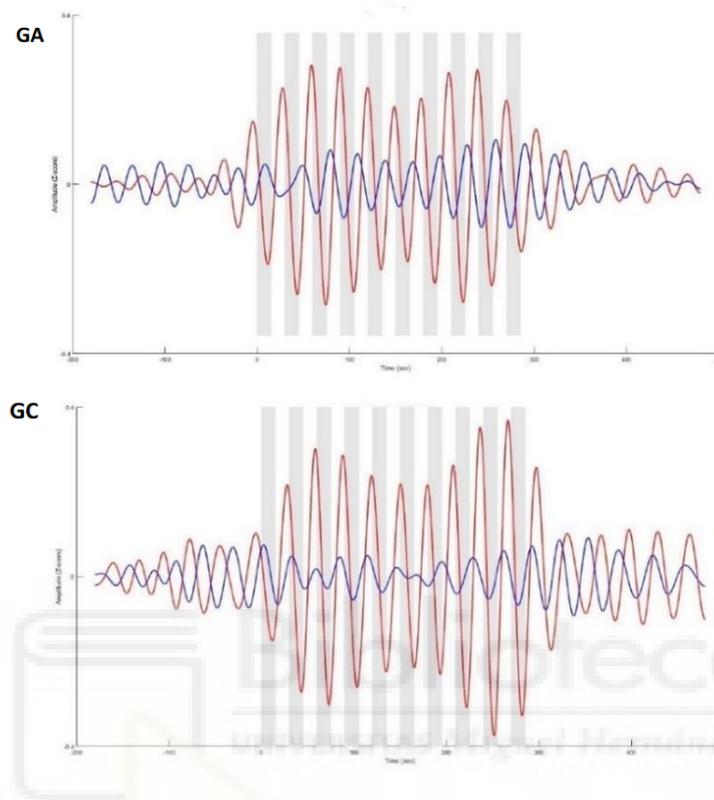
Comparación PSD - HbO en Señal Neural (ROI derecho)



Nota. Líneas continuas (azul LB, negra tarea) representan la mediana del grupo para cada frecuencia. Las líneas discontinuas: percentiles.

Figura 4

Amplitud oscilaciones HbO dominio tiempo entre GA-GC (ROI derecho)



Nota. Eje X: segundos; eje Y: valores z (media 0, DT 1). Rojo: HbO, azul: HbR. En el centro se observa el inicio de la tarea aritmética cíclica. Las barras grises y blancas centrales: inicio 15 s de cálculo y 15 s de relajación respectivamente en los 10 ensayos.

HbR

En la SN no se observaron diferencias significativas en los valores de PSD en la frecuencia de la tarea entre GA y GC (ROI Izquierdo $p=0.25$, ROI central $p=0.13$ y ROI derecho $p= 0.13$)

Señal superficial

Ambos grupos en todos los ROIs presentaron un pico de PSD centrado en 33 mHz que no está presente durante el registro en LB, lo que indica que la tarea aritmética ha inducido oscilaciones a esa frecuencia específica.

HbO

No se encontraron diferencias significativas en los valores de PSD en la frecuencia de la tarea entre GA y GC en ROI derecho ($p= .03$), ROI central ($p= .52$), ni en ROI izquierdo ($p= .062$).

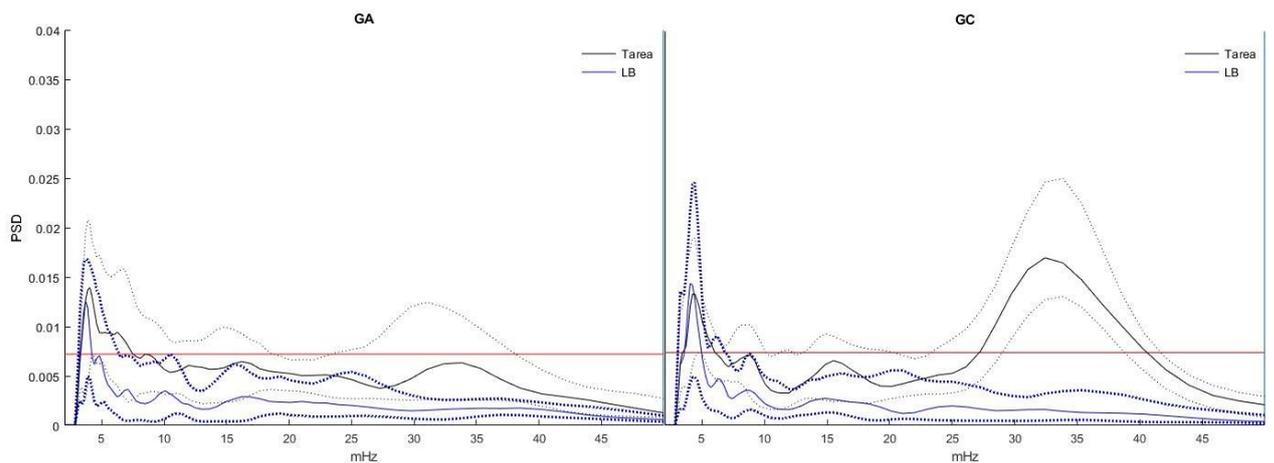
HbR

Se observan diferencias significativas en los valores de PSD en la frecuencia de la tarea entre GA y GC en el ROI central ($p=.008$). El GC mostró valores de PSD superiores (Figura 5). La diferencia también se puede observar en la figura 7, en la que se muestran la amplitud de las oscilaciones de HbR entre GA y GC en el dominio tiempo.

No se encontraron diferencias en el ROI Izquierdo ($p=0.12$) ni en el ROI derecho ($p= .054$)

Figura 5

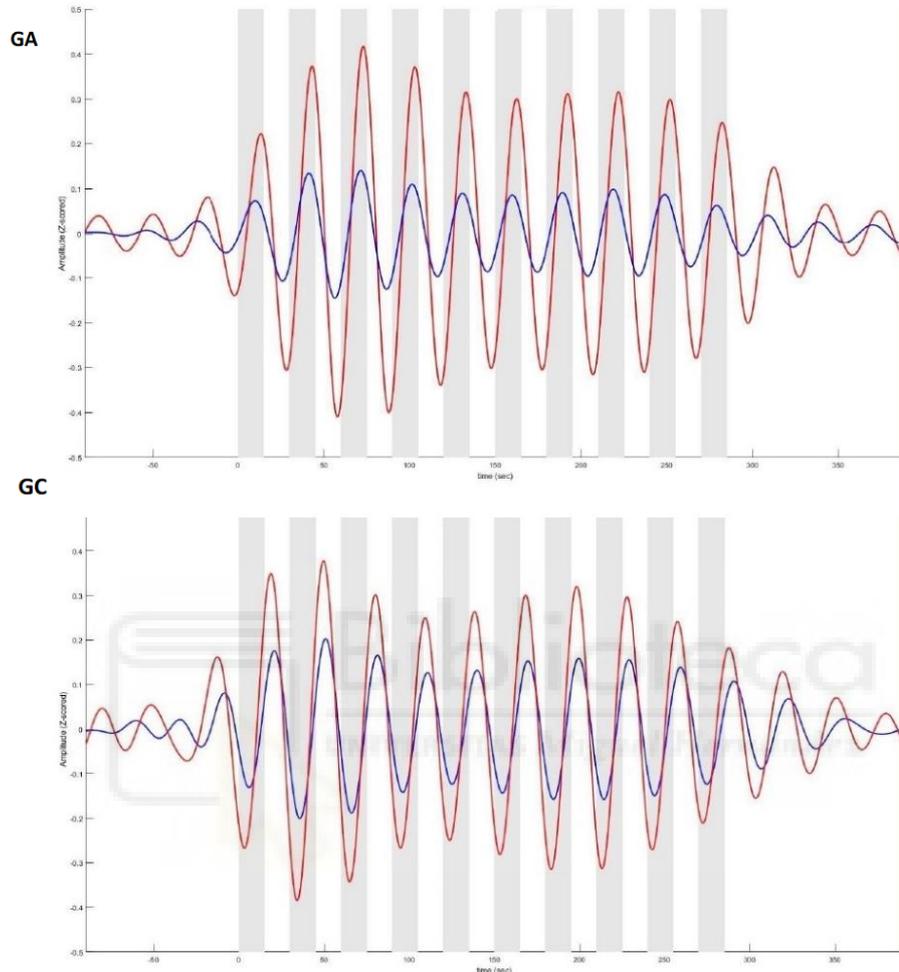
Comparación PSD - HbR en SS ROI central



Nota. Líneas continuas (azul LB, negra tarea) representan la mediana del grupo para cada frecuencia. Las líneas discontinuas: percentiles.

Figura 6

Comparación amplitud oscilaciones HbR dominio tiempo entre GA-GC (ROI central)



Nota. Eje X: segundos; eje Y: valores z (media 0, DT 1). Rojo: HbO, azul: HbR. En el centro se observa el inicio de la tarea aritmética cíclica. Las barras grises y blancas centrales: inicio 15 s de cálculo y 15 s de relajación respectivamente en los 10 ensayos

Tarea aritmética

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el total de operaciones correctas ($U = 113$, $z = -.57$, $p = .56$) teniendo el GA una media de operaciones correctas de 6.87 (DE = 2,91) y el GC una media de 6.43 (DE = 2.52). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el promedio de operaciones realizadas en cada ensayo ($U = 116$, $z = -.46$, $p = .64$) realizando el GA una media de 2.18 (DE = 1.48) y el GC una media de 2.58 (DE = 2.02).

Discusión

El objetivo general del presente trabajo era estudiar las posibles diferencias en la respuesta hemodinámica prefrontal mediante la tecnología fNIRS entre personas mayores cognitivamente activas y personas mayores de la comunidad, menos activas. Se evaluó la realización de actividades cognitivamente estimulantes y el rendimiento cognitivo en una batería de pruebas neuropsicológicas en ambos grupos, y para el registro de la actividad hemodinámica se empleó un paradigma de tarea aritmética cíclica.

En primer lugar, en base a los resultados, se puede afirmar que la tarea aritmética ha logrado con éxito inducir oscilaciones cíclicas de HbO y HbR en forma de picos espectrales en la frecuencia de la tarea (es decir, 0.033Hz) en comparación con la LB, tanto en la SS como en la SN. Estos picos son claramente distinguibles de oscilaciones espontáneas en estado de reposo. Este hallazgo también se ha encontrado en trabajos previos que emplean este paradigma en sujetos jóvenes sanos y sujetos con patología (Molina-Rodríguez et al., 2022; Ortuño-Miró et al., 2023). Los resultados distintos entre la señal superficial y la señal neural confirman que se ha conseguido una señal neural limpia, es decir, que el algoritmo para eliminar la contaminación superficial de la señal profunda ha funcionado correctamente.

Teniendo en cuenta el objetivo general de este estudio y los resultados obtenidos, se puede afirmar que el dispositivo NIRS ha permitido diferenciar la respuesta hemodinámica tanto en la capa cerebral como en la capa superficial (extra-cerebral) entre un grupo de personas mayores cognitivamente activas y un grupo de personas mayores de la comunidad, menos activas.

En cuanto a la primera hipótesis, los resultados confirman que las personas del GA realizan actividades cognitivamente estimulantes con mayor frecuencia que el GC. Este

resultado está en línea con estudios previos que afirman que las personas mayores que asisten a cursos universitarios están más motivados por sentirse activos que personas mayores de la población general, y por tanto, se involucran en más actividades cognitivas, deportivas, sociales y culturales (Cachioni et al., 2014; Fernández-Ballesteros et al., 2012).

En cuanto a la segunda hipótesis, no se han encontrado diferencias entre ambos grupos en el rendimiento cognitivo en las pruebas de la batería neuropsicológica ni en el rendimiento en la tarea aritmética realizada durante el registro. Estos resultados difieren de otros estudios que encuentran un mayor rendimiento cognitivo general (Zhang et al., 2020) y en pruebas específicas como la tarea de dígitos (Fernández-Ballesteros et al., 2012) en personas mayores activas. Sin embargo, la muestra empleada en estos trabajos es mucho mayor que en el presente estudio.

Respecto a la tercera hipótesis, los resultados confirman que existen diferencias en la actividad hemodinámica prefrontal en ambos grupos, tanto en la señal superficial como en la señal neural. Por un lado, el GC obtiene unos valores de PSD en la HbO en la señal cerebral superiores al GA. La mayor amplitud espectral de la HbO en el GC significa que necesitan mayor esfuerzo para la realización de la tarea aritmética que las personas del GA. Es posible que las personas del GC necesiten reclutar más áreas para realizar la tarea, con un mayor número de neuronas y tejido cerebral implicados en la misma. Esto conlleva que estos sujetos necesiten ciclos de oxigenación más intensos que el GA. Las diferencias en la HbO están en línea con estudios previos de fNIRS que emplean una tarea cognitiva, que ponen de manifiesto que la HbO es un parámetro más fiable y correlacionado con la actividad neuronal que la HbR (Plichta et al., 2006; Strangman et al., 2002). En línea con nuestros resultados, estudios con fMRI han revelado que los adultos mayores exhiben una mayor magnitud y extensión de la activación de las

señales en comparación con los adultos más jóvenes, y que esta activación adicional puede reflejar el reclutamiento compensatorio asociado con un deterioro funcional y estructural de los recursos neurales (Woodard & Sugarman, 2011).

El hecho de que las diferencias se encuentren en el ROI derecho también se ve respaldado por investigaciones sobre el procesamiento numérico y el cálculo. El metaanálisis realizado por Arsalidou y Taylor (2011) indica que el área frontopolar parece estar implicada en la aritmética mental, manteniendo funciones de la memoria de trabajo necesarias para lograr un buen rendimiento, y relacionaron las tareas de resta con diferentes áreas en regiones prefrontales de ambos hemisferios. Estos resultados también van en la línea de estudios con sujetos sanos y sujetos con DCL, y la hipótesis de sobreactivación por compensación en etapas iniciales de demencia. Diferentes estudios fNIRS con personas sanas, DCL y EA han identificado hiperactividad en las señales en sujetos con DCL, que sugiere una respuesta compensatoria temporal con respecto a sujetos sanos, y que no está presente en estadios más avanzados de la enfermedad como la demencia (Butters et al., 2023). Las diferencias encontradas en este estudio, con mayor amplitud de las oscilaciones en el GC parecen ir en la línea de una posible respuesta de hiperactivación compensatoria del GC con respecto al GA, necesitando un mayor reclutamiento de neuronas para hacer frente a la tarea.

La tercera hipótesis también se ve confirmada en la señal superficial (SS). Esta señal es un indicador de actividad autonómica durante la realización de la tarea y el correcto acoplamiento de estos recursos (Kirlilna et al., 2013). En este estudio, el GC obtiene unos valores de PSD en la SS superiores al GA, lo que sugiere que podrían necesitar un mayor reclutamiento de recursos autonómicos para conseguir los mismos resultados. Las diferencias en la HbR sugieren que en las personas del GC existe un mayor

compromiso de la relación flujo-volumen de la sangre, que podría deberse a un drenaje venoso menos eficiente con respecto al de las personas mayores cognitivamente activas.

Las diferencias en la respuesta hemodinámica y la ausencia de diferencias en el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas entre las personas mayores cognitivamente activas y personas mayores con menor actividad cognitiva sugieren que el GC debe realizar mayor esfuerzo para lograr el mismo rendimiento y completar la misma tarea aritmética. Todos los participantes son personas sanas y logran un rendimiento dentro de la normalidad para su edad y nivel educativo. Sin embargo, es probable que el esfuerzo y los recursos empleados para lograr ese rendimiento difiera entre ambos grupos.

Como afirman estudios previos, la técnica fNIRS resulta adecuada para examinar cuestiones específicas del funcionamiento cerebral en el envejecimiento. Este trabajo pone de manifiesto los beneficios de un estilo de vida activo a nivel cerebral y la sensibilidad de la técnica fNIRS para estudiar diferencias en el acoplamiento vascular en personas mayores que participan en cursos universitarios, cognitivamente activas, y personas mayores de la población general menos activas. Los resultados obtenidos muestran la importancia de las contribuciones (micro)vasculares en el funcionamiento cerebral en el envejecimiento y confirma los efectos protectores de la realización de actividades cognitivamente estimulantes en el funcionamiento cerebral de los adultos mayores.

La principal limitación de este estudio es el bajo tamaño muestral. Sin embargo, el tamaño de muestra empleado es coherente con el de estudios fNIRS, en los que es común el uso de tamaños muestrales pequeños (Butters et al., 2023). Otra limitación que sería recomendable considerar para estudios futuros, es la medición de otros factores determinantes de un envejecimiento activo como la actividad física regular.

Como conclusión, la técnica fNIRS podría resultar una técnica prometedora para el desarrollo de biomarcadores tempranos de anomalías en la respuesta hemodinámica cerebral, asociados con la presencia de hiperactivación compensatoria en determinadas áreas cerebrales. Estudios longitudinales han encontrado que las personas que muestran estos mecanismos compensatorios posteriormente presentan un mayor declive longitudinal y riesgo de deterioro (Woodard & Sugarman, 2011). Identificar estos biomarcadores de manera temprana podría resultar muy útil para prevenir patologías cerebrales microvasculares relacionadas con la edad, realizar un seguimiento de estas y prevenir disfunción cerebral irreversible.



Referencias

- Aarabi, A., & Huppert, T. J. (2016). Characterization of the relative contributions from systemic physiological noise to whole-brain resting-state functional near-infrared spectroscopy data using single-channel independent component analysis. *Neurophotonics*, 3(2), 025004.
<https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.2.025004>
- Aghjayan, S. L., Jakicic, J. M., Rogers, R. J., Esteban-Cornejo, I., Peven, J. C., Stillman, C. M., Watt, J. C., & Erickson, K. I. (2021). The fitness versus body fat hypothesis in relation to hippocampal structure. *Psychophysiology*, 58(7).
<https://doi.org/10.1111/psyp.13591>
- Arsalidou, M., & Taylor, M. J. (2011). Is $2+2=4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *NeuroImage*, 54(3), 2382–2393.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.009>
- Barnes, J. N. (2015). Exercise, cognitive function, and aging. *Advances in Physiology Education*, 39(2), 55–62. <https://doi.org/10.1152/advan.00101.2014>
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35(6), 364–367.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500300038006>
- Benton, A., Sivan, A. B., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. Oxford University Press.
- Brigadoi, S., & Cooper, R. J. (2015). How short is short? Optimum source–detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*, 2(2), 025005. <https://doi.org/10.1117/1.NPh.2.2.025005>

- Buckley, J. S., & Salpeter, S. R. (2015). A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs & Aging, 32*(6), 453–467. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0266-9>
- Buschke, H. (1973). Selective Reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 12*, 543–550. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(73\)80034-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(73)80034-9)
- Butters, E., Srinivasan, S., O'Brien, J. T., Su, L., & Bale, G. (2023). A promising tool to explore functional impairment in neurodegeneration: A systematic review of near-infrared spectroscopy in dementia. *Ageing Research Reviews, 90*, 101992. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101992>
- Cachioni, M., Nascimento Ordonez, T., da Silva, T. B. L., Tavares Batistoni, S. S., Sanches Yassuda, M., Caldeira Melo, R., Accioly Rodrigues da Costa Domingue, M., & Lopes, A. (2014). Motivational Factors and Predictors for Attending a Continuing Education Program for Older Adults. *Educational Gerontology, 40*(8), 584–596. <https://doi.org/10.1080/03601277.2013.802188>
- Calderón-Rubio, E., Ultra-Cucarella, J., Bonete-López, B., Iñesta, C., & Sitges-Maciá, E. (2021). Regression-Based Normative Data for Independent and Cognitively Active Spanish Older Adults: Free and Cued Selective Reminding Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test and Judgement of Line Orientation. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(24), Article 24. <https://doi.org/10.3390/ijerph182412977>
- Cao, Q., Tan, C.-C., Xu, W., Hu, H., Cao, X.-P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2020). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease, 73*(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>

- Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law, I., Morbelli, S., Van De Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Dubois, B., Fjell, A. M., Frisoni, G. B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B. F., Jack, C. R., Lammertsma, A. A., ... Drzezga, A. (2020). Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet Neurology*, *19*(11), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30314-8)
- Colangeli, S., Boccia, M., Verde, P., Guariglia, P., Bianchini, F., & Piccardi, L. (2016). Cognitive Reserve in Healthy Aging and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of fMRI Studies. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *31*(5), 443–449. <https://doi.org/10.1177/1533317516653826>
- Correia, R., Barroso, J., & Nieto, A. (2018). Age-Related Cognitive Changes: The Importance of Modulating Factors. *Journal of Geriatric Medicine and Gerontology*, *4*(2). <https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510048>
- De La Torre, J. C. (2012). Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, *2012*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2012/367516>
- Fabiani, M., Rypma, B., & Gratton, G. (2021). Aging and cerebrovascular health: Structural, functional, cognitive, and methodological implications. *Psychophysiology*, *58*(7). <https://doi.org/10.1111/psyp.13842>
- Fernández-Ballesteros, R., Molina, M. Á., Schettini, R., & del Rey, Á. L. (2012). Promoting Active Aging Through University Programs for Older Adults: An Evaluation Study. *GeroPsych*, *25*(3), 145–154. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000064>

- Fernández-Ballesteros, R., Robine, J. M., Walker, A., & Kalache, A. (2013). Active Aging: A Global Goal. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, 2013, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2013/298012>
- Ferreri, L., Bigand, E., Perrey, S., & Bugajska, A. (2014). The promise of Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) for psychological research: A brief review. *L'Année Psychologique*, 114(03), 537–569. <https://doi.org/10.4074/S0003503314003054>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Formosa, M. (2019). Active Ageing Through Lifelong Learning: The University of the Third Age. In M. Formosa (Ed.), *The University of the Third Age and Active Ageing* (Vol. 23, pp. 3–18). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21515-6_1
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 2–18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>
- Gagnon, L., Yücel, M. A., Boas, D. A., & Cooper, R. J. (2014). Further improvement in reducing superficial contamination in NIRS using double short separation measurements. *NeuroImage*, 85, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.073>
- Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(10), 565–581. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>

- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*(6), 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Iñesta, C., Oltra-Cucarella, J., Bonete-López, B., Calderón-Rubio, E., & Sitges-Maciá, E. (2021). Regression-Based Normative Data for Independent and Cognitively Active Spanish Older Adults: Digit Span, Letters and Numbers, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(19), 9958. <https://doi.org/10.3390/ijerph18199958>
- Iñesta, C., Oltra-Cucarella, J., & Sitges-Maciá, E. (2022). Regression-Based Normative Data for Independent and Cognitively Active Spanish Older Adults: Verbal Fluency Tests and Boston Naming Test. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(18), 11445. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811445>
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kim, J., Jeong, M., Stiles, W. R., & Choi, H. S. (2022). Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(11), 6079. <https://doi.org/10.3390/ijms23116079>
- Kirilina, E., Yu, N., Jelzow, A., Wabnitz, H., Jacobs, A. M., & Tachtsidis, I. (2013). Identifying and quantifying main components of physiological noise in functional near infrared spectroscopy on the prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00864>

- Kocsis, L., Herman, P., & Eke, A. (2006). The modified Beer–Lambert law revisited. *Physics in Medicine and Biology*, *51*(5), N91–N98.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/5/N02>
- Kong, T. S., Gratton, C., Low, K. A., Tan, C. H., Chiarelli, A. M., Fletcher, M. A., Zimmerman, B., Maclin, E. L., Sutton, B. P., Gratton, G., & Fabiani, M. (2020). Age-related differences in functional brain network segregation are consistent with a cascade of cerebrovascular, structural, and cognitive effects. *Network Neuroscience*, *4*(1), 89–114. https://doi.org/10.1162/netn_a_00110
- Lawton, M., & Brody, E. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*, 179–186.
- Lee, D. H., Lee, P., Seo, S. W., Roh, J. H., Oh, M., Oh, J. S., Oh, S. J., Kim, J. S., & Jeong, Y. (2019). Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer’s disease spectrum and normal aging. *NeuroImage*, *186*, 690–702.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.11.053>
- Márquez, F., & Yassa, M. A. (2019). Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1), 21.
<https://doi.org/10.1186/s13024-019-0325-5>
- Molina-Rodríguez, S., Mirete-Fructuoso, M., Martínez, L. M., & Ibañez-Ballesteros, J. (2022). Frequency-domain analysis of fNIRS fluctuations induced by rhythmic mental arithmetic. *Psychophysiology*, *59*(10). <https://doi.org/10.1111/psyp.14063>
- Montoro Rodríguez, J., Pinazo Hernandis, S., & Tortosa Chuliá, M. Á. (2007). Motivaciones y expectativas de los estudiantes mayores de 55 años en los programas universitarios. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, *42*(3), 158–166. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(07\)73542-4](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(07)73542-4)

- Morales Ortiz, M., & Fernández, A. (2020). Assessment of Cognitively Stimulating Activity in a Spanish Population. *Assessment*, 27(6), 1310–1319.
<https://doi.org/10.1177/1073191118774620>
- Narushima, M., Liu, J., & Diestelkamp, N. (2018). Lifelong learning in active ageing discourse: Its conserving effect on wellbeing, health and vulnerability. *Ageing and Society*, 38(4), 651–675. <https://doi.org/10.1017/S0144686X16001136>
- Nichols, E., Szoek, C. E. I., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M. T. E., Akinyemi, R. O., Alahdab, F., Asgedom, S. W., Awasthi, A., Barker-Collo, S. L., Baune, B. T., Béjot, Y., Belachew, A. B., Bennett, D. A., Biadgo, B., Bijani, A., Bin Sayeed, M. S., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz-Ortiz, L. M., Ríos, R., Martínez-Nogueras, Á. L., Onandia, I., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*, 33(7), 1007–1021. <https://doi.org/10.1037/pag0000294>
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Clare, L., Morris, S. B., Espert, R., Tirapu, J., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 32(6), 664–679. <https://doi.org/10.1037/neu0000449>

- Oltra-Cucarella, J., Pérez-Elvira, R., Espert, R., & Sohn McCormick, A. (2016). Are cognitive interventions effective in Alzheimer's disease? A controlled meta-analysis of the effects of bias. *Neuropsychology, 30*(5), 631–652.
<https://doi.org/10.1037/neu0000283>
- Ortuño-Miró, S., Molina-Rodríguez, S., Belmonte, C., & Ibañez-Ballesteros, J. (2023). Identifying ADHD boys by very-low frequency prefrontal fNIRS fluctuations during a rhythmic mental arithmetic task. *Journal of Neural Engineering, 20*(3), 036018. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acad2b>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie, 30*, 206–356.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Anson, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Methods and Sample Characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology, 24*(4), 307–319.
<https://doi.org/10.1093/arclin/acp027>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antunez, C., Martinez-Parra, C., Frank-Garcia, A., Fernandez, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project):

- Norms for Verbal Fluency Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Pfeifer, M. D., Scholkmann, F., & Labruyère, R. (2018). Signal Processing in Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Methodological Differences Lead to Different Statistical Results. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 641. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00641>
- Pinti, P., Tachtsidis, I., Hamilton, A., Hirsch, J., Aichelburg, C., Gilbert, S., & Burgess, P. W. (2020). The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1464(1), 5–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A.-C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Are the measurements reliable? *NeuroImage*, 31(1), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.008>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Saager, R. B., Telleri, N. L., & Berger, A. J. (2011). Two-detector Corrected Near Infrared Spectroscopy (C-NIRS) detects hemodynamic activation responses more robustly than single-detector NIRS. *NeuroImage*, 55(4), 1679–1685. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.043>

- Small, B. J., Dixon, R. A., McArdle, J. J., & Grimm, K. J. (2012). Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology*, *26*(2), 144–155. <https://doi.org/10.1037/a0026579>
- Smith, A. (1973). *Symbol Digit Modalities Test*. Western Psychological Services.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H., & Boas, D. A. (2002). A Quantitative Comparison of Simultaneous BOLD fMRI and NIRS Recordings during Functional Brain Activation. *NeuroImage*, *17*(2), 719–731. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1227>
- Tak, S., Uga, M., Flandin, G., Dan, I., & Penny, W. D. (2016). Sensor space group analysis for fNIRS data. *Journal of Neuroscience Methods*, *264*, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.03.003>
- Talamonti, D., Gagnon, C., Vincent, T., Nigam, A., Lesage, F., Bherer, L., & Fraser, S. (2022). Exploring cognitive and brain oxygenation changes over a 1-year period in physically active individuals with mild cognitive impairment: A longitudinal fNIRS pilot study. *BMC Geriatrics*, *22*(1), 648. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03306-x>
- Toth, P., Tarantini, S., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2017). Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: Mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *312*(1), H1–H20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00581.2016>

- United Nations. (2020). *World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons*. United Nation publication.
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Machulda, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Rocca, W. A., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2014). Association of Lifetime Intellectual Enrichment With Cognitive Decline in the Older Population. *JAMA Neurology*, *71*(8), 1017.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.963>
- Villar, F., & Celdrán, M. (2013). Learning in later life: Participation in formal, non-formal and informal activities in a nationally representative Spanish sample. *European Journal of Ageing*, *10*(2), 135–144. <https://doi.org/10.1007/s10433-012-0257-1>
- Villar, F., Triadó, C., Pinazo, S., Celdrán, M., & Solé, C. (2010). Reasons for Older Adult Participation in University Programs in Spain. *Educational Gerontology*, *36*(3), 244–259. <https://doi.org/10.1080/03601270903058341>
- Wechsler, D. (1999). *Escala de inteligencia para adultos de Wechsler, 3ª Ed: (WAIS-III)* [*The Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Ed*]. TEA Ediciones.
- Welch, P. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, *15*(2), 70–73.
<https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>
- WHO. (2002). *Active ageing: A policy framework*.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67215/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Wilson, R. S., Boyle, P. A., Yu, L., Barnes, L. L., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2013). Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive

aging. *Neurology*, 81(4), 314–321.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5e8a>

Woodard, J. L., & Sugarman, M. A. (2011). Functional Magnetic Resonance Imaging in Aging and Dementia: Detection of Age-Related Cognitive Changes and Prediction of Cognitive Decline. In M.-C. Pardon & M. W. Bondi (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Aging* (Vol. 10, pp. 113–136). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2011_159

Wright, M. E., & Wise, R. G. (2018). Can Blood Oxygenation Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Be Used Accurately to Compare Older and Younger Populations? A Mini Literature Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 371. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00371>

Yates, L. A., Ziser, S., Spector, A., & Orrell, M. (2016). Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: Systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 28(11), 1791–1806.

<https://doi.org/10.1017/S1041610216001137>

Zhang, J., Zou, L., Jiao, C., Zhang, M., Wang, L., Song, W., Yu, Q., Grabovac, I., Zhang, Y., Willeit, P., & Yang, L. (2020). Cognitive Benefits of Activity Engagement among 12,093 Adults Aged over 65 Years. *Brain Sciences*, 10(12), 967. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120967>

Anexo 1

Atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo

	DOD	DOI	LyN	TMT-A	TMT-B	SDMT
U de Mann-Whitney	114,500	88,000	113,500	111,500	114,500	98,500
W de Wilcoxon	234,500	208,000	233,500	247,500	234,500	234,500
Z	-0,227	-1,314	-0,267	-0,336	-0,218	-0,852
Sig. asintótica(bilateral)	0,821	0,189	0,789	0,737	0,828	0,394
sig. unilateral)]	,830 ^b	,216 ^b	,800 ^b	740 ^b	,830 ^b	,401 ^b
R	-.004	-.232	-.004	-.005	-.003	-.150

Nota. DOD: Dígitos orden directo; DOI: Dígitos Orden Inverso, LyN: Letras y números,; TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

Memoria verbal y visual / habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas

	FCSRT	FCR cop	FCR-T	FCR inm	FCR dif	JOL
U de Mann-Whitney	118,500	118,000	104,000	106,500	100,500	110,500
W de Wilcoxon	254,500	238,000	224,000	226,500	220,500	246,500
Z	-0,063	-0,079	-0,633	-0,535	-0,500	-0,376
Sig. asintótica(bilateral)	0,950	0,937	0,527	0,593	0,617	0,707
sig. unilateral)]	,953 ^b	,953 ^b	,545 ^b	,599 ^b	,624 ^b	,711 ^b
R	-.011	-.014	-.111	-.094	-.088	-.066

Nota. FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FCR: Figura Compleja de Rey copia; FCR-T: Figura Compleja de Rey tiempo; FCR inm: Figura Compleja de Rey recuerdo inmediato; FCR dif: Figura Compleja de Rey recuerdo diferido; JOL: Juicio de orientación de líneas.

Fluencia verbal y lenguaje

	FS	FF-P	FF-M	FF-R	BNT
U de Mann-Whitney	94,500	89,500	107,500	106,000	108,000
W de Wilcoxon	214,500	209,500	227,500	226,000	244,000
Z	-1,013	-1,212	-0,496	-0,555	-0,479
Sig. asintótica(bilateral)	0,311	0,226	0,620	0,579	0,632
sig. unilateral)]	,318 ^b	,232 ^b	,626 ^b	,599 ^b	,654 ^b
R	-.179	-.214	-.087	-.098	-.084

Nota. FS: Fluencia semántica; FF-P: Fluencia fonética letra P; FF-M: Fluencia fonética letra M; FF-P: Fluencia verbal letra P; FF-R: Fluencia fonética letra R; BNT: Boston Naming Test.



Apéndice A

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PROYECTO "NEUROPREVENT"

D.
como participante, de años de edad, con domicilio en
.....
y con DNI nº

DECLARO:

Que el/la Dr./Dra....., me ha explicado que:

1.- Identificación, descripción y objetivos del procedimiento.

El programa SABIEX realiza investigaciones para estudiar aspectos relacionados con la Salud a través de la colaboración con el Máster Oficial en Gerontología y Salud. La responsable de SABIEX es la Dra. Esther Sitges Maciá.

El objetivo del Proyecto de Investigación "NEUROPREVENT" es realizar la evaluación neuropsicológica de personas mayores activas que participan en el Programa SABIEX de la UMH, junto con el estudio de la estructura cerebral mediante imágenes por resonancia magnética. El responsable del proyecto NEUROPREVENT es el Dr. Javier Oltra Cucarella.

Los resultados derivados de este Proyecto pueden incluir el desarrollo de guías de evaluación neuropsicológica para personas mayores activas. Con la participación en este Proyecto permito el acceso a mis datos demográficos, clínicos y la evaluación neuropsicológica y de neuroimagen. A cada participante se nos entregará un informe con los resultados obtenidos en esta evaluación.

Por favor, le rogamos que lea atentamente cada punto y exponga sus dudas en cualquier momento antes de firmar el documento de consentimiento informado:

2.- Beneficios que se espera alcanzar

La resonancia magnética es una exploración que permite estudiar las estructuras del organismo en los diferentes planos del espacio. El sistema se basa en la resonancia de las ondas de radio en el cuerpo humano, sometido a un intenso campo magnético, produciéndose señales de radio que permiten a ordenadores reconstruir en imágenes las estructuras internas de nuestro cuerpo. Da excelente información acerca de las estructuras orgánicas y funcionales del Sistema Nervioso Central, y de patología (si las hubiera) de la médula ósea, oncología general, estructuras vasculares, etc. Todas las posibilidades mencionadas se realizan sin irradiación del paciente puesto que no se utilizan rayos X.

Comprendo que no recibiré ningún beneficio directo por participar en el estudio, y confirmo que he sido informado de que recibiré una compensación económica de 50€ al realizar el estudio completo (neuropsicología más neuroimagen) por los gastos de desplazamiento para la adquisición de imágenes por resonancia magnética.

3.- Alternativas razonables

Dentro del diagnóstico por imagen existen múltiples alternativas de estudio: radiografía simple, ecografía, o TAC. Cada una tiene sus indicaciones concretas, pero la resonancia magnética aporta una calidad de imagen y de análisis estructural que permite realizar un procesamiento posterior para la adquisición de información que no puede ser realizado con otras técnicas de neuroimagen como el TAC. Por lo tanto, entiendo que no existe alternativa a la realización de los estudios de resonancia magnética. Comprendo que en caso de contraindicación no podré participar en el estudio.

La decisión de permitir el análisis de mis datos es totalmente voluntaria, pudiendo negarme e incluso pudiendo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación.

4.- Consecuencias previsibles de su realización y de la no realización

Si decido libre y voluntariamente permitir la evaluación de mis datos, tendré derecho a decidir ser o no informado de los resultados de la investigación, si es que ésta se lleva a cabo. En caso de decidir recibir información clínica de los resultados del estudio con resonancia magnética, comprendo que son datos personales y no serán enviados a ninguna otra persona salvo a mí.

5.- Riesgos frecuentes y poco frecuentes

Riesgos derivados del uso de campo magnético: comuníquese al personal del centro si es portador de elementos metálicos de cualquier tipo: grapas, audífonos, catéteres, metralla, implantes, tatuajes, etc., y si realiza trabajos con material metálico (soldadores,...) ante el posible riesgo de movilización de los mismos. Deberá quitarse los objetos metálicos y magnéticos: pendientes, collares, reloj, tarjetas de crédito, sortijas, llaves, horquillas, etc., para evitar daños en estos objetos y/o en los equipos.

Si lleva parche cutáneo debe quitárselo antes de comenzar la prueba y reponerlo inmediatamente al terminar la prueba. Deberá limpiarse previamente, en su caso, el maquillaje de los ojos, para evitar el artefacto que causa en las imágenes.

Deberá informar al personal del centro si está embarazada o cree que pudiera estarlo, porque aunque probablemente esta prueba es inocua para el feto, se recomienda no realizarla durante los tres primeros meses de embarazo como medida preventiva.

Durante la adquisición de las imágenes el resonador produce unos ruidos que, en algunos casos, pueden ser molestos o generar una leve ansiedad. Asimismo, algunas personas pueden sentir malestar o ansiedad al ser colocadas en el resonador (por ejemplo, una leve claustrofobia). En caso de sentir ansiedad o malestar por estas situaciones informe a los profesionales del centro para terminar la prueba en caso necesario.

Reacción adversa al medio de contraste: la adquisición de imágenes se realizará sin contraste.

La evaluación de mis datos clínicos, demográficos, de neuroimagen y de antecedentes médicos nunca supondrá un riesgo adicional para mi salud. En el caso de los estudios de neuroimagen he sido informado que éstos se realizan bajo la aceptación del protocolo establecido en el centro hospitalario.

6.- Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica personal del participante y de sus circunstancias personales o profesionales

No puede realizarse en personas con MARCAPASOS CARDIACO.

El informe confidencial con los resultados obtenidos puedo aportarlo como primer screening al médico de atención primaria.

7.- Protección de datos personales y confidencialidad.

La información sobre mis datos personales y de salud será incorporada y tratada en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece el Reglamento General de Protección de Datos, así como la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

La cesión a otros centros de investigación de la información contenida en las bases de datos y relativa a mi estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación por el que se generará un código de identificación que impida que se me pueda identificar directa o indirectamente.

Asimismo, se me ha informado que tengo la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, en los términos previstos en la normativa aplicable.

Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presto, mis datos no serán utilizados en ninguna investigación después de la fecha en que haya retirado mi consentimiento, si bien, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte de la investigación.

Además de los derechos que ya conozco (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puedo limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que he facilitado para el estudio. Para ejercitar mis derechos, puedo dirigirme al investigador principal del estudio. He sido informado de que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tengo derecho a dirigirme a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Yo entiendo que:

Mi elección es voluntaria, y que puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin repercusión ninguna.

Otorgo mi consentimiento para que la Universidad Miguel Hernández utilice mis datos, para investigaciones psicológicas, manteniendo siempre mi anonimato y la confidencialidad de los mismos tanto en formato papel como audiovisual.

La información y el presente documento se me han facilitado con suficiente antelación para reflexionar con calma y tomar mi decisión libre y responsablemente.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el investigador que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Observaciones:

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y en tales condiciones estoy de acuerdo y **CONSIENTO PERMITIR EL USO DE MIS DATOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS PARA INVESTIGACIÓN.**

En, a..... de de 20.....

Firma del participante

Firma del investigador

Fdo.:

Fdo.:.....

(Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos apellidos)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA LA INVESTIGACIÓN “NEUROPREVENT”

D./D^a como participante
(o representante del participante
D.....), de años de edad, con
domicilio en
..... DNI. nº

Revoco el consentimiento prestado en fecha..... , que doy con esta fecha
por finalizado, sin tener que dar explicaciones y sin repercusión ninguna.

En, a de de 20.....

Firma del participante

Firma del investigador

Fdo.:

Fdo.:.....

(Nombre y dos apellidos)

(Nombre y dos apellidos)



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número admitido a trámite (UMH)	200728111903
Número Expediente:	
Título del proyecto:	Evaluación de la eficacia del dispositivo BrainSpy para la discriminación de signos tempranos de disfunción cerebral degenerativa a través de registros de actividad cortical con la técnica protegida a través del modelo de utilidad FNIR
Investigador principal:	Joaquin Ibañez Ballesteros

Yo.....

(Nombre y apellidos manuscritos por el participante)

He leído esta hoja de información y he tenido tiempo suficiente para considerar mi decisión. Me han dado la oportunidad de formular preguntas y todas ellas se han respondido satisfactoriamente.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones.

Después de haber meditado sobre la información que me han proporcionado, declaro que mi decisión es la siguiente:

Doy No doy

Mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FIRMA DEL PARTICIPANTE:**FIRMA DEL INVESTIGADOR:**

NOMBRE:	NOMBRE: Joaquin Ibañez Ballesteros
FECHA:	FECHA:

REVOCAION DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. XXX revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio "_____".

FIRMA DEL PARTICIPANTE:	FIRMA DEL INVESTIGADOR:
NOMBRE:	NOMBRE: Joaquin Ibañez Ballesteros
FECHA:	FECHA:



Apéndice C

PROYECTO NEUROPREVENT

Investigador / Localidad

Código del participante

Dos dígitos enumerados del 01 al 999

PARTICIPANTE: _____

Fecha de la realización

____ / ____ / ____

Día Mes Año

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. SEXO: Hombre
 Mujer

2. FECHA NACIM.: ____/____/____

3. ÁMBITO DEL PACIENTE: Rural Urbano

4. CIUDAD: _____

5. ESTADO CIVIL: Soltero
 Casado / En pareja
 Viudo
 Separado / Divorciado

6. CONVIVENCIA
 Solo
 Acompañado (pareja / hijo / algún familiar)

7. ESCOLARIDAD:

AÑOS DE ESCOLARIDAD: _____
 NIVEL SUPERIOR: _____

8. ANTECEDENTES MÉDICOS:

Psiquiátricos Neurológicos Cardiacos Endocrinos



Apéndice D

Dr. D. Javier Oltra Cucarella
Dpto. Psicología de la Salud

Elche, 14 de julio de 2021

Investigador Principal	Javier Oltra Cucarella	
Tipo de actividad	Proyecto Regional	
Título del proyecto	NEUROPREVENT (Prevención del Deterioro Cognitivo y la Demencia en Personas Mayores)	
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	E06P1019; E06P1020	
Evaluación riesgos laborales	Conforme	
Evaluación ética uso muestras biológicas humanas	No solicitado	
Evaluación ética humanos	Favorable	
Evaluación ética animales	No solicitado	
Registro	2021/27515	
Referencia	DPS.JOC.01.21	
Caducidad	5 años	

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente proyecto/contrato/prestación de servicios carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos en un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético, es favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEII es **favorable**.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Vicerrectorado Investigación

Domingo Orozco Beltrán
Presidente CEII
Vicerrectorado Investigación





Información adicional:

- En caso de que la presente actividad esté financiada y se gestione a través del servicio SGI-OTRI de la UMH, le recordamos que, para poder llevar a cabo dicha actividad en las instalaciones de la UMH, además del dictamen de la OEP, es necesario contar con la autorización del representante institucional. Esta gestión se realiza a través de SGI-OTRI, quien gestiona las correspondientes prestaciones de servicio, contratos /convenios y proyectos de investigación.
- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización del proyecto debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.





Apéndice E

Dr. D Joaquín Ibáñez Ballesteros
Dpto. Fisiología

Investigador/a Principal	Joaquín Ibáñez Ballesteros
Tipo de actividad	Contrato/Convenio
Título del proyecto	Evaluación de la eficacia del dispositivo BrainSpy para la discriminación de signos tempranos de disfunción cerebral degenerativa a través de registros de actividad cortical con la técnica protegida a través del modelo de utilidad FNIR (Adenda)
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	S02P2070
Evaluación riesgos laborales	Conforme condicionado
Evaluación ética uso muestras biológicas humanas	No solicitado
Evaluación ética humanos	Favorable
Evaluación ética animales	No solicitado
Registro	2020/50549
Referencia	DF.JIB.03.20-01.20 (adenda)
Caducidad	5 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que la presente adenda del proyecto/contrato/prestación de servicios carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos solicitada a través de esta adenda de un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético y de riesgos laborales, es favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEII es **favorable**.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Vicerrectorado Investigación

Domingo Orozco Beltrán
Presidente CEII
Vicerrectorado Investigación





Información adicional:

- En caso de que la presente actividad esté financiada y se gestione a través del servicio SGI-OTRI de la UMH, le recordamos que, para poder llevar a cabo dicha actividad en las instalaciones de la UMH, además del dictamen de la OEP, es necesario contar con la autorización del representante institucional. Esta gestión se realiza a través de SGI-OTRI, quien gestiona las correspondientes prestaciones de servicio, contratos /convenios y proyectos de investigación.
- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización del proyecto debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.





Apéndice F

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 26/07/2023

Nombre del tutor/a	Javier Oltra Cucarella y Joaquín Ibáñez Ballesteros
Nombre del alumno/a	Clara Iñesta Carrizosa
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Diferencias en la Respuesta Hemodinámica Prefrontal en el envejecimiento normal y el envejecimiento activo: un estudio fNIRS
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	221123112721
Código de autorización COIR	TFM.MPG.JOCYJBI.CIC.221123
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Diferencias en la Respuesta Hemodinámica Prefrontal en el envejecimiento normal y el envejecimiento activo: un estudio fNIRS** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

