



## **MÁSTER UNIVERSITARIO EN PSICOLOGÍA GENERAL SANITARIA**

Curso 2023 - 2024

**Trabajo Fin de Máster**

### **Análisis de funciones cognitivas asociado a datos de volumetría y conectividad en envejecimiento activo**

Autor: Ronai, Andrei Valentin -

Tutor: Oltra Cucarella, Javier

Código de oficina de investigación responsable: TFM.MPG.JOC.AVR.231218

*Convocatoria: enero de 2024*



## **Abstract**

The main changes in brain aging have been globally identified as progressive loss of brain volume, cortical thinning, ventricular expansion, and deterioration in white matter cohesion. Therefore, changes in the brains of adults over 55 who remain cognitively active were examined using statistical techniques to analyze volumetric and brain connectivity data along with neuropsychological assessments. The study aims to understand the relationship between changes in neuropsychological tests over a year and magnetic resonance imaging (MRI) data. The sample comprised 40 participants from the Neuroprevent project at the Miguel Hernández University. Neuropsychological assessments were conducted twice, with a one-year gap, along with an MRI. Data were processed using T-tests and regression analysis. Results indicate an association between annual deterioration in neuropsychological tests and subcortical regions volume of the left hemisphere (thalamus, putamen, 4th ventricle, and total subcortical volume). However, no significant changes were observed in cortical structures or diffusion tensor imaging (DTI) variables. The findings suggest that cognitive stimulation and continued activity in advanced stages of life may be partially protective factors against age-related neurodegeneration.

**Key words:** active aging, MRI, DTI, subcortical, volume, connectivity, regression.

## **Resumen**

Los principales cambios en el envejecimiento del cerebro se han identificado de manera global como pérdida progresiva de volumen cerebral, estrechamiento de la corteza, expansión de los ventrículos y deterioro en la cohesión de la sustancia blanca. Por eso, se han examinado los cambios en el cerebro de adultos mayores de 55 años que se mantienen cognitivamente activos, utilizando técnicas estadísticas para analizar datos de volumetría y conectividad cerebral junto con evaluaciones neuropsicológicas. El objetivo del estudio es entender la relación entre cambios en las pruebas neuropsicológicas a lo largo de un año y los

datos de resonancia magnética. La muestra estuvo compuesta por 40 participantes del proyecto Neuroprevent de la Universidad Miguel Hernández. Se realizaron pruebas de evaluación neuropsicológica en dos ocasiones, con un año entre ellas y una resonancia magnética (MRI). Los datos se procesaron mediante pruebas T y análisis de regresión. Los resultados indican asociación entre el deterioro anual en pruebas de evaluación neuropsicológicas y el volumen de regiones subcorticales del hemisferio izquierdo (tálamo, putamen, 4<sup>to</sup> ventrículo y volumen subcortical total). Sin embargo, no se observaron cambios significativos en estructuras corticales ni en variables de imagen por tensor de difusión (DTI). Los resultados sugieren que la estimulación cognitiva y la actividad continuada en las etapas avanzadas de la vida pueden ser factores parcialmente protectores ante la neurodegeneración asociada al envejecimiento.

**Palabras clave:** envejecimiento activo, MRI, DTI, subcortical, volumen, conectividad, regresión.



## **Introducción**

El envejecimiento es un factor común en todos los seres humanos en el cual de manera natural ocurren cambios morfológicos y funcionales de todos los órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro. La literatura científica es extensa al respecto y resulta complejo establecer un marco normativo de los cambios esperables a nivel encefálico durante el proceso de envejecimiento.

### *Aspectos generales del envejecimiento cerebral*

Los principales cambios en el envejecimiento del cerebro se han identificado de manera global como pérdida progresiva de volumen cerebral, estrechamiento de la corteza, expansión de los ventrículos y deterioro en la sustancia blanca (Blinkouskaya et al., 2021). Es importante destacar la reducción de la perfusión sanguínea del cerebro, asociada a un patrón natural de degeneración, y a su vez, asociado al deterioro cognitivo (Chen et al., 2011). Son muchos los factores a tener en cuenta al analizar la degeneración del cerebro durante el proceso de envejecimiento, puesto que se manifiesta tanto a nivel químico, morfológico, funcional, de conexión y mediante un descenso en la volumetría de las distintas áreas cerebrales. MacDonald y Pike (2021) concluyen en su metaanálisis que hay una serie clínicamente relevante de acumulaciones de lesiones silenciosas en distintas regiones del cerebro. Esto junto a cambios tisulares en el contenido macromolecular y la reducción global del flujo sanguíneo cerebral debido a los cambios en la morfología vascular, representan una parte importante de los factores que propician la atrofia del tejido cerebral.

### *Cambios en estructuras subcorticales*

Al analizar el volumen de estructuras subcorticales, la literatura muestra reducción en el volumen del tálamo, caudado, putamen, hipocampo y núcleo accumbens (Goodro et al., 2012). En especial, un estudio de Fjell et al. (2013) mostró atrofia acelerada en el volumen hipocampal. Precisan que la disminución de volumen acelerada no es la norma en el

envejecimiento cerebral saludable puesto que la atrofia de las distintas estructuras cerebrales no sigue un patrón constante. Un estudio anterior remarca la disminución de volumen asociada a la edad en el hipocampo a nivel bilateral, anterior y posterior (Driscoll et al., 2003). La atrofia bilateral del tálamo se correlaciona con peor ejecución bimanual, debido a sus conexiones con áreas premotoras, área motora primaria y áreas de la corteza somatosensorial (Serbruyns et al., 2015).

### *Cambios en estructuras corticales*

Subiendo a las estructuras corticales, Fujita y sus colaboradores (2023) reportaron en un estudio longitudinal usando imágenes de resonancia magnética (MRI) durante más de 10 años, un patrón de disminución de volumen de la corteza cerebral del -0.4% entre individuos a sus 40, 50, 60, 70 y 80 años de edad. En el hipocampo, esta disminución del volumen fue de -0.3%, -0.3%, -0.5%, -0.6% y -0.7% respectivamente para cada grupo de edad. El lóbulo temporal mostró un ratio de reducción del volumen del -0.4%, -0.5%, -0.5%, -0.5% y -0.6% para cada grupo de edad. Otros autores señalaron atrofia de la corteza prefrontal y la preservación relativa de la corteza temporal y área parahipocampal. Destacan la reducción de volumen en áreas circundantes al área motora primaria y en la cisura calcarina cerca del córtex visual primario (Salat et al., 2004). Los resultados de Bajaj y su colaboradores sugieren que la red límbica podría ser una de las redes funcionales más resistentes al envejecimiento en el cerebro humano mostrando cambios insignificantes en el grosor cortical, a diferencia de otras redes que presentan cambios evidentes con la edad. Esta relativa resistencia de la red primaria de procesamiento emocional podría tener una función adaptativa en la protección del individuo, puesto que mantiene activos comportamientos defensivos más primitivos, independientemente de la integridad de las capacidades de otras funciones corticales (Bajaj et al., 2017).

### *Cambios en la conectividad de la sustancia blanca*

A nivel de conectividad, se ha observado una disminución en la mielinización de la materia blanca especialmente en el núcleo geniculado y en el esplenio del cuerpo calloso (Faizy et al., 2020). Otro estudio indica una reducción pronunciada del contenido en mielina en el lóbulo prefrontal, seguido de áreas temporales laterales y posteriores, el lóbulo parietal y áreas del lóbulo occipital profundo (Papadaki et al., 2019). La Imagen por Tensor de Difusión (*DTI*) es una técnica de MRI que proporciona múltiples descripciones de la difusión, siendo la anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD) las más ampliamente utilizadas. Un valor más bajo en FA generalmente refleja una organización microestructural reducida de la materia blanca (*White Matter*, WM). La MD representa la magnitud general de la difusión del agua y un valor más alto generalmente refleja una organización microestructural reducida (de Groot et al., 2016). Se ha reportado una disminución del valor de FA en toda la WM y aumento de MD en adultos de más de 55 años. La reducción de la organización microestructural y la desconexión de la materia blanca empeora la comunicación dentro y entre las redes neurocognitivas, lo que puede provocar un deterioro cognitivo (O'Sullivan et al., 2001). Burzynska y sus colaboradores (2010) encontraron valores de FA más bajos en adultos mayores de 60 años frente a adultos jóvenes en distintas regiones de WM, entre ellas: la corona radiata anterior, superior y posterior, WM de las circunvoluciones superior, inferior, medial, frontal y recta, WM del precúneo y el lóbulo parietal superior, partes del cíngulo (principalmente dorsal), los fórceps menor y mayor, el cuerpo y la columna del fórnix, cápsula interna y externa y en la sustancia blanca parahipocámpal. Observaron, además, una reducción de FA en regiones que contienen conexiones asociativas de la corteza frontal. Las disminuciones de FA dentro de la parte ventral de la circunvolución frontal media, en las partes ventrales de la cápsula externa y en la WM del polo temporal indican alteraciones relacionadas con la edad del fascículo

uncinado, que contiene conexiones recíprocas entre la corteza prefrontal ventrolateral y las partes anteriores del lóbulo temporal, incluida la amígdala (Burzynska et al., 2010; Schmahmann et al., 2006). Se ha visto un aumento de MD en el *genu* del cuerpo caloso, el giro frontal medial, la cápsula externa y el asta interior de la cápsula interna, en el cingulado dorsal anterior y en el estriado sagital. Los cambios entre FA y MD mostraron correlación en el *genu* del cuerpo caloso, el fórceps menor, la cruz del fórnix y la corona radiata superior. Estos resultados muestran que los valores de FA y MD no son necesariamente dependientes, sino que pueden estar correlacionados según la región analizada y su nivel de deterioro (Burzynska et al., 2010).

#### *Procesos cognitivos y reserva*

Es importante remarcar el rol del envejecimiento en los procesos cognitivos. El deterioro cognitivo leve (DCL) representa un estado transicional entre el envejecimiento saludable y el estado de demencia. Los pacientes obtienen puntuaciones bajas en los test de evaluación cognitiva, pero no lo suficiente como para establecer un diagnóstico de demencia. Es por eso que se considera como un período de “ventana” donde es posible intervenir para retrasar la progresión hacia un deterioro incapacitante (Anderson, 2019). Hay dos conceptos relevantes que modulan las afectaciones que pueden ocasionarse debido al deterioro del cerebro. Por un lado, la capacidad que tiene el cerebro para tolerar cierta cantidad de lesiones sin que se experimenten alteraciones cognitivas o conductuales, se conoce como reserva cerebral. Este término se centra en la capacidad física para resistir daños estructurales debido a la pérdida de neuronas o a la degeneración del tejido, y puede estar influenciado por factores biológicos, como el volumen del encéfalo o la integridad de la materia blanca (Pettigrew y Soldan, 2019). La estimulación cerebral a lo largo de la vida mediante el aprendizaje de nuevos conocimientos, participación en actividades sociales o el ejercicio físico, genera una reserva cerebral más amplia e implica que pueden resistir ciertas lesiones



sin manifestar síntomas derivados de la neurodegeneración (Espert Tortajada y Villalba Agustín, 2014). Por otro lado, la reserva cognitiva se refiere a la capacidad funcional del cerebro para compensar y mantener el rendimiento cognitivo y afrontar mejor la presencia de cambios cerebrales patológicos. Se desarrolla con las experiencias de la vida, la educación, la complejidad laboral, el bilingüismo y actividades de alta demanda cognitiva (Pettigrew y Soldan, 2019). Con una misma cantidad de reserva cerebral, algunas personas pueden afrontar mejor que otras los cambios cerebrales relacionados con la edad o la patología, dependiendo de cómo se ha desarrollado su reserva cognitiva (Stern et al., 2019).

Integrando esta información, en el presente estudio se analizan mediante técnicas estadísticas datos de volumetría y conectividad cerebral con respecto a datos de evaluaciones neuropsicológicas de “adultos mayores” (edad superior a 55 años) que se mantienen cognitivamente muy activos. Los datos de volumetría y conectividad han sido obtenidos mediante el análisis de imágenes de resonancia magnética (*MRI*).

### ***Objetivo general***

Analizar los cambios en pruebas de evaluación neuropsicológica a un año de diferencia y analizar cómo se relacionan estos cambios con los datos de MRI tanto de volumetría como de conectividad.

### ***Objetivos específicos***

1. Analizar la asociación entre el volumen de las diferentes estructuras cerebrales y el funcionamiento cognitivo en personas mayores de 55 años que son cognitivamente activas.
2. Analizar la relación de los resultados de las pruebas de evaluación y los datos FA y MD de la sustancia blanca .
3. Discutir posibles relaciones entre volumetría, conectividad y variables moduladoras de la reserva cognitiva.

## **Método**

### **Participantes**

La muestra está compuesta inicialmente por 40 participantes mayores de 55 años pertenecientes al proyecto *Neuroprevent* de la Universidad Miguel Hernández (UMH). Este proyecto tiene como objetivo identificar los factores cognitivos y de la estructura cerebral que protegen frente al deterioro cognitivo en personas de 55 años o mayores, y está adherido al programa SABIEX de la UMH para la promoción del envejecimiento activo y saludable. SABIEX destaca por su amplio abanico de áreas temáticas que abarcan desde la literatura hasta la informática, pasando por la historia, historia del arte, música, botánica, sociología y política. Además, ofrece variedad de experiencias formativas como seminarios, talleres de teatro y cine, programas de radio, así como la oportunidad de participar en la redacción de una revista. Esta diversidad de disciplinas y actividades permite a los participantes explorar y enriquecer sus conocimientos en un amplio entorno educativo que los mantiene cognitivamente muy activos y estimulados (Iñesta et al., 2022). Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

1. Ser mayores de 55 años.
2. No presentar quejas de deterioro cognitivo.
3. Funcionamiento independiente en las actividades de la vida diaria.

### **Procedimiento**

El presente estudio se realizó administrando a los participantes una serie de pruebas de evaluación neuropsicológica (descritas en *Variables e Instrumentos*) y posteriormente acudieron para realizar una resonancia magnética ( $t_1$ ). Transcurrido un año, este procedimiento se repitió nuevamente con las mismas pruebas de evaluación ( $t_2$ ). Este trabajo se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y todos los participantes dieron su

consentimiento informado antes de la inscripción. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la UMH (Apéndice E).

### *Variables e Instrumentos*

Para la evaluación de variables neuropsicológicas se utilizaron las siguientes pruebas:

1. *Clinical Dementia Rating* (CDR) evalúa el grado de demencia y su severidad, abarcando áreas como memoria, orientación, juicio y problemas en la comunidad (Huges et al., 1982).
2. *Mini-Mental State Examination* (MMSE) se utiliza para medir la cognición global y evalúa funciones cognitivas como la orientación temporal y espacial, la memoria, la atención y el lenguaje (Folstein et al., 1975).
3. *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) evalúa la capacidad del individuo para realizar actividades cotidianas más complejas y orientadas a objetivos, como manejar las finanzas y realizar compras (Lawton y Brody, 1969).
4. Dígitos en orden directo, para la memoria inmediata, y en orden inverso para la memoria de trabajo (Wechsler, 2002).
5. Test de Letras y Números para evaluar atención, concentración y memoria de trabajo (Wechsler, 2002).
6. *Trail Making Test A* y B para evaluar la atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (Reitan, 1958).
7. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) evalúa el rastreo visual, la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria de trabajo (Smith, 1973).
8. *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) evalúa la memoria y la capacidad de recordar información bajo diferentes condiciones (libre y sugerida) (Bonete-López et al., 2021).

9. *Figura compleja de Rey (FCR)* evalúa la percepción visual, la coordinación visomotora, la memoria visoespacial, la organización y la planificación (Rey, 1941).
10. *Boston Naming Test - 60 items (BNT-60)* evalúa la denominación verbal y la función del lenguaje midiendo la capacidad para nombrar objetos (Peña-Casanova et al., 2009).
11. Fluencia Semántica y Fonética para evaluar la fluidez del lenguaje (Peña-Casanova et al., 2009).
12. *Judgment of Line Orientation (JOL)* evalúa la orientación visoespacial (Benton et al., 1994).
13. *Geriatric Depression Scale (GDS)* para evaluar la presencia y gravedad de la depresión en adultos mayores (Yesavage et al., 1983).
14. La escala de actividades cognitivamente estimulantes (EACE) evalúa la frecuencia de realización de actividades estimulantes para las distintas funciones cognitivas (Morales y Fernández, 2020).
15. *Attention, Memory, and Frontal Abilities Screening Test (AMFAST)* para identificar déficits de atención, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas (Freilich et al., 2020).

#### *Procesamiento de imágenes de resonancia magnética*

La información procedente de las MRI ha sido procesada por un grupo de ingenieros externos a la UMH. Brevemente, el procedimiento de análisis que han utilizado consiste en:

#### *Imágenes anatómicas T1*

- Análisis volumétrico subcortical: a partir de la imagen cerebral preprocesada se ha utilizado la herramienta *FIRST* del programa FSL (v6.0.1) para segmentar las diferentes regiones subcorticales según el atlas cerebral *Desikan-Killiany Atlas* (Desikan et al., 2016). El resultado es el volumen en mm<sup>3</sup> de las siguientes

estructuras: tálamo, núcleo caudado, putamen, globo pálido, tronco encefálico + cuarto ventrículo, hipocampo, amígdala y núcleo accumbens.

- Análisis de espesor cortical: utilizando la herramienta FreeSurfer (v6.0.0) se han obtenido los espesores en milímetros de las regiones corticales para todas las regiones incluidas en el atlas cerebral *Desikan-Killiany Atlas* (Desikan et al., 2016): *bankssts*, *caudal anterior cingulate*, *caudal middle frontal*, *cuneus*, *entorhinal*, *fusiform*, *inferior parietal*, *inferior temporal*, *isthmus cingulate*, *lateral occipital*, *lateral orbitofrontal*, *lingual*, *medial orbitofrontal*, *middle temporal*, *parahipocampal*, *paracentral*, *pars opercularis*, *pars orbitalis*, *pars triangularis*, *pericalcarine*, *post central*, *posterior cingulate*, *precentral*, *precuneus*, *rostral anterior cingulate*, *rostral middle frontal*, *superior frontal*, *superior parietal*, *superior temporal*, *supramarginal*, *frontal pole*, *temporal pole*, *transverse temporal* e *insula*.

#### *Imágenes funcionales T2\* en reposo*

Tras un preprocesamiento de las imágenes utilizando diferentes herramientas de los programas FSL (v6.0.1) y AFNI (v23.0.04) se ha calculado la activación de cada red funcional para cada uno de los sujetos, utilizando la herramienta *MELODIC* del paquete FSL (v6.0.1) y procedimientos de mapeo cerebral utilizando “plantillas” de activación obtenidos de cerebros sanos extraídas de los estudios de Smith et al. (2009) . Esto dió como resultado el valor de activación para cada una de las siguientes redes funcionales en reposo: *Medial Visual*, *Occipital Pole Visual*, *Lateral Visual*, *Default Mode Network*, *Cerebellum*, *Sensorimotor*, *Auditory*, *Executive Control*, *Frontoparietal (perception-somesthesis-pain)* y *Frontoparietal (Cognition-Language)*.

#### *Imágenes de difusión (DTI)*

Primero se hizo un preprocesamiento de las imágenes de difusión, que utiliza además las imágenes anatómicas T1 con cráneo extraído, utilizando las herramientas *Rtrix3*

(v3.0\_RC3), *FSL* (v6.0.1) y *ANTs* (v2.3.1). Tras esto, se realizaron distintos procedimientos para la eliminación de ruido y distorsiones en las imágenes. Una vez corregidas las distorsiones, se ha calculado un tensor de difusión para cada vóxel. Con esta información se han calculado valores de Anisotropia Fraccional (*Fractional Anisotropy*, FA) y de Difusión Media (Mean Diffusivity, MD) por cada vóxel de materia blanca. Cuanto más alto es el valor en FA, indica una mayor integridad del tracto, e implica que la difusión está más marcada en esa dirección. Valores de 0 indican que la difusión no sigue ninguna dirección concreta, mientras que valores de 1 indican anisotropía perfecta. Se han utilizado valores de 0.4 como razonables, 0.5 buenos y 0.6 muy altos. Para extraer los valores específicos de los tractos de materia blanca, se ha utilizado el atlas *JHU White-Matter Tractography* (Wakana et al., 2007). Los tractos que existen en este atlas son: *anterior thalamica radiation*, *Corticospinal tract*, *Cingulum (cingulate gyrus)*, *Cingulum (hippocampus)*, *Forceps Major*, *Forceps Minor*, *Inferior Fronto Occipital Fasciculus*, *Inferior Longitudinal Fasciculus*, *Superior Longitudinal Fasciculus*, *Uncinate Fasciculus*, *Superior Longitudinal Fasciculus (temporal part)*.

### **Análisis estadístico**

Utilizando el paquete estadístico SPSS v.26 (IBM; Armonk, NY, USA) se ha calculado el índice de cambio confiable basado en regresión para los resultados de cada prueba de evaluación (Crawford y Garthwaite, 2007; De Andrade Moral et al., 2022). Este procedimiento consiste en hacer análisis de regresión lineal para cada test de evaluación utilizando el valor de la primera evaluación,  $t_1$ , como variable independiente y el valor de la segunda evaluación,  $t_2$ , como variable dependiente. Con los resultados obtenidos, se ha calculado la tasa esperada de cambio y se ha dividido la diferencia entre el resultado esperado y el predicho por el *error estándar de la estimación* para convertirlo en puntuación  $z$ . Tomando como referencia los estudios del criterio NIT (*Number of Impaired Test*), que

concluyeron que al aumentar el número de pruebas en una evaluación aumenta la probabilidad de que la persona obtenga más puntuaciones bajas (González Martínez et al., 2021), se utilizaron valores  $z$  igual o menor a  $-1,5$  para identificar una peor ejecución en cada una de las pruebas. La suma de todas las pruebas que mostraron un menor rendimiento al cabo de un año se utilizó como variable de deterioro anual.

A continuación, se realizó un Prueba T para muestras independientes para los datos de volumetría cortical y subcortical, para los datos de MD y FA, y para las redes de activación en reposo. Se ha utilizado la variable de deterioro anual calculada anteriormente como variable de agrupación. Se ha utilizado el valor de significación menor o igual a 0.05 para todas las puntuaciones. El tamaño del efecto se ha estimado utilizando la prueba  $d$  de Cohen (diferencia de las medias de los grupos dividida por la desviación estándar). Para este estadístico se utilizaron valores mayores o iguales a 0.2 como pequeños, mayores o iguales a 0.5 como moderados, y mayores o iguales a 0.8 como altos (Cohen, 1988).

## Resultados

De una muestra de 40 personas, cinco fueron excluidas debido a que no completaron todas las pruebas de evaluación. La muestra resultante fue de 35 personas (26 mujeres, 74%) entre 58 y 82 años. El mínimo de años de escolaridad ha sido 4 y el máximo 22. No hubo diferencias significativas entre sexos en ninguna variable demográfica. Todos los participantes puntuaron 0 en el CDR inicialmente y la mínima puntuación en el MMSE ha sido de 26 (Tabla 1). En el IADL todos los participantes obtuvieron la máxima puntuación. Se ha utilizado el criterio NIT para determinar la prevalencia de DCL o alteraciones cognitivas en  $t_1$ . Ninguno de los participantes mostró afectación ( $z < -1.5$ ).

Al calcular el índice de cambio confiable basado en regresión, en todos los casos la variable en  $t_1$  fue significativa para predecir la puntuación en  $t_2$  ( $p < 0.05$ ). El cálculo de la variable deterioro anual dio como resultado 15 personas que no mostraron deterioro y 20 que

tuvieron una peor ejecución en al menos una de las pruebas. El análisis mediante la prueba t para muestras independientes del deterioro anual y la volumetría de estructuras subcorticales (Tabla 2) ha mostrado significación estadística en el tálamo izquierdo ( $p=0.045$ ), el putamen izquierdo ( $p=0.016$ ), el 4<sup>to</sup> ventrículo y tronco del encéfalo ( $p=0.014$ ), en el volumen subcortical izquierdo total ( $p=0.005$ ) y en el volumen subcortical total ( $p=0.012$ ). El tamaño del efecto ha sido moderado para la relación de deterioro anual y el volumen del tálamo izquierdo ( $d=0.7103$ ), y alto para el putamen izquierdo ( $d=0.8657$ ), el 4<sup>to</sup> ventrículo y tronco del encéfalo ( $d=0.8844$ ), el volumen izquierdo total ( $d=1.0198$ ) y el volumen total subcortical ( $d=0.9048$ ).

**Tabla 1**

Estadísticas demográficas y rendimiento en MMSE, CDR e IADL

Variable	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad	69.49	5.77	58	82
Escolaridad	13.51	4.00	4.00	22
MMSE	28.80	1.21	26	30
CDR	0.00	0.00	0	0
IADL	7.77	1.35	8	8

*Nota.* DE: desviación estándar, MMSE: *Mini-Mental State Examination*, CDR: *Clinical Dementia Rating*, IADL: *Instrumental Activities of Daily Living*.



El análisis del grosor de las estructuras corticales en relación a la variable de deterioro anual no ha mostrado resultados significativos. En el Apéndice A se presentan los resultados de la Prueba T para muestras independientes de estas variables.

Durante el análisis de difusión de imagen (DTI) no se pudieron analizar algunos datos debido a la calidad de la imagen. La muestra para la difusión media y la anisotropía fraccional se redujo a 31 participantes (22 mujeres, 71%). La prueba T para muestras independientes no muestra significación en ninguna de los haces de sustancia blanca (ver Apéndice B). En el Apéndice C se muestran los resultados de la prueba T para la anisotropía fraccional. No se observa significación en ninguna variable.

La activación en reposo de las distintas redes funcionales se puede consultar en el Apéndice D. Durante el preprocesamiento de los datos, varios sujetos fueron excluidos debido a la calidad de la información, dejando una muestra de 33 personas (24 mujeres, 73%) para las variables de redes de activación en reposo. Los resultados de la prueba T no muestran significación en ninguna red con respecto al deterioro anual.

**Tabla 2**

*Áreas subcorticales y deterioro anual*

Áreas subcorticales	Prueba T	gl	p	Tamaño del Efecto
LeftThalamusProper	2.0795	33.0	0.045*	0.7103
LeftCaudate	1.3705	33.0	0.180	0.4681
LeftPutamen	2.5346	33.0	0.016*	0.8657
LeftPallidum	1.3921	33.0	0.173	0.4755
BrainStem4thVentricle	2.5893	33.0	0.014*	0.8844
LeftHippocampus	1.6762	33.0	0.103	0.5725
LeftAmygdala	1.1056	33.0	0.277	0.3776

LeftAccumbensarea	0.8433	33.0	0.405	0.2881
RightThalamusProper	1.5629	33.0	0.128	0.5338
RightCaudate	1.4064	33.0	0.169	0.4804
RightPutamen	1.7657	33.0	0.087	0.6031
RightPallidum	0.5153	33.0	0.610	0.1760
RightHippocampus	-0.0641	33.0	0.949	-0.0219
RightAmygdala	1.4568	33.0	0.155	0.4976
RightAccumbensarea	0.2587	33.0	0.797	0.0884
LeftTOTAL	2.9857	33.0	0.005**	1.0198
RightTOTAL	1.5416	33.0	0.133	0.5266
TOTALSubcortical	2.6488	33.0	0.012*	0.9048

---

*Nota.* N = 35. Prueba T para muestras independientes. Estimación del tamaño del efecto (d de Cohen).

\* $p < .05$ . \*\* $p < 0.01$ .

## Discusión

La presente investigación aborda la relación entre el volumen subcortical, cortical y su conectividad con una peor ejecución a un año de diferencia (deterioro anual) en individuos cognitivamente activos. Atendiendo al objetivo general del estudio, los resultados revelan una relación significativa entre la disminución del volumen de estructuras subcorticales y el deterioro anual, mientras que esta disminución no se observa con las regiones corticales. Las estructuras que se asocian a una peor ejecución son el tálamo y el putamen del hemisferio izquierdo, el 4<sup>o</sup> ventrículo junto al tronco del encéfalo y un menor volumen general de las estructuras subcorticales del hemisferio izquierdo. Los tamaños de efecto moderados y altos indican que las relaciones observadas son relevantes desde la perspectiva de esta investigación.

El tálamo interactúa directamente con casi todas las partes del cerebro, estableciendo conexiones densas tanto con la corteza cerebral como con áreas subcorticales. Aunque desempeña un papel crucial como área de relevo de la información sensorial, también tiene funciones críticas en todas las operaciones mentales, como la atención, la memoria y la conciencia. Las lesiones en el tálamo pueden dar lugar a dificultades de memoria, cambios en la personalidad, disfunción ejecutiva, problemas de lenguaje (si afecta el lado izquierdo) o negligencia hemi-espacial (si afecta el lado derecho) (Ward, 2013). El putamen desempeña un papel clave en el aprendizaje y control motor, incluyendo la articulación del habla y la función del lenguaje. Viñas-Guasch y Wu (2017) concluyen en su metaanálisis que el putamen izquierdo está fuertemente asociado con procesos semánticos (procesamiento gramatical, recuperación y comprensión semántica). La disminución general del volumen de estructuras subcorticales es en parte consistente con estudios anteriores (Goodro et al., 2012; Walhovd et al., 2005; Wang et al., 2019), sin embargo, los resultados del presente estudio muestran disminución general del volumen subcortical total, pero a nivel de estructuras, sólo hay correlación con las estructuras del hemisferio izquierdo. El ensanchamiento del 4<sup>to</sup> ventrículo asociado a la edad ha sido reportado en distintos estudios (Fujita et al., 2023; Silva Júnior et al., 2017). Lambert et al., (2013) reportaron una disminución del volumen del tronco del encéfalo asociada a la edad. Además de su papel regulador de muchas funciones vitales, esta estructura participa en procesos cognitivos regulando funciones como la atención, la vigilia y la conciencia (Kandel et al., 2000). Una disminución en el volumen del tronco del encéfalo puede influir en el *arousal* general y la velocidad de procesamiento, lo que se traduce en una peor ejecución en algunas pruebas de evaluación. Estos hallazgos sugieren que la pérdida de volumen subcortical podría ser un indicador crucial del deterioro cognitivo en este grupo de individuos.

Es intrigante destacar que la ausencia de asociación entre la reducción de volumen cortical y el deterioro anual podría indicar un posible mecanismo de protección cognitiva asociado con la actividad cerebral. Es plausible considerar que la participación en actividades cognitivamente estimulantes podría actuar como un factor protector específico para la preservación del tejido cortical, aunque no necesariamente para el subcortical. Esta diferencia en la asociación entre los dos tipos de volumen podría tener implicaciones relevantes para comprender los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

En cuanto a los índices de difusión anisotrópica fraccional (FA), difusión media (MD) y la activación en reposo, no se observó asociación con el deterioro anual. Grieve et al. (2007) concluyeron en una población sana que hay una disminución progresiva con la edad en los valores de FA en los lóbulos parietal, temporal y frontal, y que está asociada a un peor rendimiento en tareas cognitivas, ejecutivas y atencionales. Los resultados del presente estudio sugieren que la participación en actividades cognitivas estimulantes a edades avanzadas podría estar actuando como un factor protector. A pesar de la pérdida de conexiones asociada al envejecimiento, los individuos son capaces de mantener un nivel adecuado de funcionamiento diario e independencia, como se evidencia en las puntuaciones perfectas en el test IADL. En la misma línea, la falta de diferencias en la activación de redes neuronales y en la difusión media, plantea la hipótesis de que una mayor reserva cognitiva puede implicar un desarrollo de una mayor reserva cerebral. Además, la posible existencia de un punto de partida más elevado en términos de reserva cognitiva podría explicar la resistencia de estas redes a mostrar afectación. Sería interesante realizar un seguimiento a largo plazo a fin de comprender mejor la trayectoria del envejecimiento cognitivo en individuos cognitivamente activos y crear perspectivas valiosas para futuras investigaciones en este campo. Un estudio longitudinal en el cual se realicen MRI de manera anual junto a

pruebas de evaluación aportaría información concisa sobre la relación entre volumetría y funciones cognitivas.

## **Limitaciones**

Existen diferentes posibilidades de mejora para esta investigación. Primero, no se ha podido contar con datos de MRI transcurrido un año desde la primera resonancia magnética. Es por eso que el deterioro se ha podido estimar a través de pruebas de evaluación neuropsicológica, pero no se ha podido calcular la evolución de la volumetría. Segundo, algunos participantes no completaron adecuadamente el proceso de evaluación, por lo que no se pudo contar con la totalidad de los datos, reduciendo así la muestra. Por otro lado, los participantes han sido reclutados de un grupo muy específico, por tanto los resultados no son necesariamente generalizables a la población general ni a todas las personas que acuden a programas de envejecimiento activo. Finalmente, es importante mencionar que no se han contrastado los análisis con datos MRI y evaluación neuropsicológica de población “normativa”. Esto abre la posibilidad de investigaciones futuras a que sigan explorando las diferencias en volumetría entre personas que envejecen de manera convencional y aquellas que adoptan un enfoque activo y estimulado.

## **Conclusión**

Los resultados revelan una conexión entre el declive al cabo de un año en el rendimiento de las pruebas de evaluación neuropsicológicas y la volumetría subcortical del hemisferio izquierdo. Sin embargo, no se observa ninguna asociación a nivel cortical, ni con la FA, MD o la activación en reposo. Este hallazgo es interesante ya que sugiere la estimulación cognitiva y la actividad continuada en las etapas avanzadas de la vida como un posible factor protector, que puede explicar la persistencia de la funcionalidad e independencia en este grupo de individuos. Asimismo, resulta intrigante la falta de correlación con las estructuras subcorticales del hemisferio derecho. Esto puede implicar que

hay ciertos factores que protegen estas regiones del deterioro, que no están actuando de la misma manera en el hemisferio izquierdo. Dado que cada hemisferio tiende a especializarse en el procesamiento de cierto tipo de información, es plausible que el estilo de actividad y estimulación experimentado por esta población no esté reforzando de manera adecuada las funciones de las estructuras subcorticales en el hemisferio izquierdo. Por otro lado, es posible que factores biológicos estén influyendo en una degeneración más temprana en el hemisferio izquierdo, como la complejidad de la ramificación del sistema vascular o el deterioro de otros sistemas como el auditivo o el visual, que comprometan el *input* de información que reciben esas estructuras. Estas consideraciones añaden una capa adicional de complejidad a la comprensión de los resultados observados y remarcan la necesidad de investigaciones más detalladas para determinar los mecanismos subyacentes.

### **Referencias Bibliográficas**

- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS spectrums*, 24(1), 78-87.
- Bajaj, S., Alkozei, A., Dailey, N. S., & Killgore, W. D. (2017). Brain aging: uncovering cortical characteristics of healthy aging in young adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 412.
- Benton, A. L. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. Oxford University Press, USA.
- Blinkouskaya, Y., Caçoilo, A., Gollamudi, T., Jalalian, S., & Weickenmeier, J. (2021). Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mechanisms of ageing and development*, 200, 111575.
- Bonete-López, B., Oltra-Cucarella, J., Marín, M., Antón, C., Balao, N., López, E., & Macià, E. S. (2021). Validation and norms for a recognition task for the spanish version of

- the free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(6), 954-964.
- Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Bäckman, L., Nyberg, L., Li, S. C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *Neuroimage*, 49(3), 2104-2112.
- Chen, J. J., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *Neuroimage*, 55(2), 468-478.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (2007). Using regression equations built from summary data in the neuropsychological assessment of the individual case. *Neuropsychology*, 21(5), 611..
- De Andrade Moral, R., Díaz-Orueta, U., & Ultra-Cucarella, J. (2022). Logistic versus linear regression-based reliable change index: A simulation study with implications for clinical studies with different sample sizes. *Psychological Assessment*.
- de Groot, M., Cremers, L. G., Ikram, M. A., Hofman, A., Krestin, G. P., van der Lugt, A., ... & Vernooij, M. W. (2016). White matter degeneration with aging: longitudinal diffusion MR imaging analysis. *Radiology*, 279(2), 532-541.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980.
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Yeo, R. A., Brooks, W. M., Baumgartner, R. N., & Sutherland, R. J. (2003). The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cerebral cortex*, 13(12), 1344-1351.

- Espert Tortajada, R., & Villalba Agustín, M. D. R. (2014). Estimulación cognitiva: una revisión neuropsicológica. *Therapeia*, (6), 73-93.
- Faizy, T. D., Thaler, C., Broocks, G., Flottmann, F., Leischner, H., Kniep, H., ... & Hanning, U. (2020). The myelin water fraction serves as a marker for age-related myelin alterations in the cerebral white matter—a multiparametric MRI aging study. *Frontiers in neuroscience*, 14, 136.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., ... & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiology of aging*, 34(10), 2239-2247.
- 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.
- Freilich, B. M., Feirsen, N., Welton, E. I., Mowrey, W. B., & Rubinstein, T. B. (2020). Validation of the attention, memory, and frontal abilities screening test (AMFAST). *Assessment*, 27(7), 1502-1514.
- Fujita, S., Mori, S., Onda, K., Hanaoka, S., Nomura, Y., Nakao, T., ... & Abe, O. (2023). Characterization of brain volume changes in aging individuals with normal cognition using serial magnetic resonance imaging. *JAMA Network Open*, 6(6), e2318153-e2318153.
- González Martínez, P., Oltra Cucarella, J., Sitges Maciá, E., & Bonete López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Rev Neurol*, 72(8), 288-295.



- Goodro, M., Sameti, M., Patenaude, B., & Fein, G. (2012). Age effect on subcortical structures in healthy adults. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 203(1), 38-45.
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, C. R., & Gordon, E. (2007). Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 226-235.
- 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.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.
- Lambert, C., Chowdhury, R., FitzGerald, T. H., Fleming, S. M., Lutti, A., Hutton, C., ... & Ashburner, J. (2013). Characterizing aging in the human brainstem using quantitative multimodal MRI analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 462.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The gerontologist*, 9(3\_Part\_1), 179-186.
- MacDonald, M. E., & Pike, G. B. (2021). MRI of healthy brain aging: A review. *NMR in Biomedicine*, 34(9), e4564.
- Morales Ortiz, M., & Fernández, A. (2020). Assessment of cognitively stimulating activity in a Spanish population. *Assessment*, 27(6), 1310-1319.
- O'Sullivan, M. R. C. P., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C. R., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57(4), 632-638.

- Papadaki, E., Kavroulakis, E., Kalaitzakis, G., Karageorgou, D., Makrakis, D., Maris, T. G., & Simos, P. G. (2019). Age-related deep white matter changes in myelin and water content: A T2 relaxometry study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *50*(5), 1393-1404.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., ... & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 343-354.
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 395-411.
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. *Current neurology and neuroscience reports*, *19*, 1-12.
- 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.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de psychologie*, *28*, 286-340.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S., Busa, E., ... & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex*, *14*(7), 721-730.
- Schmahmann, J. D., Schmahmann, J., & Pandya, D. (2009). *Fiber pathways of the brain*. OUP USA.
- Serbruyns, L., Leunissen, I., Huysmans, T., Cuypers, K., Meesen, R. L., van Ruitenbeek, P., ... & Swinnen, S. P. (2015). Subcortical volumetric changes across the adult lifespan:

- subregional thalamic atrophy accounts for age-related sensorimotor performance declines. *Cortex*, *65*, 128-138.
- Silva Júnior, M. L. D. M., Diniz, P. R. B., Oliveira, D. A. D., Valença, L. P. A. D. A., Santos, A. C. D., & Valença, M. M. (2017). Age-related cerebral ventricular volume changes in healthy elderly humans. *Rev. bras. neurol*, 41-46.
- Smith, A. (1973). *Symbol digit modalities test* (p. 22). Los Angeles: Western psychological services.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the national academy of sciences*, *106*(31), 13040-13045.
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of aging*, *83*, 124-129.
- Viñas-Guasch, N., & Wu, Y. J. (2017). The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study. *Brain Structure and Function*, *222*, 3991-4004.
- Wechsler, D. (2002). WAIS-III: test de inteligencia para adultos de Wechsler.
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., ... & Mori, S. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, *36*(3), 630-644.
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., ... & Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of aging*, *26*(9), 1261-1270.
- Wang, Y., Xu, Q., Luo, J., Hu, M., & Zuo, C. (2019). Effects of age and sex on subcortical volumes. *Frontiers in aging neuroscience*, *11*, 259.

Ward, L. M. (2013). The thalamus: gateway to the mind. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(6), 609-622.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.



## Apéndices

### Apéndice A

*Grosor cortical y deterioro anual*

Áreas corticales	Prueba T	gl	p	Tamaño del Efecto
bankssts_thickness	0.2637	33.0	0.794	0.0901
caudalanteriorcingulate_thickness	-1.7874	33.0	0.083	-0.6105
caudalmiddlefrontal_thickness	1.2542	33.0	0.219	0.4284
cuneus_thickness	-1.1111	33.0	0.275	-0.3795
entorhinal_thickness	-0.7895	33.0	0.435	-0.2697
fusiform_thickness	-0.2984	33.0	0.767	-0.1019
inferiorparietal_thickness	0.0972	33.0	0.923	0.0332
inferiortemporal_thickness	0.3189	33.0	0.752	0.1089
isthmuscingulate_thickness	0.4132	33.0	0.682	0.1411
lateraloccipital_thickness	-0.7136	33.0	0.480	-0.2437
lateralorbitofrontal_thickness	0.4660	33.0	0.644	0.1592
lingual_thickness	0.1219	33.0	0.904	0.0417
medialorbitofrontal_thickness	-0.5541	33.0	0.583	-0.1893
middletemporal_thickness	0.3815	33.0	0.705	0.1303
parahippocampal_thickness	-0.3573	33.0	0.723	-0.1220
paracentral_thickness	0.4860	33.0	0.630	0.1660

parsopercularis_thickness	1.1029	33.0	0.278	0.3767
parsorbitalis_thickness	0.1087	33.0	0.914	0.0371
parstriangularis_thickness	0.8088	33.0	0.424	0.2763
pericalcarine_thickness	0.2583	33.0	0.798	0.0882
postcentral_thickness	-0.5986	33.0	0.554	-0.2045
posteriorcingulate_thickness	0.4092	33.0	0.685	0.1398
precentral_thickness	0.3787	33.0	0.707	0.1294
precuneus_thickness	0.4488	33.0	0.656	0.1533
rostralanteriorcingulate_thickness	-1.7622	33.0	0.087	-0.6019
rostralmiddlefrontal_thickness	0.3777	33.0	0.708	0.1290
superiorfrontal_thickness	0.7930	33.0	0.433	0.2709
superiorparietal_thickness	0.6194	33.0	0.540	0.2116
superiortemporal_thickness	-6.57e-4	33.0	0.999	-2.24e-4
supramarginal_thickness	0.2099	33.0	0.835	0.0717
frontalpole_thickness	0.3884	33.0	0.700	0.1327
temporalpole_thickness	0.3517	33.0	0.727	0.1201
transversetemporal_thickness	-0.2611	33.0	0.796	-0.0892
insula_thickness	0.1490	33.0	0.882	0.0509
MeanThickness_thickness	0.2271	33.0	0.822	0.0776

*Nota.* N = 35. Prueba T para muestras independientes. Estimación del tamaño del efecto (d de Cohen).

\*p<.05. \*\*p<0.01.

**Apéndice B***Difusión media de la sustancia blanca y deterioro anual*

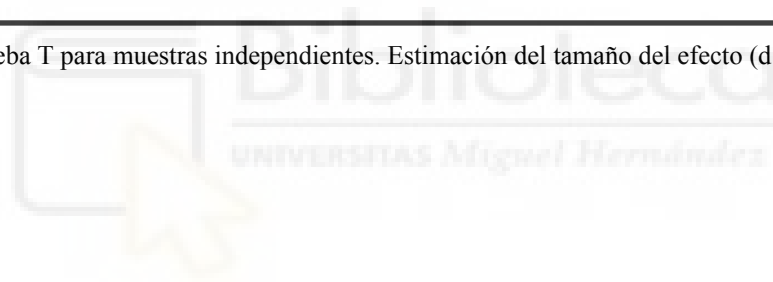
<b>Difusión media</b>	<b>Estadístico</b>	<b>gl</b>	<b>p</b>	<b>Tamaño del Efecto</b>
MD_Anterior_thalamic_radiation_L	0.11553	29.0	0.909	0.0417
MD_anterior_thalamic_radiation_R	1.37971	29.0	0.178	0.4979
MD_corticospinal_tract_L	0.37145	29.0	0.713	0.1341
MD_corticospinal_tract_R	1.07221	29.0	0.292	0.3870
MD_cingulum_cingulate_gyrus_L	-0.90489	29.0	0.373	-0.3266
MD_cingulum_cingulate_gyrus_R	0.15225	29.0	0.880	0.0549
MD_cingulum_Hippocampus_L	0.36249	29.0	0.720	0.1308
MD_cingulum_Hippocampus_R	0.76637	29.0	0.450	0.2766
MD_forceps_major	0.00162	29.0	0.999	5.84e-4
MD_forceps_minor	-0.42903	29.0	0.671	-0.1548
MD_inferior_fronto_occipital_fasciculus_L	-0.04910	29.0	0.961	-0.0177
MD_inferior_fronto_occipital_fasciculus_R	0.47020	29.0	0.642	0.1697
MD_inferior_longitudinal_fasciculus_L	-0.45151	29.0	0.655	-0.1630

MD_inferior_longitudinal_fasciculus_R	0.15276	29.0	0.880	0.0551
MD_superior_longitudinal_fasciculus_L	-1.40617	29.0	0.170	-0.5075
MD_superior_longitudinal_fasciculus_R	-0.71802	29.0	0.478	-0.2591
MD_uncinate_fasciculus_L	-1.70553	29.0	0.099	-0.6155
MD_uncinate_fasciculus_R	0.74496	29.0	0.462	0.2689
MD_superior_longitudinal_fasciculus temporal_part_L	-0.81829	29.0	0.420	-0.2953
MD_superior_longitudinal_fasciculus temporal_part_R	-1.46145	29.0	0.155	-0.5274

---

*Nota.* N = 31. Prueba T para muestras independientes. Estimación del tamaño del efecto (d de Cohen).

\*p<.05. \*\*p<0.01.





### Apéndice C

Anisotropía fraccional de la sustancia blanca y deterioro anual

Anisotropía fraccional	Estadístico	gl	p	Tamaño del Efecto
FA_Anterior_thalamic_radiation_L	-0.75406	29.0	0.457	-0.2721
FA_anterior_thalamic_radiation_R	-1.62967	29.0	0.114	-0.5882
FA_corticospinal_tract_L	-1.34562	29.0	0.189	-0.4856
FA_corticospinal_tract_R	-1.22175	29.0	0.232	-0.4409
FA_cingulum__cingulate_gyrus__L	0.87496	29.0	0.389	0.3158
FA_cingulum__cingulate_gyrus__R	0.86192	29.0	0.396	0.3111
FA_cingulum__Hippocampus__L	-0.00132	29.0	0.999	-4.78e-4
FA_cingulum__Hippocampus__R	-0.15957	29.0	0.874	-0.0576
FA_forceps_major	0.60407	29.0	0.550	0.2180
FA_forceps_minor	0.54110	29.0	0.593	0.1953
FA_inferior_fronto_occipital_fasciculus_L	0.32711	29.0	0.746	0.1181
FA_inferior_fronto_occipital_fasciculus_R	0.45219	29.0	0.654	0.1632
FA_inferior_longitudinal_fasciculus_L	-0.90609	29.0	0.372	-0.3270
FA_inferior_longitudinal_fasciculus_R	-0.19519	29.0	0.847	-0.0704

FA_superior_longitudinal_fasciculus_L	0.96797	29.0	0.341	0.3493
FA_superior_longitudinal_fasciculus_R	1.03529	29.0	0.309	0.3736
FA_uncinate_fasciculus_L	1.14693	29.0	0.261	0.4139
FA_uncinate_fasciculus_R	-0.56850	29.0	0.574	-0.2052
FA_superior_longitudinal_fasciculus__tem poral_part__L	-1.72517	29.0	0.095	-0.6226
FA_superior_longitudinal_fasciculus__tem poral_part__R	-0.37010	29.0	0.714	-0.1336

---

*Nota.* N = 31. Prueba T para muestras independientes. Estimación del tamaño del efecto (d de Cohen).

\*p<.05. \*\*p<0.01.



## Apéndice D

### Prueba T para Muestras Independientes

Redes de activación en reposo	Estadístico	gl	p	Tamaño del Efecto
Medial_Visual	0.0609	31.0	0.952	0.0217
Occipital_Pole_Visual	0.1456	31.0	0.885	0.0519
Lateral_Visual	-1.1002	31.0	0.280	-0.3920
DMN	-0.3210	31.0	0.750	-0.1144
Cerebellum	-0.3534	31.0	0.726	-0.1259
Sensorimotor	-0.8289	31.0	0.414	-0.2953
Auditory	-1.2958	31.0	0.205	-0.4616
Executive_Control	0.7281	31.0	0.472	0.2594
Frontoparietal__Perception_somesthesi s_pain	-1.0797	31.0	0.289	-0.3847
Frontoparietal_Cognition_Language	-1.2772	31.0	0.211	-0.4550

Nota. N = 31. Prueba T para muestras independientes. Estimación del tamaño del efecto (d de Cohen).

\*p<.05. \*\*p<0.01.

## Apéndice E


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

Elche, a 20/12/2023

Nombre del tutor/a	Javier Oltra Cucarella
Nombre del alumno/a	Andrei Valentin Ronai
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Análisis de funciones cognitivas asociado a datos de volumetría y conectividad en envejecimiento activo
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231218033350
Código de autorización COIR	<b>TFM.MPG.JOC.AVR.231218</b>
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: **Análisis de funciones cognitivas asociado a datos de volumetría y conectividad en envejecimiento activo** 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/>

