

**EFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE LA ACTIVIDAD CEREBRAL  
Y LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN MAYORES\*.**

**Realizada por Montse Valero Herreros.**

**Dirigida por Mònica Pintanel i Bassets, i Lluís Capdevila Ortís.**

***Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació.***

***Universitat Autònoma de Barcelona.***

Julio del 2010

\* Esta investigación se ha realizado en el marco del grupo de investigación consolidado por la *Generalitat de Catalunya* 2009SGR-535, y con el apoyo del MEC (proyectos DEP2006-56125-C03-01/PREV y PSI2008-06417-P03-01) del *Departament d'Educació i Universitats de la Generalitat de Catalunya i el Fons Social Europeu*.

## AGRADECIMIENTOS

El cierre de esta tesis doctoral concluye mi etapa de formación como doctoranda y pone el broche a la finalización de la beca de investigación que se me concedió para tal propósito. Desde que empecé mi andadura por el mundo de la investigación en la *Universitat Autònoma de Barcelona*, así como en el tiempo que ha durado la realización de esta tesis, he podido contar con el apoyo de personas significativas que me han acompañado durante el proceso, en los momentos buenos y en los menos buenos, dejando en mi memoria un sinfín de recuerdos y experiencias inolvidables. Porque esta tesis tiene un pedacito de cada uno de vosotros/as, GRACIAS.

Gracias a mis directores, Mònica Pintanel y Lluís Capdevila, por apoyarme en iniciar esta línea de investigación, por las horas invertidas en la mejora del trabajo y por todas las sugerencias y consejos que han contribuido a enriquecer el producto final. *Gràcies Mònica, per les estones que has dedicat a la correcció de la tesis, pels missatges d'ànim que van ajudar a que la corda no s'afluixés, per tots aquests anys de feina conjunta i per tots els moments personals compartits. Gràcies Lluís, per obrir-me les portes del teu grup d'investigació, per compartir amb mi l'entusiasme per l'activitat física i la neuroimatge, i pels moments professionals i personals compartits.*

Gracias a Fernando Maestú, por abrirme las puertas de su centro y poner a mi disposición todos los recursos necesarios; por los conocimientos que me ha transmitido, y porque su manera de hacer las cosas, rigurosa pero muy didáctica a la vez, han contribuido a que me entusiasme aún más el mundo de la neuroimagen.

Gracias a Naza, Sara, Cristina, Javi, David, Alejandra y todos los miembros del *Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego*, por acogerme como una más, por la ayuda y los conocimientos que cada uno me ha transmitido y por hacer que mi estancia en Madrid estuviera llena de buenos momentos.

Gracias a las directoras de los centros de mayores *San Martín Benito Lozano, San Francisco y Sagasta*, de la Comunidad de Madrid, por implicarse en el proyecto y facilitarme el acceso a la muestra. Gracias a los trabajadores de los centros por poner a mi disposición los recursos y facilitarme el trabajo. Y, sobre todo, GRACIAS a todos los participantes del estudio que aceptaron con ilusión y dedicación formar parte de esta investigación.

Gracias a los compañeros de la UAB, Tomás Blasco, Carmina Castellano, Jaume Cruz y Ander Chamarro, porque durante estos años me han transmitido profesionalidad y he podido aprender muchas cosas de ellos.

*Gracias Tomás, por las “cebolletadas”, porque me ayudaron a enfocar las cosas con otra perspectiva.*

Gracias a los compañeros/as y amigos de la UAB, Javi Bueno, Jordi Niñerola, Catarina Sousa, Marta Ocaña y Julio Cervantes; con los que he compartido momentos profesionales y personales inolvidables.

Gracias a Juan Ramos y los compañeros de la UPC, por contribuir a solucionar las cuestiones de las señales ECG y trabajar en la mejora del *software*.

Gracias a Mey, Eli, Gloria, Clara y Carol, por comprender mis ausencias en momentos de máximo trabajo, y estar siempre presentes para darme esos momentos de desconexión necesarios. Gracias chicas por el apoyo y compartir conmigo el *camino*.

Gracias a mis compañeras y componentes del *F.S. Molins 99* y *F.S. Bar Mi Casa*, por hacerme disfrutar con el deporte.

Gracias a Santi, por haber compartido conmigo una etapa de mi vida.

Gracias a Fabián, por mostrarme la cara práctica y divertida de la psicología.

Gracias a Juanky, por su ayuda en el diseño de la portada.

Gracias a Charo, por la rapidez y eficacia empleadas dando formato a la tesis.

Para finalizar, me gustaría dedicar un agradecimiento muy especial a:

A mis padres, por superar las dificultades y volcarse en mí para que este trabajo saliera adelante. También por transmitirme que el esfuerzo y la constancia deben estar siempre presentes. Gracias a los dos por la paciencia y la comprensión.

A Mar y David, por estar a mi lado y facilitarme el trabajo, por no parar de animarme ni un solo momento, y por todas las experiencias y anécdotas que hemos compartido juntos. Gracias a Irina, por convertirse en el impulso que me ha llenado de energía en esta recta final de la tesis. Gracias a los tres.

A la familia Tarrasón-Sánchez, por incluirme como un miembro más y compartir buenos ratos.

A Eva Parrado, porque ya son 15 años de amistad y 8 años de trabajo conjunto. Empezamos la andadura por la UAB a la vez y, durante esta travesía, siempre he tenido su apoyo tanto en los momentos buenos como en los menos buenos. Gracias Eva por compartir conmigo todos estos años, por el constante ánimo que me has dado en la recta final de la tesis, por los valores, conocimientos y consejos que me has transmitido, y sobre todo, por ser una persona estupenda.

A Laura Lorenzo, por su implicación en esta investigación, por su valiosa aportación al enriquecimiento del trabajo, por todo el tiempo que ha dedicado a supervisar y mejorar el trabajo, y por todos los momentos compartidos, tanto profesionales como personales. Gracias Laura y Manu por enseñarme el encanto de la tierra gallega.

A Mònica Pintanel, por sus palabras directas y constructivas que me han ayudado a reflexionar y cambiar la perspectiva de las cosas, por los mensajes de apoyo importantes en momentos difíciles y por los pequeños detalles diarios que han dado un toque de humor al intenso trabajo.

## ÍNDICE.

Presentación.....	1
1. Introducción .....	5
2. Envejecimiento metabólico y efectos del ejercicio físico en la longevidad.....	12
2.1. Cambios asociados al proceso de envejecer .....	12
2.2. Pruebas científicas que explican la función del ejercicio en la longevidad...	13
2.2.1. Envejecimiento y Ejercicio: Tumores. El telómero y la telomerasa .....	15
2.2.2. Envejecimiento y Ejercicio: Mitocondrias.....	16
2.2.3. Envejecimiento y Ejercicio: Proteínas del estrés.....	18
2.2.4. Envejecimiento y Ejercicio: Degradación de las proteínas.....	19
2.3. Resumen .....	20
3. Envejecimiento cerebral y declive cognitivo .....	22
3.1. Cambios neuroanatómicos y neurofisiológicos asociados al envejecimiento.....	22
3.2. Mecanismos básicos que explican el declive del funcionamiento cognitivo en el envejecimiento.....	26
3.3. Modelos explicativos del rendimiento cognitivo: Hipótesis compensatorias al deterioro cognitivo.....	30
3.3.1. Modelos explicativos del rendimiento cognitivo basados en la interacción hemisférica.....	31
3.3.2. Modelos explicativos basados en la lateralización hemisférica.....	33
3.4. Declive cognitivo en los procesos de Atención y Memoria.....	35
3.5. Resumen .....	41
4. Actividad física, salud y bienestar físico y psicológico en el envejecimiento .....	44
4.1. Beneficios psicológicos de la actividad física.....	47
4.2. Beneficios sociales de la actividad física .....	52
4.3. Resumen .....	53
5. Envejecimiento y Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).....	55
5.1. Fundamentos fisiológicos de la VFC.....	56
5.2. Moduladores de la VFC .....	60
5.3. Registro de la VFC.....	62
5.4. Parámetros y métodos estadísticos de análisis de la VFC .....	66
5.5. Relación de la VFC con las técnicas de Neuroimagen.....	72
5.6. Resumen .....	74
6. Técnicas de Neuroimagen para el estudio del envejecimiento.....	77
6.1. Método Funcional de las técnicas de Neuroimagen: Registro Metabólico.....	78
6.1.1. Resonancia Magnética Funcional (fMRI).....	79
6.1.2. Tomografía por Emisión de Positrones ( <i>PET</i> ).....	81
6.1.3. Tomografía Computadorizada por Emisión de Fotones Simples (SPECT) .....	82
6.2. Método Funcional de las técnicas de Neuroimagen: Registro Electromagnético.....	82
6.2.1. Electroencefalografía (EEG) y Potenciales Evocados (PE).....	83
6.2.2. Magnetoencefalografía (MEG).....	85
6.2.2.1. Principios básicos de la técnica MEG.....	85
6.2.2.2. Orígenes de la técnica MEG .....	86
6.2.2.3. Biomagnetismo .....	88
6.2.2.4. Evolución del aparato de registro .....	89

6.2.2.5. Infraestructura y componentes de un registro magnetoencefalográfico .....	90
6.2.2.6. Interpretación de la señal magnetoencefalográfica.....	97
6.2.2.7. Aplicaciones científicas y de diagnóstico funcional de la técnica MEG .....	98
6.3. Resumen .....	101
7. Planteamiento, Objetivos e Hipótesis .....	103
7.1. Planteamiento de la investigación.....	103
7.2. Objetivos.....	105
7.3. Hipótesis.....	106
8. Método .....	107
8.1. Participantes.....	107
8.2. Instrumentos.....	108
8.2.1. Entrevista Personal.....	108
8.2.2. Escala de capacidad cognitiva <i>Mini-Mental</i> .....	108
8.2.3. Escala de memoria del cuestionario <i>Wechsler-III-R</i> .....	108
8.2.4. Escala de Depresión geriátrica Yesavage .....	108
8.2.5. Cuestionario de actividad física <i>Historical Physical Activity     Questionnaire (HPAQ)</i> .....	109
8.2.6. Cuestionario de Salud Física y Mental Auto-percibidas <i>SF-12</i> .....	110
8.2.7. Sistema de registro magnetoencefalográfico .....	111
8.2.7.1. Habitación aislada.....	111
8.2.7.2. Aparato de registro magnetoencefalográfico.....	112
8.2.8. Vídeo-proyector de imágenes con pantalla de estimulación .....	112
8.2.9. Instrumentos para registrar la VFC .....	112
8.3. Procedimiento .....	112
8.3.1. Tarea de Búsqueda Visual .....	114
8.3.2. Tarea de Memoria de trabajo.....	115
8.3.3. Registro magnetoencefalográfico.....	116
8.3.4. Registro de la VFC.....	117
8.4. Análisis estadístico.....	117
8.4.1. Análisis de los datos conductuales.....	117
8.4.2. Análisis de la señal MEG .....	118
8.4.3. Análisis de los datos de la VFC.....	119
9. Resultados .....	121
9.1. Nivel de actividad física.....	121
9.2. Calidad de vida .....	127
9.3. Resultados de los participantes <i>Activos</i> y <i>Sedentarios</i> respecto a la realización de las dos tareas cognitivas.....	131
9.3.1. Resultados conductuales de la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	131
9.3.2. Resultados de Actividad Cerebral durante la tarea de <i>Búsqueda     Visual</i> .....	131
9.3.3. Resultados conductuales de la tarea de <i>Memoria</i> .....	133
9.3.4. Resultados de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> .....	133
9.4. Resultados de los Grupos Extremos respecto a la realización de las dos tareas cognitivas .....	136
9.4.1. Resultados conductuales durante la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> , en los grupos extremos.....	136
9.4.2. Resultados de la actividad cerebral para los grupos extremos durante la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	137

9.4.3. Resultados conductuales durante la tarea de <i>Memoria</i> para los grupos extremos .....	138
9.4.4. Resultados de actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> para los grupos extremos .....	139
9.5. Resultados de la VFC en función de la actividad física practicada .....	141
9.5.1. Resultados de la VFC comparando entre <i>Activos</i> y <i>Sedentarios</i> .....	141
9.5.2. Resultados de la VFC comparando los participantes de los grupos extremos .....	143
9.5.3. Relación entre los parámetros de la VFC y los valores de MEG para los participantes de los grupos extremos.....	145
10. Discusión .....	151
10.1. Niveles de actividad física.....	152
10.2. Calidad de vida y actividad física.....	153
10.3. Rendimiento cognitivo-conductual de <i>Activos</i> y <i>Sedentarios</i> .....	155
10.3.1. Tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	155
10.3.2. Tarea de <i>Memoria</i> .....	157
10.4. Actividad cerebral durante la ejecución de las tareas cognitivas.....	158
10.4.1. Actividad cerebral durante la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	158
10.4.2. Actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> .....	159
10.4.3. Consideraciones finales respecto a la actividad cerebral.....	162
10.5. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Actividad Cerebral.....	164
10.5.1. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (registro de corta duración)....	165
10.5.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca durante el registro de las tareas cognitivas.....	168
11. Conclusiones.....	172
12. Limitaciones del estudio y líneas futuras.....	174
13. Consideraciones finales.....	176
Referencias.....	178
Anexos.....	197

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> El envejecimiento y la inactividad se suman y el deterioro afecta a la totalidad del individuo .....	13
<i>Figura 2.</i> Representación del complejo QRS correspondiente a un latido cardiaco.....	58
<i>Figura 3.</i> Imagen de un registro de ECG donde se aprecia el complejo QRS producido en cada latido cardiaco. La imagen de la persona muestra la colocación de las derivaciones/electrodos que registraran el latido cardiaco.....	63
<i>Figura 4.</i> Imagen del pulsómetro Polar <i>s810</i> (reloj + cinta telemétrica), el CD con el programa para descargar y analizar los datos, y la <i>interface</i> (aparato blanco y rojo) necesaria para descargar los datos del reloj al ordenador.....	64
<i>Figura 5.</i> Ejemplo de la obtención de los parámetros de la VFC a través del software de análisis <i>LabView</i> .....	65
<i>Figura 6.</i> Ejemplo de Gráfico de Poincaré para el análisis geométrico de la VFC.....	70
<i>Figura 7.</i> Ejemplo de tres tipos de registro de actividad cerebral, mediante las técnicas TAC (a), fMRI (b) y PET (c). Los dibujos representan la colocación de la persona en el aparato de registro, y al lado se muestra un ejemplo de las imágenes que se obtendrían con estos registros.....	79
<i>Figura 8.</i> Ejemplo de las imágenes obtenidas mediante la técnica de los potenciales evocados(PE).....	85
<i>Figura 9.</i> Habitación aislada de campos ambientales de origen magnético diseñada por Zimmerman, en el <i>Massachusetts Institute of Technology</i> .....	87
<i>Figura 10.</i> Aparato de Registro magnetoencefalográfico <i>Biomagnetic-148</i> . Compuesto por 148 canales, dos gradiómetros planares y un magnetómetro.....	90
<i>Figura 11.</i> Aparato de Registro magnetoencefalográfico <i>Vectorview-306</i> . Compuesto por 306 canales, dos gradiómetros planares y un magnetómetro.....	90
<i>Figuras 12 y 13.</i> Ejemplo gráfico de la estructura externa que configura la habitación aislada donde se realizan registros magnetoencefalográficos. Ejemplo de cómo el material utilizado en la fabricación de la habitación repele los campos magnéticos generados alrededor.....	91
<i>Figura 14.</i> a) Colocación de los electrodos para situar las coordenadas de la cabeza; b) Investigador realizando la digitalización con un lápiz óptico; c) Ejemplo de un dibujo	

óptico que representa la superficie craneal de una persona.....92

*Figura 15.* (a) Fotografías del aparato de registro magnetoencefalográfico completo, con todos sus elementos sumergidos en helio líquido, y (b) su ubicación dentro de la habitación aislada, acompañado de la camilla donde se estira la persona evaluada.....93

*Figura 16.* Representación gráfica de los transformadores de flujo eléctrico generado por el campo magnético: magnetómetro (a), gradiómetro axial (b) y gradiómetro planar (c).....94

*Figura 17.* Representación gráfica de los canales transformadores del flujo eléctrico que eliminan fuentes de ruido y permiten el registro en la totalidad de la corteza somato-sensorial (*wholehead*).....95

*Figura 18.* Representación gráfica de un anillo superconductor, SQUID, y a la derecha, la fotografía refleja la distribución de los SQUID repartidos por los 148 canales de registro.....96

*Figura 19.* Gráfico de isocontornos, donde se representan diferentes intensidades del campo magnético, repartidas entre los 148 canales.....97

*Figura 20.* Ejemplo de una imagen cerebral cuya actividad se ha registrado mediante la técnica MEG. Se puede apreciar una mayor activación en las áreas del lóbulo parietal superior y del lóbulo pre-frontal, ambas en el hemisferio derecho.....98

*Figura 21.* Ejemplo de los dos tipos de ensayos utilizados. (A) Ensayo con presencia de un estímulo objetivo definido por la orientación. (B) Ensayo homogéneo.....114

*Figura 22.* Representación de los estímulos presentados durante la tarea de memoria, con las 5 letras que debían ser memorizadas (*estímulo objetivo*), y 2 ejemplos de letras sueltas (*estímulos distractores*).....116

*Figura 23.* Descripción de las Kilocalorías consumidas a la semana en las cuatro categorías del cuestionario *HPAQ*: *Subir escaleras*, *Caminar*, *Deporte/Ejercicio moderado*, *Deporte/Ejercicio intenso*, así como las Kilocalorías Totales consumidas a la semana, por parte de los *Activos* y los *Sedentarios*.....122

*Figura 24.* Distribución de los tipos de actividad física realizados por los participantes *Activos* y *Sedentarios*. .....123

*Figura 25.* Tipos de actividad física regular realizada por parte de los participantes *Activos*.....124

*Figura 26.* Tipos de actividad física regular realizada por parte de los participantes *Sedentarios*.....125

*Figura 27.* Puntuaciones mostradas en los factores del cuestionario SF-12 para el grupo *Activo* y *Sedentario*.....129

<i>Figura 28.</i> Media de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario <i>SF-12</i> para los dos componentes principales ( <i>Componente Físico</i> y <i>Componente Mental</i> ).....	129
<i>Figura 29.</i> Porcentajes de respuestas correctas para los grupos <i>Activo</i> y <i>Sedentario</i> , en la ejecución de la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	131
<i>Figura 30.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> . El grupo <i>Sedentario</i> tuvo una mayor activación cerebral a latencias tardías.....	132
<i>Figura 31.</i> Porcentajes de respuestas correctas para los grupos <i>Activo</i> y <i>Sedentario</i> , en la ejecución de la tarea de <i>Memoria</i> .....	133
<i>Figura 32.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> . El grupo <i>Activo</i> tuvo una mayor activación cerebral a latencias tempranas.....	134
<i>Figura 33.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> . El grupo <i>Sedentario</i> tuvo una mayor activación cerebral a latencias tardías.....	135
<i>Figura 34.</i> Porcentajes de respuestas correctas para los grupos <i>más Activos</i> y <i>más Sedentarios</i> , en la ejecución de la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> .....	136
<i>Figura 35.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> . El grupo <i>Sedentario</i> tuvo una mayor activación cerebral que el <i>Activo</i> .....	137
<i>Figura 36.</i> Porcentajes de respuestas correctas para los grupos <i>más Activos</i> y <i>más Sedentarios</i> , en la ejecución de la tarea de <i>Memoria</i> .....	138
<i>Figura 37.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> , para los grupos extremos. El grupo <i>Sedentario</i> (color rojo del córtex) tuvo una mayor activación cerebral (color azul y amarillo) a latencias tempranas.....	139
<i>Figura 38.</i> Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de <i>Memoria</i> , para los grupos extremos. El grupo <i>Activo</i> (color azul del córtex) tuvo una mayor activación cerebral (color rojo y amarillo) a latencias tardías.....	140
<i>Figura 39.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro <i>SDRR</i> y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 1).....	147
<i>Figura 40.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro <i>LF</i> y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 1).....	147
<i>Figura 41.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro <i>HF</i> y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 1).....	148
<i>Figura 42.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro <i>VLF</i> y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 1).....	148

<i>Figura 43.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro pNN50 y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 1).....	149
<i>Figura 44.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro SDRR y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 2).....	149
<i>Figura 45.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro VLF y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 2).....	150
<i>Figura 46.</i> Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro pNN50 y la actividad cerebral en la tarea de <i>Memoria</i> (Foco 2).....	150

## ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Tabla resumen de diferentes trabajos realizados desde el año 1994 con las técnicas de neuroimagen PET y fMRI, investigando las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos implicados en diferentes tareas cognitivas.....	35
<i>Tabla 2.</i> Beneficios del ejercicio físico en su función preventiva.....	45
<i>Tabla 3.</i> Beneficios del ejercicio físico en su función terapéutica o rehabilitadora.....	45
<i>Tabla 4.</i> Parámetros del análisis del <i>dominio del tiempo</i> de la VFC (Task Force, 1996).....	67
<i>Tabla 5.</i> Parámetros del análisis en el <i>dominio de la frecuencia</i> de la VFC (Task Force, 1996).....	68
<i>Tabla 6.</i> Métodos de análisis estadístico basado en el <i>dominio de la frecuencia</i> (Enoka, 2002).....	69
<i>Tabla 7.</i> Parámetros de Medidas no lineales (Gráfico de PoinCaré).....	71
<i>Tabla 8.</i> Media y desviación estándar de las Kilocalorías consumidas a la semana, para las cuatro categorías del cuestionario HPAQ: <i>Subir escaleras, caminar, deporte/ejercicio moderado, deporte/ejercicio vigoroso</i> , y las Kilocalorías Totales consumidas a la semana.....	121
<i>Tabla 9.</i> Distribución de los participantes <i>Activos</i> según el tipo de actividad física realizada.....	123
<i>Tabla 10.</i> Distribución de los participantes <i>Sedentarios</i> según el tipo de actividad física realizada.....	125

<i>Tabla 11.</i> Porcentajes de respuesta al ítem x del cuestionario <i>HPAQ: Realizo suficiente ejercicio para mantenerme sano; Debería hacer más ejercicio</i> , para el grupo <i>Activo y Sedentario</i> .....	127
<i>Tabla 12.</i> Medias observadas de las puntuaciones del SF-12, según el nivel de actividad física ( <i>Activos n=15; Sedentarios n=12</i> ).....	128
<i>Tabla 13.</i> Medias observadas de las puntuaciones del SF-12, según el nivel de actividad física ( <i>Activos n=15; Sedentarios n=12</i> ), por géneros.....	130
<i>Tabla 14.</i> Valores de los parámetros de la VFC registrada durante la realización de la tarea de <i>Búsqueda Visual</i> , para el total de la muestra.....	Anexo VI
<i>Tabla 15.</i> Valores de los parámetros de la VFC registrada durante la realización de la tarea de <i>Memoria</i> , para el total de la muestra.....	Anexo VI
<i>Tabla 16.</i> Valores de los parámetros de la VFC durante el registro corto con respiración pautada, para el total de la muestra .....	142
<i>Tabla 17.</i> Valores de los parámetros de la VFC durante el registro de corta duración con la respiración pautada, para los grupos extremos.....	144
<i>Tabla 18.</i> Coeficientes de regresión simple estandarizados que representan la relación de los parámetros del análisis de la VFC con la actividad cerebral, durante la ejecución de la tarea de <i>Memoria</i> , para el primer pico de activación cerebral (foco 1) y el segundo pico de activación cerebral (foco 2).....	144

## PRESENTACIÓN

El interés por la temática que abarca esta tesis doctoral, ha surgido a raíz de los conocimientos adquiridos durante estos años de formación académica (licenciatura en Psicología, master de Psicología del Deporte y de la Actividad Física y cursos de Doctorado en Psicología del aprendizaje humano) que he completado en la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Mi integración en el grupo de investigación 2009SGR-535, me ha permitido desarrollar una labor investigadora dirigida a promover el cambio en las personas para la adopción de estilos de vida saludables, donde la práctica de actividad física adquiere una relevancia especial. Mi interés por formarme en este ámbito de trabajo viene precedido por la firme creencia que me acompaña desde que practico de manera regular actividades deportivas, de que la práctica físico-deportiva aporta un sinnúmero de aspectos positivos para la salud de las personas. Con esta hipótesis, creció mi interés por descubrir qué ideas sugieren y cómo trabajan los distintos profesionales que investigan en este terreno. A medida que se profundiza en la literatura científica, da la sensación de que todo está inventado y no será posible generar ideas nuevas. Sin embargo, una de las ventajas que aporta la psicología es, precisamente, que los aspectos psicológicos que llevan a actuar de una manera determinada a las personas pueden ser muy variados y, como cada uno de nosotros tenemos motivaciones y necesidades diferentes, resulta imprescindible el trabajo psicológico en cualquier ámbito de nuestras vidas. El interés por los aspectos psicológicos asociados a la salud empezó a partir de los años 80, cuando los países desarrollados veían incrementados los costes en salud pública debido a la creciente industrialización que generaba estilos de vida cada vez más sedentarios.

Desde entonces ha crecido la evidencia de que la práctica regular de actividad física es un factor clave para el mantenimiento y la mejora de la salud. A pesar de los datos tan concluyentes, los niveles de sedentarismo en la población son demasiado elevados, y se constata de que a medida que transcurren los años, las personas se vuelven más sedentarias, especialmente las mujeres. Este punto de inflexión puede empezar desde jóvenes, es decir, cuando se inician los estudios universitarios o se abandona la escolarización obligatoria. Parece que el aumento de obligaciones, con la consecuente falta de tiempo para actividades de ocio, supone una variable decisiva para adoptar un estilo de vida más sedentario, el cual se puede mantener a lo largo de todo el

ciclo vital. En el trabajo de investigación de doctorado previo a la tesis, titulado *Activitat física quotidiana, exercic físic programat i percepció de salut, en estudiants universitaris*, me enmarqué dentro de esta línea de investigación, con el objetivo de evaluar a toda la comunidad de estudiantes universitarios de la U.A.B. respecto a diferentes conductas de salud, entre las cuales se incluía el nivel de actividad física. Esta investigación se realizó gracias a la implementación de una página web específica que sirvió para recoger los datos, así como de instrumento facilitador de información para los participantes, en función de sus niveles de práctica físico-deportiva. Los resultados de este trabajo se plasmaron en el artículo titulado “*Exercise adherence and well-being in university students*” (sometido a publicación). Con este trabajo previo, pude constatar que los universitarios presentaban altos niveles de sedentarismo, lo cual aumenta el riesgo de que sigan siendo personas sedentarias en un futuro. A partir de estos resultados, me surgió un nuevo enfoque por investigar con la población de gente mayor. En este sentido, mi interés se centró en saber si las personas mayores pueden beneficiarse de la práctica físico-deportiva, puesto que daba por hecho que la respuesta es sí, a nivel de condición física. Pero mi entusiasmo creció aún más cuando iba descubriendo los trabajos de otros investigadores que evidencian los beneficios a nivel mental que aporta la práctica regular de actividad física en esas edades.

En otro dominio de conocimiento, me interesé por las técnicas psicofisiológicas y de neuroimagen, y en general, por la Neurociencia Cognitiva, que han permitido investigar aspectos específicos del envejecimiento cerebral y su relación con los cambios a nivel conductual y cognitivo (Cabeza, 2001; Cabeza, Nyberg y Park, 2005). Además, también ha crecido el número de evidencias que apoyan los circuitos neuronales inhibitorios a nivel cortico-subcortical, que sirven como el link estructural entre los procesos psicológicos (tales como la emoción y la cognición), y los procesos psicológicos relacionados con la salud. Este circuito o link puede ser catalogado por la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Concretamente, algunos autores proponen un modelo de integración neurovisceral en el cual una serie de estructuras neuronales implicadas en la regulación cognitiva, afectiva y autonómica, se relacionan con la VFC y el rendimiento cognitivo (Thayer, Hansen, Saus-Rose y Helge, 2009). Dado que en mi grupo de investigación la VFC es motivo de estudio y se han realizado diversas publicaciones al respecto (Cervantes, Rodas y Capdevila, 2009a, 2009b; Parrado, Cervantes, Pintanel, Rodas y Capdevila, 2010; Parrado, García, Ramos, Cervantes,

Rodas y Capdevila, 2010), ha seguido mi interés por incluir esta variable que puede aportar datos interesantes complementarios a la actividad cerebral.

Esto me permitió pedir una beca de estancias fuera de Cataluña, para poder realizar la parte experimental en el centro de magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego en la ciudad de Madrid. La beca fue concedida y se pudo iniciar la investigación.

La presente tesis doctoral se enmarca dentro de esta línea de investigación, que agrupa diferentes disciplinas como la psicología de la actividad física y la psicología de la salud, la neurociencia cognitiva y la psicología de la vejez. Con la utilización de una de las técnicas de neuroimagen menos invasivas y con mayor resolución espacio-temporal, la magnetoencefalografía, se han estudiado los efectos de la práctica regular de actividad física en la actividad cerebral, en una muestra de personas mayores. Las técnicas de neuroimagen han sido previamente utilizadas para evaluar a la gente mayor en función del nivel de práctica físico-deportiva (Cotman y col., 2007; Ge y col., 2007; van Praag, 2008). Sin embargo, la magnetoencefalografía, a pesar de ser una técnica útil para el diagnóstico de lesiones u otro tipo de patologías a nivel cerebral, hasta nuestro conocimiento no ha sido utilizada para evaluar a una muestra de gente mayor con diferentes niveles de actividad física. En este trabajo, la técnica se ha utilizado con el fin de investigar los patrones de actividad electromagnética en gente mayor, durante la realización de dos tipos de tareas cognitivas diferentes, una tarea de atención selectiva y otra de memoria de trabajo. El capítulo 1 del trabajo se centra en la *Introducción* al ámbito del envejecimiento y las perspectivas socio-demográficas que acompañan a la población actualmente y en los próximos 15-20 años. El capítulo 2 trata de los cambios metabólicos que sufrimos las personas a medida que vamos envejeciendo y cómo el ejercicio físico puede actuar contra estos cambios paliando los efectos negativos propios del proceso de envejecer. En el capítulo 3 veremos los cambios neuroanatómicos que se producen específicamente en el cerebro a medida que envejecemos, dando lugar al progresivo declive cognitivo. Asimismo veremos las hipótesis compensatorias que han ido surgiendo para dar explicación al buen rendimiento cognitivo que pueden mostrar las personas mayores a pesar de este declive cognitivo. Puesto que la práctica regular de actividad física puede influir en la mejora de ciertos procesos cognitivos, en el capítulo 4 veremos los principales beneficios respecto a la salud, el bienestar físico y psicológico, y las relaciones sociales, que pueden conseguir las personas que mantienen un estilo de vida físicamente activo. El capítulo 5 muestra los fundamentos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como sistema para analizar la función autonómica de las personas

mayores, la cual repercute en la funcionalidad y la salud cardiovascular. El capítulo 6 repasa las principales técnicas de neuroimagen empleadas para el estudio de los procesos cerebrales. La técnica de magnetoencefalografía se presenta de manera más detallada ya que ha sido escogida para realizar la investigación. Los capítulos 7 y 8 corresponden al planteamiento y los objetivos de la investigación, así como al método empleado para llevarla a cabo, respectivamente. Finalmente, los capítulos 9 y 10 muestran los resultados encontrados así como su discusión.

## CAPÍTULO 1

### 1. INTRODUCCIÓN.

La palabra “envejecimiento” es un término que utilizamos frecuentemente, pero que resulta difícil de precisar en cuanto al significado. En todas las poblaciones hay personas que envejecen más deprisa y otras lo hacen más despacio. Esto ha llevado a que los científicos distingan entre *edad cronológica* (se mide por el paso del tiempo) y *edad biológica* (expresión de lo lejos que hemos llegado en el camino que va desde el nacimiento hasta la muerte). El envejecimiento es un proceso natural que comienza en el momento en que un ser es concebido, prosigue durante toda la vida y termina con la muerte. Cuando se hace referencia al término envejecimiento, se percibe como un proceso de degradación al que se llega tras un período de desarrollo (Kirkwood, 2000). Esto le confiere al término una connotación negativa puesto que se utiliza como sinónimo de vejez, obviando que es una etapa del ciclo vital donde la persona posee un mayor grado de sabiduría y armonía, y puede obtener los máximos beneficios de la experiencia adquirida.

*Envejecimiento* se entiende como la suma total de los cambios dependientes del transcurso del tiempo, que ocurren durante la vida de un individuo, después de que se haya alcanzado la madurez de talla, forma y función; estos cambios son diferentes de los cambios circadianos, estacionales u otros ritmos biológicos y, además, son comunes a todos los miembros de la misma clase o especie (Finch, 1977; en Meléndez, 2000). Al constituir un proceso de cambio continuo, el envejecimiento se concibe como un proceso de evolución en el cual las modificaciones psicológicas profundas del individuo aparecen a lo largo de todo su ciclo vital (*long life span*) (Muñoz y Alix, 2002).

A pesar de que envejecer es un proceso del que ningún ser humano se libra, los detalles de cómo envejece cada persona varían considerablemente. Este fue uno de los hallazgos más importantes que aportó el famoso Estudio Longitudinal de Baltimore, iniciado y dirigido por Nathan Shock en 1958 (Andres, 1979) para medir cómo se envejece. Los resultados que se obtuvieron a lo largo de los años, demostraron que no todo el mundo envejece de la misma manera y las personas mayores no manifiestan demasiada angustia con las preocupaciones relativas a la salud ya que esperan presentar algún empeoramiento achacable a la edad.

Hay diversas teorías que intentan explicar el por qué de los cambios que suceden al envejecer (Muñoz, 2002a). Las más reconocidas son: la teoría de envejecimiento celular, la teoría exógena o medioambiental, la teoría genética y la teoría mixta. La naturaleza multifactorial del envejecimiento obliga a no desechar ninguna de las teorías que intentan explicarlo, sino a aunar todas las evidencias de cada una de ellas, creando una teoría mixta que englobe y aúne todas las evidencias disponibles.

Uno de los aspectos negativos asociados al proceso de envejecer es la discriminación que se hace por razones de edad, es decir, la devaluación de una persona por el mero hecho de tener una edad avanzada. Esta visión es aún más grotesca cuando se lleva al extremo y se ofrece un tratamiento infantil a las personas mayores por parte de las instituciones e incluso la propia familia. Para evitar que ocurra esto, hay que tener claro que fragilidad y dependencia física no implican necesariamente debilidad mental. Gracias al hecho de que muchas personas mayores conservan una excelente calidad de vida, se están cambiando algunos estereotipos sociales asociados a la vejez, intentando disminuir esa concepción peyorativa implícita en el término envejecimiento para asociarla a un período de crecimiento y desarrollo en el cual la experiencia de la persona juega un papel fundamental. Algunos autores (Muñoz y Alix, 2002) sostienen que es muy importante adoptar una visión positiva del envejecimiento, la cual favorecerá la investigación básica y aplicada sobre este proceso y ayudará a modificar los prejuicios y conductas de los cuidadores que atienden al colectivo de personas mayores. En este sentido, mantener una actitud positiva ayuda al cuidador a primar los aspectos de desarrollo pero sin obviar los déficits, a la vez que se abren nuevos horizontes y posibilidades para la recuperación de los decrementos que se han producido. También se aconseja adoptar una visión positiva sobre el proceso de envejecimiento de las personas muy mayores.

Durante mucho tiempo el análisis de las causas del proceso de envejecimiento se focalizó principalmente en la evolución decreciente de la fecundidad y sus consecuencias en la estructura por edades de la población. Constituye una realidad actual el hecho de que las tasas de mortalidad han descendido de forma similar en todas las edades, por lo tanto, se está produciendo un marcado envejecimiento de la población como consecuencia de la prolongación de la vida de las personas mayores. Este fenómeno genera que aumente considerablemente el número de personas frágiles, así como también se elevan los problemas de salud pública relacionados con este colectivo. Desde una perspectiva global, el estudio del envejecimiento abarca varias tendencias

como la compresión de la morbilidad, el envejecimiento saludable, la fragilidad, los cuidados y las personas centenarias. Este estudio que implica tantos componentes, debería interesar no sólo a la comunidad científica, sino también a la sociedad en cuanto a al efecto o impacto del trabajo que repercutirá en ella (desde una dimensión social, económica y política) (Abellán, 2009; en López-Trigal, Abellán y Godenau, 2009).

Con la existencia de sesgos perceptivos y conceptuales respecto a las personas mayores, queda patente que la población mundial está envejeciendo. Para tener una idea de la repercusión social que tiene lo comentado anteriormente, a continuación se reflejan algunos datos estadísticos que nos dan una idea de la magnitud del fenómeno. Actualmente, la esperanza de vida sigue aumentando en muchas poblaciones, una vez alcanzadas tasas muy bajas de mortalidad infantil y, en general, en edades jóvenes y adultas, principalmente gracias a la reducción de la mortalidad de las personas mayores. Esta dinámica tiene como consecuencia que cada vez más la población viva hasta más tarde y una proporción creciente de ella alcance edades extremas. Sin embargo, parece que se presta poca atención a las condiciones cotidianas de las personas mayores y los ancianos, especialmente desde los altos estamentos incluidos los gobiernos estatales y/o autonómicos (Gènova, 2009; en López-Trigal y col., 2009).

No fue hasta la Segunda Asamblea Mundial sobre envejecimiento, realizada en Abril de 2002 en Madrid, que empezó a tener importancia la preocupación existente en cuanto al envejecimiento de la población en países del tercer y cuarto mundo. Este envejecimiento puede tener consecuencias tales como un mayor empobrecimiento de estos países, olas migratorias hacia los países del primer y segundo mundo, generación de nuevos brotes xenófobos, problemas de convivencia entre culturas, entre otros. Quizá una de las causas que habían generado esta despreocupación fuera por los sesgos generados a la hora de entender el proceso de envejecimiento, la vejez y la población anciana. Entre estos sesgos destacan:

- Los ancianos conforman un grupo homogéneo.
- Los ancianos son los depositarios del conocimiento y la sabiduría.
- Los ancianos generalmente están solos o aislados, enfermos, son frágiles, dependen de los otros y tienen graves deterioros cognitivos.
- Los ancianos están deprimidos y con la edad llegan a ser más difíciles y rígidos.

Cuando se estudia el fenómeno del envejecimiento, hay que diferenciarlo del término longevidad. El estudio de la longevidad se interesa tanto por el avance en las

edades máximas del ciclo vital como por la creciente proporción de personas que sobreviven hasta edades elevadas. La longevidad se interesa por la duración de la vida, y en consecuencia remite fundamentalmente al impacto de la mortalidad. Mientras que, en el estudio del envejecimiento, se combinan diferentes conceptos como la longevidad, la fecundidad y los movimientos migratorios.

Según el *Plan of Action of Ageing* elaborado por la O.N.U. en 1982, se preveía que: el índice de envejecimiento de los países desarrollados pasara de un 15% experimentado en 1975, a un 23% para el año 2025; el índice de envejecimiento de los países en vías de desarrollo pasara de un 6% en 1975, a un 12% en 2025. Se espera que la transformación demográfica del planeta suponga el paso de 600 millones de personas de edad avanzada en la actualidad, a casi 2000 millones en el año 2050. Por lo tanto, se espera que antes de que llegue el año 2050 habrá más personas de 60 años y más, que personas menores de 15 años. Esto supondrá que la proporción de personas mayores de 60 años se duplicará entre los años 2000 y 2050, pasando de un 10 a un 21%, mientras que la proporción de niños disminuirá pasando de un 30 a un 21%. Las previsiones para el año 2025 respecto a la ratio por géneros son (ratios mujeres: hombres):

- en países desarrollados: 100:53,  $\geq 80$  años; 100:78, 60-69 años.
- en países en vías de desarrollo: 100:78,  $\geq 80$  años; 100:96, 60-69 años.
- en España (según el I.N.E., 2000), los ratios son: 100:84,  $\geq 80$  años; 100:88, 60-69 años.

La población española ha experimentado un aumento extraordinario de la supervivencia (Gómez y Boe, 2004). Consecuentemente, cuenta con un alto grado de longevidad y un notable nivel de compresión de la mortalidad. En el año 2006, la edad modal de muerte se situaba entre los 89.1 años para las mujeres y 84.5 para los hombres, situándose actualmente entre las más elevadas del mundo. La esperanza de vida a los 65 años ha aumentado su ritmo de mejora, incrementando su tasa progresivamente desde inicios del año 1970. España se ha convertido en el país con mayor esperanza de vida de la Unión Europea para las mujeres (81.9 años) y el tercero para los hombres (74.9 años).

Con el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad, resulta relevante conocer cómo auto-perciben su estado de salud nuestros mayores. En este sentido, respecto al estado de salud percibido de la población española, el Instituto Nacional de Estadística (2000), informó que un 35% de mujeres y un 22% de hombres, de  $\geq 65$  años, manifiesta tener un estado de *salud malo*, frente al 18% de mujeres y el 15% hombres de 45-64 años, y el 7% de mujeres y el 5% de hombres, de 30-44 años.

Se observa una progresión clara con la edad hacia una percepción de la salud propia más deteriorada, y más en el caso de las mujeres. En cambio, un dato positivo es que un 63% de mujeres y un 77% de hombres mayores de 65 años, consideran que su salud es *buena o aceptable*. Aunque las investigaciones no permiten afirmar que haya una clara relación entre *edad determinada y aparición de enfermedad*, se deben tener en cuenta los resultados obtenidos en el estudio longitudinal de Framingham, iniciado en 1948 hasta Noviembre de 2001 (Seshadri, Wolf, Beiser, Vasan, Wilson, Kase y col., 2001). Los resultados del estudio mostraron que haber padecido hipertensión en la edad adulta, aumenta el riesgo de infarto en la vejez en un rango de 68-92% para la edad de 60 años, 14%-72% para los 70 años y 32% en los 80 años. Los autores sugirieron la necesidad de prevenir, diagnosticar y tratar los aumentos de presión sanguínea en la vida adulta para reducir riesgos de infarto en la vejez. Las encuestas de salud señalan una tendencia a mejorar el estado de salud entre las personas mayores, aunque paralelamente también aumenta el número de personas con enfermedades crónicas, discapacitadas y dependientes. Esto lleva a poner en un lugar prioritario la promoción de una vejez saludable. Los datos estadísticos hacen pensar que los ancianos no conforman un grupo homogéneo. Si bien es cierto que comparten muchas similitudes, dentro de este grupo siguen existiendo diferencias individuales psicológicas, biológicas y sociales. Esto conlleva que también sea difícil prever las consecuencias sobre el bienestar psicológico, económico y social de este grupo.

Dado que envejecer no es un privilegio de unos pocos sino más bien la consecuencia del paso del tiempo que nos afecta a todos, resulta de vital importancia insistir en el tema de mejorar la calidad de vida. Pero no a cualquier precio, sino manteniendo unas condiciones de vida que la hagan satisfactoria para las personas. A la hora de diseñar y poner en práctica programas de evaluación e intervención con personas mayores de una manera “protocolizada”, se debe tener en cuenta que por llegar a mayores no se pierde la individualidad y seguimos teniendo capacidades, necesidades y deseos diferentes (Lidón y García, 2009).

*Envejecer* se tiende a considerar como un principio inevitable, universal, determinado y negativo de la especie humana. El envejecimiento constituye un proceso común a toda forma de vida, que marca la duración de cada especie. Está claro que cada sociedad, cada cultura, cada momento histórico tiene una visión distinta del anciano. En sociedades pequeñas y tradicionales, el anciano posee una visión positiva, de respeto y valoración real, ya que suele ser el consejero y la fuente de sabiduría. En las sociedades

modernas e industriales, altamente marcadas por el concepto de producción y competencia, se suele tener una visión más negativa de la persona mayor, ya que se tiende a prescindir de todo lo que no sea productivo. Bajo este principio que opera en nuestra sociedad, se ve a la persona mayor como inservible, improductiva e incluso molesta. Y esto no deja de ser más que un prejuicio puesto que cometemos un gran error si sólo juzgamos a nuestros mayores en términos de producción. Es más, las personas mayores pueden ser útiles y productivas hasta el final de sus días. El estilo de vida y la acción de medio ambiente sobre cada sujeto, condicionará el proceso de envejecimiento ajustándolo a un ritmo individual.

De acuerdo con Oña (2004), cuando nos referimos a “persona mayor”, podemos entender el concepto desde dos perspectivas diferentes: estática (relacionada con un rango determinado de la edad de la vida) y dinámica (realza el proceso de envejecimiento más que el estado). Dentro de las sociedades desarrolladas, la perspectiva estática hace coincidir la vejez con la edad de jubilación, y esto genera una serie de conceptos como “mayor”, “anciano”, “viejo”, “tercera edad”, que ofrecen una visión negativa de las personas que alcanzan una determinada edad. Se debería poner más énfasis en la perspectiva dinámica, puesto que el envejecimiento es un proceso que no se puede evitar pero hay que tener en cuenta que no todos los sujetos de cada especie envejecen de la misma forma (siendo más evidente en la especie humana). Por lo tanto, no van a ser sólo las determinaciones genéticas de cada especie las que determinen la forma y el ritmo de envejecimiento, ni el incremento de la edad de los organismos debe ser un proceso negativo. El envejecimiento se puede diferenciar en función de las actividades que realice cada persona, pudiendo conseguirse una alta calidad de vida hasta el final de la vida, en lugar de una larga e inevitable agonía.

Dentro de esta concepción dinámica del proceso de envejecer, se enmarca un modelo teórico que incluye los tres planos que constituyen el envejecimiento como son el biológico, el psicológico y el social. Este modelo fue enunciado por Baltes (Baltes y col., 1981) y que sigue vigente actualmente, llamado modelo del “Life-Span” o del “Ciclo Vital”, el cual supone una especie de rebeldía contra la idea de que el ser humano se deteriora y condena a partir de una edad determinada. La perspectiva de este modelo considera que el desarrollo y la vida es un proceso de cambio continuo que transcurre desde la fecundación del óvulo hasta la muerte, que tiene ritmos y manifestaciones distintas en función de las actividades que realice la persona y, por lo tanto, dependerá de las interacciones del organismo con el medio ambiente. En este

sentido, el aspecto biológico constituye sólo el sustrato, donde se apoyan los aspectos psicológico y social, manteniendo una interacción entre ellos para su relación con el medio. Para este modelo, el desarrollo humano dura toda la vida, pudiendo aplicarse al estudio del envejecimiento. Apuesta por la autonomía y funcionalidad de los mayores a través de una mayor calidad de vida que evitará un mayor coste económico, social e institucional para los gobiernos. La mayor calidad de vida se conseguiría mediante el aprendizaje y el mantenimiento de unos hábitos de vida saludables, donde la actividad física ocupe un lugar importante.

Los enfoques teóricos y la variabilidad del proceso de envejecimiento ponen en duda el postulado que sostiene el decremento universal e irreversible de las funciones cognitivas en todos los seres a lo largo de su existencia. Por tanto, se mantiene la controversia a la hora de determinar si en el envejecimiento en general, y en el envejecimiento cognitivo en particular, predomina la influencia de la biología sobre el medio, o viceversa. Gracias al desarrollo y mejora de las técnicas de neuroimagen, los investigadores han podido abordar estas cuestiones y, desde diferentes disciplinas, se sigue ahondando para una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen al envejecimiento así como las variables que pueden actuar de mediadoras para paliar los efectos de este proceso irrefrenable para el ser humano a día de hoy.

## CAPÍTULO 2

### **2. ENVEJECIMIENTO METABÓLICO Y EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA LONGEVIDAD.**

#### **2.1. Cambios asociados al proceso de envejecer.**

Los cambios asociados al envejecimiento son fácilmente observables ya que suponen una disminución para hacer el trabajo físico, acompañada de una pérdida de la flexibilidad y el equilibrio, de una disminución de la capacidad cardiovascular (con la consecuente disminución del consumo máximo de oxígeno) y de un retraso en los tiempos de reacción. Estos cambios ocurren independientemente de los niveles de forma física de las personas y pueden agravarse según la adquisición de ciertos hábitos y de la inactividad física a lo largo de los años.

El colectivo de gente mayor se ve afectado principalmente por tres problemas importantes: la disminución en la capacidad funcional del corazón (en muchos casos asociada a problemas de tipo cardiovascular y disminución del consumo máximo de oxígeno), las alteraciones posturales que son consecuencia de un debilitamiento de la musculatura esquelética y la pérdida de movilidad articular y de la flexibilidad. Estos problemas pueden generar otros trastornos en este colectivo, es decir, si cada vez se hace más difícil la coordinación de movimientos, se provoca una disminución en la calidad de vida de las personas, éstas se vuelven más pasivas y más dependientes de otras personas. Esto puede generar un círculo vicioso dado que estas personas pueden caer más fácilmente en depresiones y/o problemas emocionales que deriven en más aislamiento e inactividad. La *Figura 1* ilustra este círculo vicioso en el que resulta fácil caer, pero que es más difícil de romper.

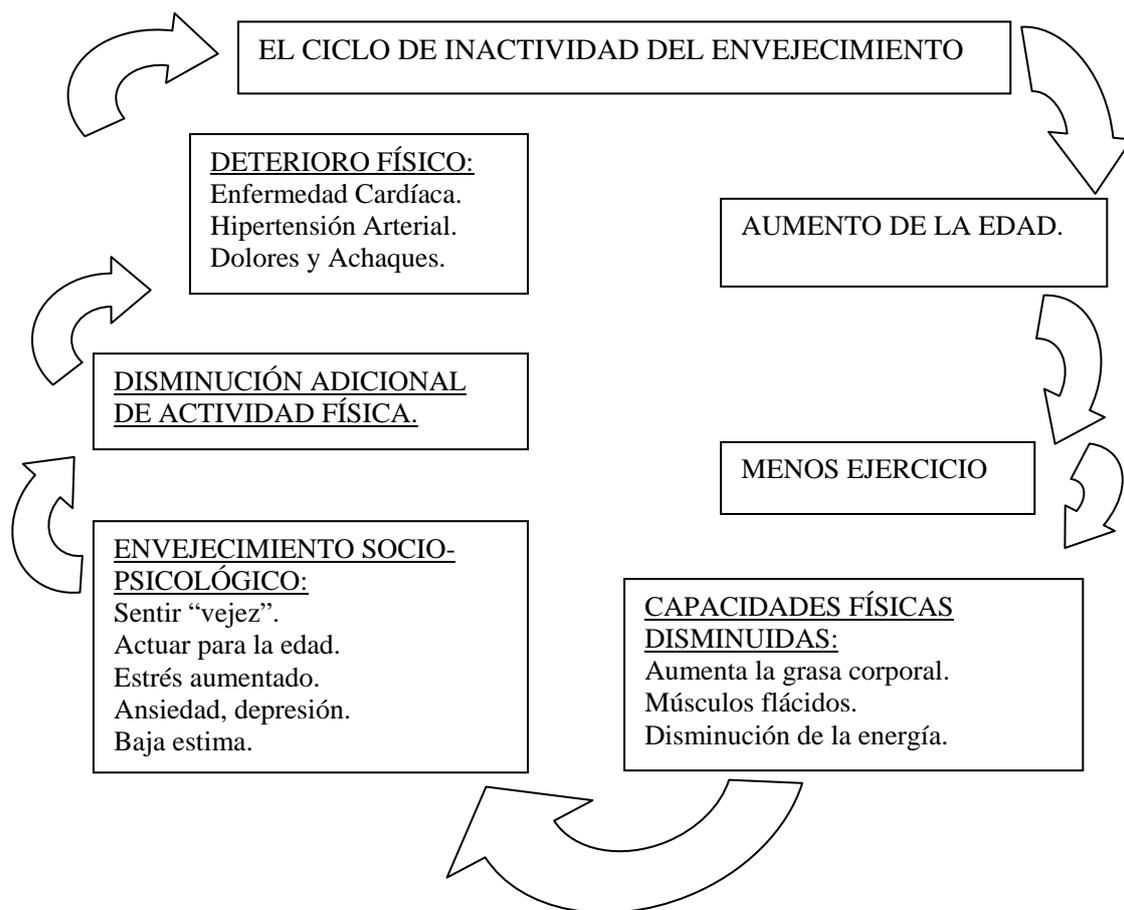


Figura 1. El envejecimiento y la inactividad se suman y el deterioro afecta a la totalidad del individuo (en Meléndez, 2000).

La mejor manera de romper este círculo es ponerse en marcha, es decir, empezar y mantener algún tipo de actividad física que acabe con el estado de inactividad y se eviten las consecuencias posteriores que resultaran perjudiciales para la salud. Por este motivo, aunque la práctica de actividad física es recomendable en cualquier rango de edad, en la gente mayor adquiere una mayor relevancia si cabe puesto que los efectos resultarán evidentes tanto para la capacidad de movimientos como en la apariencia de las personas y en la mejora de la capacidad cognitiva (Meléndez, 2000).

## 2.2. Pruebas científicas que explican la función del ejercicio en la longevidad.

El envejecimiento es un proceso complejo que conlleva una serie de cambios progresivos, los cuales conducen finalmente a la muerte del individuo. Desde hace mucho tiempo, los seres humanos han tenido entre sus inquietudes el como prolongar su vida, vencer el envejecimiento y vivir eternamente. Entre las diferentes teorías surgidas

para explicar el proceso del envejecimiento, el concepto mayoritariamente admitido por la comunidad científica internacional es que, como cualquier función del organismo, el envejecimiento está producido por la interacción de varios mecanismos moleculares que actúan simultáneamente. Entre estos mecanismos destacan los siguientes (Marcos-Becerro, Rosety y Ordóñez, 2004): a) el acortamiento del telómero debido a la supresión de la telomerasa en las primeras etapas de la embriogénesis; b) la activación de un mecanismo relacionado con la edad que estimula la síntesis de las proteínas del shock por el calor; c) la supresión incompleta de la producción y eliminación de las especies oxígeno-reactivas producidas en las mitocondrias y d) la acumulación de mutaciones en el genoma de las células somáticas, lo que puede conducir a la formación de neoplasias, a la atrofia de los tejidos y a la disminución de la función de los órganos e incluso a la formación de neoplasias.

Los avances en biología molecular parecen sugerir que el envejecimiento está predominantemente determinado por factores genéticos, es decir, se produciría por la activación de genes del envejecimiento y la desactivación o represión de genes de la longevidad, en cuya regulación participarían distintos mecanismos. En este sentido, parece que en los humanos, al menos un cuarto de la variación individual de la esperanza de vida tendría un marcado carácter hereditario (Cournil y Kirkwood, 2001).

Han sido propuestas muchas teorías diferentes para intentar explicar por qué envejecemos. Por ejemplo, hay dos teorías bastante extendidas que guardan relación con los mecanismos del envejecimiento: la *senescencia programada* (implica que existe un proceso degenerativo controlado y dependiente del tiempo que sigue una fórmula predeterminada de base genética; en consecuencia, las células pueden dejar de producir un factor necesario para que continúe la función celular, se suprima la producción de un elemento nocivo o se mantengan los procesos vitales de reparación celular) y la *senescencia aleatoria* (indica que las modificaciones nocivas de las células se producen de modo casual; los efectos de los cambios perjudiciales aleatorios se acumulan y la propensión para que ocurran tales fenómenos aleatorios aumenta con la edad). Está claro que el individuo envejece porque envejecen las células y porque las células que no se multiplican acumulan probablemente más componentes anormales. Aunque la genética puede hacer que los cambios producidos por el envejecimiento sean más rápidos o más lentos para las personas (Strasser, 1988). Estas dos teorías siguen los principios del envejecimiento celular, por tanto, el envejecimiento de la persona se podría considerar como la suma del envejecimiento de cada una de sus células. No

obstante, parece que aún no hay un consenso entre los investigadores y para entender los mecanismos que subyacen al envejecimiento, sería necesaria una recopilación de los diferentes enfoques teóricos.

Para entender cuáles son estos mecanismos responsables del declive gradual que produce el envejecimiento y su funcionamiento, los apartados que siguen a continuación exponen una síntesis de los mismos y cómo se relacionan con la práctica de ejercicio físico.

### **2.2.1. Envejecimiento y Ejercicio: Tumores. El telómero y la telomerasa.**

Los telómeros (“Telos”: fin; “Meros”: parte) son estructuras dotadas de gran especialización compuestas por ADN no codificante y proteínas situadas en la porción terminal de los cromosomas de células eucariotas. No codifican información genética y son sacrificados para proteger genes esenciales de la erosión producida tras cada división celular. Son estructuras altamente dinámicas que participan en múltiples e importantes funciones como la conservación de la integridad estructural de los cromosomas, la organización del material genético durante la replicación celular y la regulación de la vida media celular. Se está evidenciando que los telómeros podrían influir en la expresión de algunos genes y esto, unido al resto de funciones, hace que se les pueda atribuir un papel importante en el cáncer y el envejecimiento (Campisi, Kim, Lim y Rubio, 2001). La longitud del telómero varía entre los cromosomas de una misma célula, entre las distintas células del organismo y entre las diversas especies. Cobra importancia la determinación aproximada de la edad cronológica de una persona a partir de la longitud del telómero. En el proceso de división celular, el telómero alcanza un determinado tamaño después de sus sucesivos acortamientos y se llega a una fase denominada M1 en la que se activan algunas vías metabólicas donde se produce una inhibición celular, haciendo que la célula quede en un estado de senescencia. Por lo tanto, el acortamiento telomérico parece ser una importante evidencia de que la senescencia replicativa ocurre *in vivo*, y durante el envejecimiento del organismo, siendo responsable de los cambios tanto celulares como moleculares que ocurren en esta etapa (Wright y Shay, 2002). La senescencia replicativa ocurre cuando se alcanza el límite de 50 divisiones celulares y, en este caso, las células sufren una serie de cambios genéticos, bioquímicos y morfológicos que pueden interpretarse como manifestaciones inherentes a su envejecimiento. El progresivo y gradual acortamiento del telómero en

cada ciclo de duplicación celular se acompaña de la activación de los mecanismos que intervienen en la senescencia replicativa, o periodo de estancamiento proliferativo irreversible. Es decir, con cada división celular, los telómeros disminuyen su tamaño hasta hacer, aparentemente, imposible una nueva división celular (como si fuera un figurado *reloj genético*) y se desencadena un proceso que llevará a la muerte celular.

Parece que los mecanismos que podrían invertir el proceso de acortamiento de los telómeros, mediante unos enzimas llamados telomerasas (enzimas polimerasas encargadas de la síntesis de las secuencias repetidas de los nucleótidos que componen los telómeros), son sólo parcialmente efectivos y acaban por no poder resolver el acortamiento de los telómeros. Las telomerasas se expresan en células tumorales, por lo que el conocimiento detallado tanto de los telómeros como de las telomerasas puede permitirnos considerarlas como objetivos diana para nuevas terapias anticancerosas. De hecho, en algunos tipos de cáncer la detección de altos niveles de actividad telomérica se corresponden con un mal pronóstico de la enfermedad.

El nivel de acortamiento telomérico está condicionado por el estrés oxidativo y por la capacidad de defensa antioxidante de las distintas líneas celulares. Y el estrés oxidativo así como los radicales libres, se encuentran íntimamente relacionados con los procesos de envejecimiento. Un estudio realizado con atletas profesionales en comparación con personas sanas, demostró que el ejercicio físico previene el acortamiento telomérico, ejerciendo un efecto protector contra el envejecimiento del sistema cardiovascular. Los atletas de este estudio mostraron menor frecuencia cardiaca, presión sanguínea y masa corporal. Los autores concluyeron que el ejercicio físico practicado durante muchos años activa la función de la telomerasa y reduce el acortamiento telomérico en los leucocitos humanos, por lo tanto, el ejercicio ejerce un efecto protector sobre las paredes de los vasos sanguíneos, reduciendo el impacto de los cambios asociados a la edad (Laufs, Werner, Fürster, Widmann, Pöss, Roggia y col., 2009).

### **2.2.2. Envejecimiento y Ejercicio: Mitocondrias.**

Con el paso del tiempo la acumulación de materiales anómalos en las células de todo el organismo (proteínas y otras moléculas anómalas) va aumentando con el paso del tiempo, y algunos de los orgánulos celulares, como las mitocondrias, también cumplen su función con menos eficacia. Las mitocondrias son unos organelos

distribuidos por el citoplasma de las células, de cuyo contenido se aíslan mediante una membrana de dos capas constituidas por lípidos y proteínas. Su actividad es de gran importancia para la función de la cadena respiratoria. Entre las funciones de las mitocondrias se encuentran: la oxidación de los ácidos grasos y el piruvato; la transferencia de electrones desde los portadores solubles al sistema de la membrana interna y el control de la apoptosis o muerte celular programada. La mitocondria posee genes específicos en cuyo ADN se halla depositada la información que permite la síntesis de 37 moléculas indispensables para producir la energía que las células del organismo necesitan, a través de la formación de la *adenosina trifosfato* (ATP) y la ayuda del oxígeno. La vida y función de las proteínas la definen dos acontecimientos: la síntesis y la degradación. En el músculo, el predominio de la síntesis sobre la degradación produce hipertrofia muscular, y lo contrario conduce a la atrofia o sarcopenia (disminución de la masa muscular con la consecuente pérdida de fuerza). El envejecimiento se acompaña de alteraciones muy ostentosas en el sistema muscular, sobre todo de la sarcopenia, la cual genera un empeoramiento de la calidad de vida de los ancianos e incluso puede acabar con su vida. Esta alteración acarrea déficits funcionales, de manera que las personas cada vez más son reacias a realizar movimientos complejos, desplazamientos de mayor o menor duración y elevación de cargas. Consecuentemente, aparece el sedentarismo y después la incapacidad. El sedentarismo que acompaña a la sarcopenia son dos factores importantes en la disminución del metabolismo basal y, consecuentemente, contribuyen al sobrepeso y la obesidad, que a su vez influyen negativamente en la actividad física (acarreado problemas cardiovasculares, atrofia ósea o fracturas debido a la atrofia) (Marcos-Becerro y Miquel, 2004).

No hay duda de que el envejecimiento modifica negativamente las funciones mitocondriales en todos los órganos y sistemas, tanto en humanos como en animales (Bejma, Ramires y Ji, 2000). En cambio, el ejercicio (sobre todo aeróbico) mejora la resistencia muscular y ejerce un efecto favorable en este tejido ya que aumenta el contenido de mitocondrias en el músculo. En las personas mayores sin experiencia deportiva, el entrenamiento aerobio realizado durante algunas semanas, aumenta la actividad de las enzimas mitocondriales y la producción de ATP en los miocitos, y a su vez eleva el nivel de la VO<sub>2</sub> max., igual como pasa en jóvenes que hacen el mismo tipo de ejercicio (Lim, Kim, Park, Kim, Cho y Yim y col., 2000). Por lo tanto, es importante dar continuidad al entrenamiento aeróbico ya que las personas que siguen entrenando

con alguna intensidad esta capacidad aeróbica, poseen una actividad de las enzimas oxidativas y una densidad capilar similar a los más jóvenes bien entrenados, y superior a la de los sedentarios jóvenes o ancianos (Proctor, Sinning, Walro, Sleck y Lemon, 1995).

A pesar de que los trabajos publicados en la literatura científica que tratan de la acción del ejercicio sobre las mitocondrias musculares son muy escasos, se ha demostrado que el ejercicio – con independencia de su intensidad, frecuencia y duración- además de aumentar el número de mitocondrias musculares, hace lo mismo con su contenido, primero por el incremento de su volumen, y después por el aumento de la actividad de las enzimas, lo que lleva implícito la mejoría de la capacidad para sintetizar ATP por gramo de músculo. Además, se incrementa el número de copias del DNA mitocondrial, lo que conduce a un mayor contenido de mitocondrias en el músculo (Hood, Takahashi, Connor y Freyssenet, 2000). Por lo tanto, el ejercicio aeróbico mejora la resistencia muscular y ejerce un efecto favorable sobre este tejido en el envejecimiento.

### **2.2.3. Envejecimiento y Ejercicio: Proteínas del Estrés.**

Los fenómenos que acompañan a los acontecimientos que sufren los seres vivos (temperaturas elevadas, hibernación, preconditionamiento isquémico) hace que las células deban protegerse contra estos agentes estresores. Por ejemplo, el estrés excesivo puede producir daños más o menos importantes en el ADN (algunos de los cuales pueden ser reparados). La muerte celular por apoptosis o necrosis, o la reparación defectuosa de los desperfectos celulares dan lugar a alteraciones secuenciales del ADN, y posiblemente al desarrollo del cáncer, enfermedad muy común en la población envejecida. Para paliar estos efectos, el cuerpo genera mecanismos protectores, entre los que destacan *las proteínas del shock térmico*. Las proteínas incluidas en las células desempeñan una función muy importante en el mantenimiento de la homeostasis. Cuando la homeostasis se ve alterada por un agente estresor, se produce una respuesta inmediata de la célula, consistente en sintetizar una serie de proteínas a las que se conoce como “proteínas del estrés” (SPs) (Pelham, 1982). Las proteínas del estrés se dividen en dos grupos:

- Proteínas del shock térmico (*heat shock protein; HSP*), donde se incluyen casi todas las proteínas del estrés.

- Proteínas reguladas por la glucosa (GRPs), originadas por el agotamiento de la glucosa y otras causas.

Ambos tipos de proteínas tienen la finalidad de luchar contra las alteraciones y los defectos de la síntesis de las proteínas celulares, con el objeto de proteger a las células de los daños que puedan sufrir. Cualquier tipo de estrés (entendiéndolo como la alteración de la homeostasis), es capaz de inducir la producción de estas proteínas HSP, especialmente el estrés producido por las temperaturas elevadas, el estrés oxidativo, las modificaciones del pH y la concentración de calcio, la isquemia, la disminución de la glucosa y otros varios agentes que inducen estrés, entre los que se encuentra el ejercicio.

El ejercicio, especialmente el intenso y prolongado, aumentan la síntesis de este tipo de proteínas en órganos tan importantes como el corazón y el músculo esquelético. En este sentido, el ejercicio induce la expresión de las HSPs en las células y en los tejidos. Así, mientras el ejercicio demasiado intenso origina modificaciones substanciales en el ADN de los leucocitos periféricos, el moderado o el entrenamiento regular ejercen un efecto protector contra el daño del DNA originado por el ejercicio intenso. El aumento de la actividad de los antioxidantes endógenos y la expresión de ciertas HSPs (concretamente las proteínas HSP70, HSP27 y HO1), observados en respuesta al entrenamiento, presupone que el ejercicio influye beneficiosamente en la salud (Fehrenbach y Northoff, 2001).

#### **2.2.4. Envejecimiento y Ejercicio: Degradación de las Proteínas.**

A pesar de que existen mecanismos reparadores celulares, hay que tener en cuenta que para el mantenimiento de la vida en los seres aeróbicos, es imprescindible la presencia del oxígeno. Este fenómeno fisiológico se ve acompañado de la producción de una serie de cuerpos químicos conocidos como *radicales libres de oxígeno* (RLO) y otras *especies oxígeno reactivas* (EOR). Estas sustancias originan modificaciones en los hidratos de carbono, lípidos, ácidos nucleicos, aminoácidos y proteínas. Las acciones originadas por los radicales libres sobre el organismo se las denominan *estrés oxidativo*, y se reserva el término envejecimiento para los efectos producidos en las células y los sistemas fisiológicos. La actuación de los radicales libres es capaz de alterar la estructura de las proteínas y de originar la excisión del ADN, modificaciones que pueden conducir a graves problemas de salud, como alteraciones del sistema inmunitario, la aterosclerosis, el cáncer o acelerar el proceso de envejecimiento. La

función de los radicales libres sólo se interrumpe por la acción de los antioxidantes (entre los más conocidos destacan los betacarotenos, ácidos grasos, azúcares, algunos aminoácidos, alfa tocoferol, glutatión reducido, la ubiquinona o coenzima Q10). Las evidencias señalan que los daños causados por la oxidación se acumulan en las células a medida que pasa el tiempo, lo que contribuye al proceso de envejecimiento. Concretamente, las sustancias que dan lugar a ciertas modificaciones en los aminoácidos se traducen después en disturbios de la función enzimática de las proteínas. Normalmente existe un equilibrio homeostático, en el que la cantidad de proteínas contenidas en el organismo permanece constante, el recambio de las mismas no se modifica. Pero si se produce un desequilibrio y se altera la función celular, tanto la concentración como la capacidad funcional de las células se verá afectada. Será cuando se produzca la degradación de las proteínas con el fin de eliminar todas las dañadas o desestructuradas. Este proceso se lleva a cabo mediante diferentes procesos metabólicos: la vía lisosomal, el sistema calpaina y la vía ubiquitina-proteasoma.

El envejecimiento afecta a la oxidación de las proteínas y a sus mecanismos degradativos, en especial a la funcionalidad del proteasoma (complejo que se encarga de degradar las proteínas). El incremento en proteínas anormales observado en el envejecimiento puede ser debido a un aumento del daño oxidativo producido por los radicales libres, la pérdida de la actividad del proteasoma, o la combinación de ambos (Sitte, Merker, Von Zglinicki y Grune, 2000). Dado que a medida que transcurren los años, el tipo de fibras puede cambiar con la edad hacia el lado oxidativo, no está claro si las alteraciones producidas a nivel celular son consecuencia del envejecimiento o derivadas de la disminución de la actividad física. Por lo tanto, el ejercicio físico se presenta como un factor con un papel importante para contrarrestar los efectos oxidativos que pueden alterar la función celular. Aunque los trabajos publicados en esta línea aún son escasos, es conocido el papel importante que tiene el proteasoma en la atrofia muscular, la cual se ve beneficiada por la práctica de actividad física. En este sentido, el ejercicio de intensidad moderada favorece que aumente la actividad del proteasoma en el músculo y esto significa una mejor respuesta adaptativa contra el estrés oxidativo (Marcos-Becerro y Lozano-Teruel, 2004).

### **2.3. Resumen.**

El envejecimiento del ser humano es un proceso natural, gradual, con cambios y transformaciones que se producen a nivel biológico, psicológico y social, aparecidos en

el transcurso de los años y unidos al desarrollo y al deterioro. Los avances en biología molecular parecen sugerir que el envejecimiento está predominantemente determinado por factores genéticos, en cuya regulación participarían distintos mecanismos. En este sentido, parece que en los humanos, parte de la variación individual de la esperanza de vida tendría un marcado carácter hereditario (Counil y Kirkwood, 2001). Dos de las teorías más relevantes para explicar por qué envejecemos son: la *senescencia programada* y la *senescencia aleatoria*. No obstante, como no hay consenso para entender los mecanismos que subyacen al envejecimiento, sería necesaria una recopilación de diferentes enfoques teóricos.

El envejecimiento está producido por la interacción de varios mecanismos moleculares que actúan simultáneamente. Entre estos mecanismos destacan: a) el acortamiento del telómero debido a la supresión de la telomerasa en las primeras etapas de la embriogénesis; b) la activación de un mecanismo relacionado con la edad que estimula la síntesis de las proteínas del shock por el calor; c) la supresión incompleta de la producción y eliminación de las especies oxígeno-reativas producidas en las mitocondrias y d) la acumulación de mutaciones en el genoma de las células somáticas, lo que puede conducir a la formación de neoplasias, a la atrofia de los tejidos y a la disminución de la función de los órganos e incluso a la formación de neoplasias (Marcos-Becerro, Rosety y Ordóñez, 2004).

Estos mecanismos derivarían en problemas físicos y psicológicos que empeoran la calidad de vida de las personas mayores, pero sus efectos se pueden ver retrasados con la práctica regular de ejercicio físico. Principalmente, la gente mayor se ve afectado por tres problemas importantes: la disminución en la capacidad funcional del corazón, las alteraciones posturales que son consecuencia de un debilitamiento de la musculatura esquelética y la pérdida de movilidad articular y de la flexibilidad. Estos problemas pueden generar otros trastornos en este colectivo, es decir, si cada vez se hace más difícil la coordinación de movimientos, se provoca una disminución en la calidad de vida de las personas, éstas se vuelven más pasivas y más dependientes de otras personas. Por esta razón, la práctica de actividad física, adquiere una mayor relevancia en la gente mayor, puesto que los efectos resultarán evidentes tanto para la capacidad de movimientos como en la apariencia de las personas, así como en la mejora de la capacidad cognitiva (Meléndez, 2000).

## CAPÍTULO 3

### 3. ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y DECLIVE COGNITIVO.

A medida que van transcurriendo los años, el cerebro va sufriendo cambios importantes debido al propio envejecimiento. Estos cambios son principalmente de dos tipos, morfológicos y funcionales. Dentro de las modificaciones morfológicas se encuentran la pérdida de peso del tejido cerebral así como la atrofia cerebral y las alteraciones vasculares. Asimismo, entre las modificaciones funcionales más importantes tenemos las que afectan básicamente a los flujos cerebrales, el metabolismo neuronal y la función de los neurotransmisores (Junqué, 1995).

Los cambios producidos por el envejecimiento en el cerebro originan un cierto enlentecimiento de todas las áreas cognitivas (aunque esto no suponga una disminución de las mismas). Esto puede dar origen a la aparición de diferentes patologías comunes en gente mayor, como el deterioro cognitivo leve (DCL), caracterizado por la pérdida de memoria y de habilidades cognitivas. El DCL puede generar que las personas que lo sufren se vean perjudicadas en sus tareas cotidianas, a la hora de manejar temas financieros y tienen el doble de riesgo de ser institucionalizadas, o de desarrollar demencias como el Alzheimer o patologías cerebrales, e incluso de morir (Bennett, Schneider, Bienias, Evans y Wilson, 2005).

En los apartados que siguen a continuación, se explica con más detalle los cambios anatómicos y funcionales que sufre el cerebro a medida que va envejeciendo, y que permiten una mejor comprensión de por qué se produce la progresiva pérdida de capacidades funcionales. Asimismo, se explican las principales teorías y modelos que ofrecen una visión teórica sobre qué sucede dentro de nuestro cerebro para intentar paliar estos cambios sufridos y obtener éxito a la hora de ejecutar diferentes tareas cognitivas.

#### 3.1. Cambios neuroanatómicos y neurofisiológicos asociados al envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso que conlleva grandes cambios en el funcionamiento cognitivo, algunos como resultado de alteraciones generales en el funcionamiento del cerebro y otros cambios producto del declive localizado de estructuras neuronales específicas (Reuter-Lorenz, 2002). Cada uno de los dos

hemisferios cerebrales contiene cuatro lóbulos principales que aportan procesos específicos al repertorio general del pensamiento y la conducta humana (Martin, 1998):

- El lóbulo frontal: está situado en la parte anterior del cerebro. Está en lo más alto de la jerarquía de procesamiento de la información, donde puede modular (inhibir o promover) las operaciones neuronales de otras regiones cerebrales de acuerdo con las intenciones, los objetivos y los planes mantenidos. El lóbulo frontal es esencial para el comportamiento motor, no sólo para regular las acciones mecánicas simples del movimiento, como la fuerza, sino también para decidir qué movimientos deben ejecutarse para alcanzar un objetivo determinado. Estas funciones las ejecuta la corteza motora, situada en la circunvolución precentral y las áreas pre-motoras, situadas junto a la corteza motora.

- El lóbulo parietal: está situado en la parte superior entre los lóbulos frontales y occipitales. En este lóbulo se confluye la jerarquía básica de zonas corticales primaria, secundaria y de asociación para el procesamiento de la información somatosensorial procedente del cuerpo. Desempeña un papel excepcional en las percepciones del tacto, el dolor y la posición de los miembros. Además, integra las experiencias sensoriales procedentes de la piel, los músculos y las articulaciones, permitiéndonos percibir el tamaño y la forma de los objetos que agarramos con la mano. Estas funciones las realiza básicamente la corteza sensorial somática, situada en la circunvolución postcentral. El lóbulo parietal superior es esencial para una completa imagen de la persona en sí y media la interacción conductual con el mundo que nos rodea, mientras que el lóbulo parietal inferior interviene en la integración de información sensorial diversa para la locución y la percepción.

- El lóbulo occipital: está situado en la parte posterior del cerebro y contienen las regiones corticales primarias para la visión, junto con las áreas visuales secundarias y de asociación que procesan la salida de las zonas primarias. La corteza visual se encuentra situada en las paredes y profundidades de la cisura calcariana, en la superficie cerebral medial.

- El lóbulo temporal: está situado a los lados del cerebro por la parte inferior. En este lóbulo confluye la jerarquía básica de zonas corticales primaria, secundaria y de asociación para el procesamiento de la información

auditiva. El lóbulo temporal media una serie de funciones sensoriales, al mismo tiempo que participa en la memoria y las emociones. La corteza auditiva (situada en la circunvolución temporal superior) se relaciona con las áreas circundantes, dentro del surco lateral, y en la circunvolución temporal media, para ayudarnos a percibir y localizar los sonidos. En la circunvolución temporal superior se encuentra el área de Wernicke (centro que permite reconocer la voz, interconectado con el área frontal del lenguaje, el área de Broca). La circunvolución temporal inferior permite la percepción visual de la forma y el color. Las emociones son mediadas por la corteza situada en el polo temporal, junto con porciones adyacentes del lóbulo temporal medial y del lóbulo frontal inferior y medial.

En el límite posterior de los lóbulos frontales, junto a la corteza parietal, se encuentra la franja motriz que contiene la maquinaria neuronal para enviar órdenes motrices al cuerpo. El área de Broca (región que juega un papel crucial para la planificación y programación del lenguaje) se sitúa en la corteza frontal izquierda en la zona anterior que linda con la franja motora, para las personas diestras. Hay otras subregiones frontales que poseen conexiones recíprocas con las cortezas secundarias y de asociación de todas las modalidades sensoriales y con centros subcorticales como el tálamo, el hipocampo y la amígdala, implicados en la emoción y la memoria.

Cada zona cerebral tiene su proceso de envejecimiento. Estos cambios producidos en el cerebro a medida que envejecemos están bien documentados en la literatura neurobiológica y proceden de los estudios *postmortem* y los estudios que emplearon análisis volumétrico mediante resonancia magnética. Según estos estudios y las imágenes *in vivo*, parece que las zonas con mayor atrofia son el hipocampo, la corteza prefrontal dorsolateral y partes del cerebelo (Raz, 2000). Se han visto diferencias físicas entre los cerebros envejecidos (por encima de los 60 años) y jóvenes (entre 18 y 35 años), especialmente en los surcos cerebrales, los cuales se hacen más prominentes con el paso de los años debido tanto a la pérdida de células en algunas zonas como al encogimiento generalizado del tejido cerebral en sí (Haug y Eggers, 1991).

Se produce una disminución del peso y volumen cerebral, la presencia de atrofia de los hemisferios cerebrales, aumento del tamaño de los surcos corticales, una disminución del grosor del córtex y dilatación de los ventrículos (Terry y col., 1987; en

Junqué, 1995). Así, por ejemplo, el córtex relacionado con el sistema extrapiramidal (tiene un papel importante en la precisión y velocidad de los movimientos) sufre una pérdida continua durante toda la vida adulta, llegando a una disminución del 30% a los ochenta años. En contraste, el córtex frontal orbital (relacionado con aspectos cognitivos y sociales complejos) sólo disminuye después de los 65 años, llegando a un decremento del 20% a los 80 años. La región del córtex visual y la del córtex parietal alrededor del área de Wernicke (relacionada con las capacidades prácticas) prácticamente no se modifican con el transcurrir de los años. Asimismo, el envejecimiento también comporta una degeneración diferencial para los núcleos grises subcorticales. Es decir, los ganglios basales experimentan más de un 20% de reducción, en cambio la amígdala no modifica su volumen. La pérdida neuronal del hipocampo sigue una función de decremento lineal de aproximadamente el 25% de pérdida entre los 45 y 95 años. Las neuronas supervivientes reducen su tamaño y número debido a la pérdida de dendritas (especialmente las dendritas horizontales de las capas III y IV del neocórtex). La reducción de las ramificaciones dendríticas contribuye a la atrofia asociada a la edad y presumiblemente afecta a la calidad y eficiencia de la comunicación neuronal. Sin embargo, también se ha observado un aumento dendrítico asociado a la edad, lo cual va a favor de cierta plasticidad neural hasta épocas avanzadas de la vida (Ball, Berch, Helmers, Jobe, Leveck, Marsiske y col., 2002). Neuroquímicamente, sucede que declinan las monoaminas (dopamina y noradrenalina) así como otros sistemas de neurotransmisores (acetilcolina, GABA) (Junqué, 1995). En este sentido, el envejecimiento da lugar a concentraciones menores de neurotransmisores, sobre todo de dopamina (que colabora en el funcionamiento de los lóbulos frontales) y de acetilcolina (que juega un papel importante en el aprendizaje y la memoria (Woodruff-Pak, 1997).

En la década de 1970 surgió la hipótesis de que el hemisferio derecho envejece más rápidamente que el izquierdo, dando lugar a una de las primeras explicaciones neuropsicológicas del envejecimiento. Dado que el hemisferio izquierdo domina sobre el derecho en tareas lingüísticas, mientras que el hemisferio derecho domina en tareas espaciales, con esta hipótesis se aportó un nuevo significado al hecho de que la edad tiene un efecto mayor sobre la inteligencia no verbal que sobre la verbal. No obstante, a pesar de esta hipótesis, se debería tener en cuenta el tipo de procesos que las pruebas cognitivas están evaluando, así el declive verbal y no verbal podría ser equivalente. Asimismo, los distintos efectos del envejecimiento sobre tareas verbales y no verbales han sido atribuidos a la distinta familiaridad con los materiales o las propias tareas. En

este sentido, las personas mayores recuerdan mejor las palabras que los dibujos geométricos, por lo tanto, se sugiere que toda una vida de familiaridad con los materiales verbales hace a éstos más resistentes a los efectos del envejecimiento (Tubi y Calev, 1989).

Otro aspecto importante se relaciona con los cambios intracelulares y la reducción del flujo sanguíneo cerebral, los cuales también comprometen la eficiencia metabólica del cerebro. Los cambios en el riego sanguíneo (por ejemplo, hemodinámicos) asociados a la edad complican la interpretación de los resultados de los métodos de neuroimagen, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI), ya que se basan en el flujo sanguíneo para localizar la actividad neuronal. Algunos autores ya iniciaron una línea de investigación en este ámbito, intentando discriminar entre las diferencias de edad atribuibles a factores hemodinámicos y las que reflejan cambios neurocognitivos (D'Esposito, Zarahn, Aguirre y Rympa, 1999).

### **3.2. Mecanismos básicos que explican el declive del funcionamiento cognitivo con el envejecimiento.**

Existe evidencia científica abundante que indica que a medida que envejecemos, los procesos mentales son menos eficientes. No obstante, también existe evidencia de que con la edad se alcanzan un conocimiento y una experiencia que pueden ser útiles para la solución de problemas morales y sociales complejos (Baltes y Staudinger, 1993).

Muchos teóricos creen que los recursos de procesamiento cognitivo de que dispone una persona para afrontar una situación gobernarán la eficacia de esta persona en tareas cotidianas tales como aprender a utilizar nueva tecnología, conducir en lugares desconocidos, manejar sus finanzas, administrarse medicación y tomar decisiones sobre la salud (Park, 1997, 1999).

Frases como: “ya no soy tan rápida como antes”, “hoy no tengo un buen día”, “no me encontraba bien y no podía acordarme de lo que me dijo”, son un reflejo de cómo disminuye nuestra energía mental y crece la necesidad de recursos cognitivos para realizar tareas mentales, lo cual se hace más patente a medida que envejecemos, estamos cansados o enfermos. La mayoría de los modelos basados en los recursos cognitivos comparten el supuesto de que a medida que envejecemos se van reduciendo los recursos mentales con que podemos contar rápidamente, y esto limita la propia capacidad para realizar operaciones mentales (Salthouse, 1996).

Sorprende ver, y esto es un desafío para el estudio del envejecimiento cognitivo, cómo aumenta el conocimiento a lo largo de la vida y se contrarresta con el declive en el procesamiento de la información que se produce simultáneamente. Resulta relativamente fácil demostrar pérdidas cognitivas en una situación de laboratorio, donde hay que realizar tareas novedosas en las cuales el conocimiento previo no es de utilidad. Por este motivo, cuando se realizan estudios neurocognitivos comparando personas mayores con jóvenes, el rendimiento suele ser superior en el grupo de menor edad. En cambio, evaluar a las mismas personas de mayor edad en tareas complicadas, familiares pero en el mundo real, podría dar un rendimiento muy alto gracias al apoyo prestado por los conocimientos y vivencias. Uno de los objetivos básicos en el envejecimiento cognitivo consiste en explicar la causa de la varianza asociada a la edad que se produce en las tareas cognitivas. Para explicar esas diferencias atribuibles a la edad, se han propuesto cuatro mecanismos que actúan en el funcionamiento cognitivo. A continuación se explican estos cuatro mecanismos propuestos como índices de los recursos de procesamiento: la teoría de la velocidad de procesamiento de las operaciones mentales, el funcionamiento de la memoria operativa, la función inhibitoria de la atención y el funcionamiento sensorial.

1) Teoría de la velocidad de procesamiento de las operaciones mentales:

Salthouse (1991, 1996), propuso esta teoría de la velocidad de procesamiento que ha demostrado ser poderosa cuando se usa como medida de las diferencias individuales a la hora de explicar las variaciones relacionadas con la edad en las tareas cognitivas. Sugiere que el mecanismo fundamental para explicar la varianza relacionada con la edad es un descenso generalizado en la velocidad con que se llevan a cabo las operaciones mentales. Las pruebas que se utilizan para investigar este constructo son tareas de velocidad perceptiva consistentes en medidas sencillas de lápiz y papel que requieren que los participantes emitan juicios perceptivos rápidos acerca de: con la presentación de pares de dígitos, cadenas de letras o símbolos, determinar si son iguales o distintos. La velocidad del procesamiento se mide mediante el número de comparaciones correctamente realizadas en un período fijo de tiempo, habitualmente, entre uno y tres minutos. Salthouse planteó la hipótesis de que hay dos mecanismos responsables de la relación entre velocidad de procesamiento y cognición. El primero sería el “mecanismo del tiempo limitado”, es decir, cuando en una tarea el tiempo disponible está ocupado en la ejecución de las operaciones previas, consecuentemente el tiempo para realizar operaciones posteriores se ve limitado. Y el segundo mecanismo

sería el “mecanismo de simultaneidad”, el cual sugiere que los productos del procesamiento previo podrían haberse perdido para cuando se finaliza el procesamiento posterior. Por tanto, el rendimiento en las tareas cognitivas se deteriora con la edad, porque las personas mayores llevan a cabo más lentamente los pasos o fases iniciales en las tareas complejas y esta ralentización también puede tener como consecuencia que nunca se alcancen las fases finales, ya que los productos de las operaciones previas podrían no estar disponibles. De esta manera, la actuación de personas mayores respecto a las más jóvenes en tareas de memoria operativa, recuerdo y razonamiento será sustancialmente distinta aunque estas tareas no necesariamente incluyan el componente de velocidad. El rendimiento de las personas mayores será distinto al de las personas jóvenes, sobre todo a medida que la tarea sea más compleja. Debido a que el funcionamiento cognitivo es más lento, los mayores podrían no completar algunas operaciones mentales necesarias para un rendimiento final correcto, puesto que podrían no disponer de los productos de operaciones mentales previas necesarios para llevar a cabo fases posteriores.

2) **Funcionamiento de la Memoria Operativa:**

Craik y Byrd (1982) desarrollaron un marco para explicar los efectos del envejecimiento cognitivo en relación al constructo de memoria operativa. Sugirieron que con los años aparecen dificultades en la habilidad para llevar a cabo el procesamiento iniciado personalmente o auto-iniciado. Este se basa en los recursos de procesamiento identificados con la memoria operativa. La memoria operativa puede conceptualizarse como la cantidad de recursos disponibles en un momento determinado para procesar información sobre la marcha, lo cual podría implicar almacenamiento, recuperación y transformación de la información. La memoria operativa es la totalidad de la energía disponible para llevar a cabo operaciones mentales a medida que se procesa la información. Suele evaluarse con pruebas de amplitud de cálculo, pidiendo a los sujetos que simultáneamente procesen y almacenen información.

Los autores sugirieron que el déficit de procesamiento con la memoria operativa en las personas mayores podría paliarse con la provisión de “apoyos ambientales”, es decir, recursos mnemónicos necesarios para llevar a cabo una tarea cognitiva. De esta manera, aunque las personas mayores tengan limitada la capacidad de la memoria operativa, se les puede presentar tareas cognitivas estructuradas de forma que no precisen tanta capacidad para su realización. Por ejemplo, una encuesta escrita donde se pueden ver todas las alternativas de respuesta, será más fácil de realizar por las personas

mayores que si la información es auditiva. En este sentido, a la hora de diseñar la información que tendrán que recordar las personas mayores, sería más conveniente presentarla de manera que las demandas mnemónicas se mantuvieran al mínimo. Por ejemplo, presentar claves para el recuerdo durante la fase de codificación, dar pistas para la recuperación, y anotar la información que con más probabilidad suelen olvidar, serían formas útiles de apoyo ambiental que ayudarían el mejor rendimiento de la memoria. Tanto la memoria operativa como la velocidad de procesamiento, son importantes para la memoria a largo plazo, aunque cada una de ellas mantiene distintas relaciones con las diferentes medidas mnemónicas. Así, la memoria operativa solamente mantiene relación directa con el recuerdo libre y el recuerdo con claves, pero no con el recuerdo espacial que implica menos esfuerzo. Mientras que, la velocidad de procesamiento, mantiene relación directa con todos los tipos de memoria. Por tanto, ambos constructos son importantes para entender las diferencias asociadas a la edad, las cuales serán más acusadas cuando las tareas impliquen más esfuerzo mental.

3) **Función Inhibitoria de la atención:**

Este constructo viene dado de la mano de los autores Hasher y Zacks (1988) que propusieron que con la edad tenemos más problemas para concentrarnos sobre la información pertinente e inhibir la atención hacia aspectos irrelevantes. Esto hace pensar que el declive cognitivo asociado a la edad se produce por la incapacidad de la gente mayor para mantener la concentración sobre la información principal, difuminando su atención hacia la información relevante e irrelevante en multitud de ocasiones. En este sentido, una función inhibitoria ineficiente asociada a la edad generará la acumulación de una considerable cantidad de información irrelevante en la memoria operativa que reduce los contenidos. No está del todo clara la importancia del constructo de la inhibición para la comprensión del envejecimiento cognitivo. No obstante, seguirá apareciendo como explicación del envejecimiento cognitivo y será un constructo importante para entender la conducta de las personas mayores en muchas situaciones cotidianas. Por ejemplo, con un mal funcionamiento inhibitorio, las personas mayores serían más susceptibles a la distracción (sobre todo si hay varias fuentes de información y deben atender sólo a una) y tendrían un peor control mental en situaciones sociales. En este sentido, se facilitaría la comprensión de los estereotipos asociados a la edad como “las personas mayores son más proclives a decir lo primero que se les pasa por la cabeza”, o “son más ariscas e intolerantes con los demás”. Estos estereotipos serían el resultado de su incapacidad para inhibir respuestas fuertemente

activadas aunque inadecuadas en situaciones sociales, y no tanto por la despreocupación respecto a estas situaciones.

4) **Funcionamiento Sensorial:**

Este constructo viene fundamentado por el *Estudio Berlín*, realizado por Lindenberger y Baltes en el año 1994. Los autores recogieron datos médicos, sensoriales, cognitivos y sociales de una muestra de adultos en la ciudad de Berlín (con edades entre 70 y 103 años) mediante pruebas sencillas de agudeza visual y auditiva. En este estudio se analizaron muchos tipos de procesos cognitivos y la muestra era representativa en muchos aspectos de la población general. Después de este trabajo, los autores propusieron la hipótesis de “la causa común”, es decir, que la función sensorial (como índice de la arquitectura neurobiológica) es fundamental para el funcionamiento cognitivo y es un poderoso mediador de todas las capacidades cognitivas. El declive cognitivo no varía en función de la educación, la ocupación, la clase social o el poder adquisitivo. Tiene una base biológica más que social, así las medidas sensoriales aportan un índice de integridad neuronal, a la vez que media en el funcionamiento cognitivo. Los resultados de este trabajo pusieron de manifiesto que poseer una educación elevada, riqueza o capacidades cognitivas superiores, no protegen frente al deterioro asociado a la edad, por tanto, todos envejecemos a la misma velocidad. No obstante, estas variables sociobiográficas resultan importantes para la comprensión de las situaciones en que el envejecimiento cognitivo pone en riesgo a las personas. Esto quiere decir, que las personas que han tenido la oportunidad de poseer gran cantidad de recursos cognitivos y experiencias (por ejemplo, gracias a una mayor formación académica), seguirán disponiendo de una proporción adecuada de los mismos, adaptándose y resolviendo eficazmente las tareas cotidianas (como los asuntos económicos, las prescripciones médicas, las compras y asuntos domésticos) a pesar del declive imputado a la edad.

### **3.3. Modelos explicativos del rendimiento cognitivo: Hipótesis compensatorias al deterioro cognitivo.**

Empezamos este apartado con la siguiente pregunta: ¿cómo pueden las personas mayores tener un rendimiento alto en tareas cognitivas cuando simultáneamente están siendo marcadas por el declive cognitivo fruto del propio envejecimiento? Para dar

respuesta a esta cuestión, han surgido diversos modelos que intentan explicar qué pasa en nuestro cerebro a medida que envejecemos, concretamente en los hemisferios cerebrales donde se cuecen todos los procesos cognitivos. La evidencia empírica (basada sobre todo en los estudios de neuroimagen funcional) ha aportado datos que apoyan la especialización hemisférica, revelando patrones de activación unilaterales. Pero además, también han mostrado que en ciertas tareas cognitivas, están implicados los dos hemisferios. Esta interacción inter- hemisférica ha dado lugar a diferentes puntos de vista que intentan darle explicación. En los apartados que vienen a continuación, se exponen los diferentes modelos que han sido propuestos para entender los cambios cognitivos relacionados con la edad: los modelos basados en la interacción hemisférica y los modelos basados en la lateralización hemisférica.

### **3.3.1. Modelos explicativos del rendimiento cognitivo basados en la interacción hemisférica.**

#### a) El aislamiento hemisférico.

Este constructo está basado en el *modelo funcional de la distancia cerebral* (Kinsbourne y Hicks, 1978) y sugiere que, reduciendo la comunicación entre los dos hemisferios, se puede mejorar el rendimiento como consecuencia de reducir las interferencias provocadas por la acción de diferentes regiones cerebrales de ambos hemisferios. El cuerpo caloso puede actuar como barrera inhibitoria, por lo tanto, las funciones ejecutadas por cada hemisferio son aisladas en cada hemisferio correspondiente, para prevenir intrusiones inter-hemisféricas perjudiciales. Este efecto se apreciaría más comúnmente en personas jóvenes. En personas mayores, aparecen más problemas para reclutar regiones cerebrales específicas y para obtener un rendimiento cognitivo óptimo deberían emplear redes de trabajo bilaterales (que impliquen los dos hemisferios). En este sentido, este modelo sugiere además la idea de la perspectiva de la *dediferenciación*, que propone que los patrones de activación bilateral en gente mayor reflejan una dificultad en reclutar los mecanismos neurales especializados para una determinada tarea (Li y Lindenberber, 1999). Es decir, sugiere que la actividad bilateral producida en gente mayor refleja un fallo a la hora de reclutar unilateralmente la red cerebral de trabajo más eficiente.

#### b) El modelo de la inhibición hemisférica.

Propone que la mayor activación de un hemisferio tiende a suprimir la activación del otro hemisferio. Así, cuando un hemisferio está fuertemente activado, se suprime la actividad en el otro hemisferio causando que la atención se traslade al lado contralateral del hemisferio más activo (Chiarello y Maxfield, 1996). Este modelo da lugar a la perspectiva de la competición entre hemisferios (propuesta por Buckner y Logan, 2002), la cual sugiere que si se produce activación bilateral en gente mayor, no es por el efecto de la compensación (explicado en el apartado c), sino más bien por un declive en el proceso de inhibición a consecuencia de la edad. Así pues, el reclutamiento de zonas cerebrales de manera bilateral en personas mayores reflejaría un declive en la competición normal entre hemisferios, es decir, reflejaría mayor dificultad para inhibir la actividad irrelevante e ineficiente del hemisferio menos apropiado para el rendimiento en una tarea (pero que le ayudaría a realizar la tarea adecuadamente). Debido al declive en la integridad anatómica del cuerpo caloso, sucedería también un declive en la inhibición inter-hemisférica y aparecerían activaciones inadecuadas en el hemisferio menos relevante.

c) La cooperación hemisférica.

Propone que en tareas con alta demanda cognitiva, la colaboración entre los dos hemisferios aporta más ventajas que la función de un solo hemisferio. Este modelo ha sido apoyado por diversos estudios realizados con neuroimagen funcional (Jonides, Schumacher y Smith, 1997; Pollmann y von Cramon, 2003) y apoya la perspectiva de la compensación. En este sentido, la gente mayor activa áreas de manera bilateral para que los hemisferios cooperen entre ellos y así obtener el máximo rendimiento. No obstante, para que la compensación tenga efecto, la tarea a realizar debe ser compleja. El motivo es porque para que se produzca la colaboración inter-hemisférica, se requiere la transmisión de mucha información a través del cuerpo caloso, consistente en alrededor de 200 millones de axones de materia blanca (los cuales son sólo parcialmente mielinizados). Por tanto, para una tarea simple, el coste-beneficio de transmitir información será más eficaz si la información se procesa en un solo hemisferio y no dividir los procesos entre los dos hemisferios.

Según los datos aportados por las evidencias empíricas, la función bilateral hemisférica aporta una mejor coordinación entre hemisferios que no la inhibición. Por lo tanto, aunque existan los modelos del aislamiento y la inhibición hemisféricas, parece que los estudios están más a favor de la perspectiva de la cooperación. Bajo este

supuesto, a continuación se explican otros tres modelos cognitivos surgidos a partir de los cambios que se producen a nivel de lateralidad cerebral y que actualmente rigen las posibles explicaciones dadas al rendimiento cognitivo en gente mayor: el *modelo del hemisferio derecho*, el *modelo HAROLD* y el *modelo PASA*.

### **3.3.2. Modelos cognitivos basados en la Lateralización Hemisférica.**

#### *a) Modelo del hemisferio derecho*

Este modelo sugiere que el hemisferio derecho es más sensible a los efectos perjudiciales de la edad que el izquierdo (Dolcos, Rice y Cabeza, 2002). Debido a que el hemisferio derecho tiene una ratio inferior de materia gris y blanca, es más sensible a los cambios producidos por la edad (Pujol, López-Sala, Deus, Cardoner, Sebastian-Galles, Conesa y col., 2002). Por lo tanto, según este modelo, el declive cognitivo debería ser más pronunciado en las funciones cognitivas asociadas a las funciones del hemisferio derecho, tales como el procesamiento verbal.

#### *b) Modelo de la Reducción de la Asimetría Hemisférica en Gente Mayor (modelo HAROLD, Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults).*

La evidencia empírica sobre neuroimagen funcional, sugiere que nuestro cerebro responde a los cambios anatómicos y fisiológicos del envejecimiento, reorganizando sus funciones. En el año 1997, se realizó un estudio donde se comparaban jóvenes adultos con gente mayor durante una prueba de recuerdo verbal y se vio que la gente mayor presentaban un patrón de actividad bilateral pre-frontal más marcado que los jóvenes (Cabeza, Grady, Nyberg, McIntosh, Tulving, Kapur y col., 1997). Los autores interpretaron este hecho como una manera de compensación que realizaban las personas mayores. Pero a partir de las conclusiones de otros trabajos que han seguido esta línea, ha surgido el modelo HAROLD, que bajo condiciones similares, sugiere que la actividad en el córtex pre-frontal (PFC, prefrontal cortex), tiende a estar menos lateralizada en las personas mayores que en los adultos jóvenes (Cabeza, 2002). Por lo tanto, se reduce la asimetría hemisférica pasando a una mayor bilateralidad por parte de las personas mayores. Esto sucede porque los mayores utilizan diferentes estrategias cognitivas. Este modelo ha sido apoyado por evidencias realizadas con neuroimagen funcional, electrofisiológicas y conductuales, y en diferentes ámbitos como la memoria

episódica, la memoria semántica, la memoria de trabajo, la percepción y el control inhibitorio. En este sentido, la evidencia es más consistente con este modelo que con el modelo del hemisferio derecho. El modelo HAROLD se podría combinar con el supuesto defendido por la perspectiva de la *dediferenciación*, es decir, que con la edad las estrategias cognitivas son menos específicas y los patrones de activación son más generales. Por eso encontraríamos que las personas mayores incrementan su actividad en el hemisferio menos activo para los jóvenes, reflejando así un uso ineficaz de las estrategias cognitivas por parte de los mayores.

c) Modelo PASA (Posterior-Anterior Shift in Aging).

Este modelo PASA fue propuesto por Grady y col. (1994) en un estudio realizado con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) sobre la percepción de caras y situaciones. En el estudio encontraron que los ancianos mostraban una activación más débil que los jóvenes adultos en regiones occipitotemporales, pero mejor activación en regiones anteriores, incluyendo el córtex pre-frontal (PFC). Los autores sugirieron que los ancianos reclutaban regiones anteriores para compensar los déficits en los procesos sensoriales de las regiones occipito-temporales. Por lo tanto, el modelo PASA constata que las personas mayores reducen la actividad occipito-temporal a la vez que incrementan la actividad frontal.

Un estudio reciente realizado por Davis y colaboradores (2008), ha dado validez al modelo. Los resultados del trabajo mostraron una reducción en la actividad occipital acompañada de incremento en la actividad pre-frontal, cuando las diferencias según la tarea se eliminaron. Los autores apoyan la función compensatoria del modelo, dado que encontraron una correlación negativa entre la reducción occipital y el incremento de la actividad pre-frontal, y una correlación positiva entre la actividad pre-frontal incrementada y la ejecución cognitiva de los ancianos. Así pues, apoyan la generalización del modelo a la desactivación de áreas cerebrales, encontrando una reducción en la desactivación de la región posterior media acompañada de incremento en la desactivación anterior media. En este mismo estudio se puede apreciar una revisión de otros trabajos realizados desde 1994 con PET y fMRI, implicando una amplia gama de funciones cognitivas (ver *Tabla 1*). Aunque no todos los estudios han encontrado aumentos de la actividad frontal relacionados con la edad, el modelo PASA está bien establecido en la literatura de neuroimagen funcional.

Proceso cognitivo	Autores
Atención	Madden y col., 2002; Cabeza y col., 2004
Percepción visual	Grady y col., 1994; Madden y Hoffman, 1997; Grady, 2000; Levine y col., 2000; Lidaka y col., 2002
Procesos viso-espaciales	Nyberg y col., 2003; Meulenbroek y col., 2004
Memoria de trabajo	Rypma y D'Esposito, 2000; Grossman y col., 2002
Codificación de la memoria episódica	Anderson y col., 2000; Dennis y col., 2006; pero ver Grady y col., 1995; Morcom y col., 2003; Gutchess y col., 2005
Recuperación de la memoria episódica	Cabeza y col., 1997; Madden y col., 1999; Grady y col., 2002; Daselaar y col., 2003; Cabeza y col., 2004

*Tabla 1.* Tabla resumen de diferentes trabajos realizados desde el año 1994 con las técnicas de neuroimagen PET y fMRI, investigando las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos implicados en diferentes tareas cognitivas (Fuente: Davis y colaboradores, 2008).

Después de la exposición de los diferentes modelos cognitivos, parece claro que existen indicaciones de que el cerebro envejecido puede elaborar procesos compensatorios que reducirían el declive cognitivo sobre el rendimiento. Si se puede identificar qué resulta óptimo para estos cerebros, habrá más oportunidades de desvelar los secretos de un envejecimiento satisfactorio (Reuter-Lorenz, en Park y Schwarz, 2002).

### **3.4. Declive cognitivo en los procesos de Atención y Memoria.**

La literatura científica sobre envejecimiento ha aportado considerable evidencia de que, a medida que envejecemos, los procesos mentales se vuelven menos eficientes, dando lugar a un declive gradual en la ejecución de una amplia variedad de tareas cognitivas (sobre todo de aquellas relacionadas con la memoria, con el control atencional, o las habilidades visoespaciales y visoconstructivas). No obstante, no todas las funciones cognitivas se encuentran afectadas en la misma medida por la edad. En

este sentido, recientes evidencias ponen de manifiesto que circuitos fronto-estriales son particularmente susceptibles de declive cognitivo (Howard, Jr., Howard, Dennis, Yankovich, y Vaidya, 2004). También se ha comprobado que la ejecución en determinado tipo de tareas permanece relativamente estable o incluso mejora con la edad, como es el caso de las habilidades verbales, lo que ha dado lugar al término de ganancias cognitivas (Dixon, 2002).

Seguidamente, se desarrollarán las variables de Atención y Percepción, asociadas a la búsqueda visual, y en un segundo apartado, se expondrán la variable de Memoria, relacionada con la memoria de trabajo.

### Atención y Percepción

El sistema visual puede considerarse como la mayor vía para la interpretación de nuestro espacio extrapersonal. Un factor esencial para la adecuada interacción con el entorno es la capacidad de desplazar el foco de atención hacia localizaciones específicas dentro del campo visual, en las que se localice un estímulo potencialmente importante. Así pues, esta capacidad cognitiva de priorizar el procesamiento de una unidad de información mientras se ignora otra, se ha denominado *atención selectiva o focal* (Madden, 1990).

El interés por estudiar los efectos del envejecimiento sobre los procesos de atención selectiva surge de los trabajos pioneros de Rabbitt (1965), el cual utilizó una tarea de clasificación de tarjetas y observó que a medida que se incrementaba la dificultad, los sujetos de edad avanzada tardaban más tiempo en completar dicha tarea.

Hay abundante evidencia basada en estudios de neuroimagen respecto a los cambios cognitivos relacionados con la edad que aportan un declive en la atención selectiva (Kok, 2000; Madden y col., 2005; Raz, 2000). Estos trabajos sugieren que las personas mayores tienen menor capacidad que los jóvenes para focalizar selectivamente la atención en el estímulo relevante. En particular, muestran que las personas mayores son conductualmente más lentas y menos eficaces que los jóvenes en tareas que impliquen búsqueda visual (Lorenzo-López, Amenedo y Cadaveira, 2008), especialmente en condiciones de búsquedas complejas y difíciles (Hommel y col., 2004; Madden y Whiting, 2004; McDowd y Shaw, 2000). Esto ha sido interpretado en términos de un declive relacionado con la edad sobre la habilidad para ignorar o inhibir la información irrelevante (Colcombe y col., 2003; Madden y Whiting, 2004).

Para examinar las propiedades básicas de la atención visual selectiva en humanos, se ha utilizado extensamente el paradigma de la búsqueda visual en situaciones de laboratorio (Luck, 1994; Luck y Ford, 1998; Luck y Hillyard, 1995), proporcionando un método adecuado para explorar qué procesos conductuales, cognitivos y neurales subyacen al desplazamiento de la atención selectiva hacia un objeto determinado del entorno visual. Permite evaluar cómo operan los procesos atencionales cuando la localización del estímulo objetivo en el campo visual es desconocida de antemano. En este caso, la atención no se dirige a localizaciones espaciales sino a grupos perceptivos de características visuales. En este paradigma, los participantes buscan un estímulo predeterminado, el estímulo *target*, en contextos donde aparecen un número variable de estímulos *distractores*. La tarea consiste en localizar y manifestar si el estímulo *target* está presente, o no, en cada contexto de estimulación.

Desde una perspectiva actual, se reconoce que los principios que determinan la eficacia de la búsqueda visual pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. En general, una tarea de búsqueda visual resulta especialmente fácil o eficiente cuando el estímulo objetivo difiere de su contexto por una característica visual básica, mientras que resulta más difícil o menos eficiente cuando el estímulo objetivo y los *distractores* difieren por la combinación de múltiples características. Se ha considerado que un número limitado de características visuales básicas pueden guiar la atención y conducir a una búsqueda eficiente. La lista exacta de dichas características ha sido objeto de debate en la literatura, aunque algunas de las más aceptadas son: el color, la orientación, el movimiento, el tamaño, la curvatura, la forma, el brillo, la profundidad y ciertas propiedades tridimensionales (Wolfe, 1998; Wolfe y Horowitz, 2004).
2. A medida que las diferencias entre el estímulo que debe ser detectado y los *distractores* se hacen menores, la búsqueda resulta menos eficiente (Foster y Westland, 1992).
3. Un incremento en la heterogeneidad de los *distractores* dará lugar a una búsqueda menos eficiente (Duncan, 1988).
4. Incluso los estímulos objetivo, definidos por una combinación de dos o más características básicas, pueden ser eficientemente detectados si la diferencia entre dicho estímulo y los distractores es lo suficientemente saliente (Wolfe y col., 1989).
5. La búsqueda de estímulos objetivo definidos únicamente por un cambio en la configuración espacial de los atributos que lo componen, resulta difícil (Wolfe, 1998).

En referencia a las bases neurales que subyacen a los procesos implicados en la búsqueda de estímulos a través del campo visual, se ha demostrado la implicación de áreas occipitales, temporales, parietales y frontales. Así, se ha comprobado el importante papel que desempeñan las áreas visuales occipitales (V1, V2 y V4), las áreas visuales temporales (especialmente el córtex infero-temporal y temporo-occipital), el córtex parietal posterior, los campos oculares frontales, el córtex pre-frontal lateral y el córtex cingulado.

En una fase inicial, el proceso de búsqueda requiere el procesamiento perceptivo de los estímulos en el córtex visual occipital. La información visual captada en la retina accede a la corteza visual primaria (V1: equivalente al área 17 de Brodmann) a través del núcleo geniculado lateral del tálamo, y desde allí se establecen interconexiones con los dos circuitos principales de procesamiento visual (McIntosh, Grady, Ingerleider, Haxby, Rapoport y Horwitz, 1994; Ungerleider y Haxby, 1994). Seguidamente, entra en acción un primer circuito, inferior u occisito-temporal, también denominado *vía visual ventral*, se distribuye a través de las áreas V1, V2 y V4, y termina en áreas del córtex temporal inferior, manteniendo interconexiones con el córtex pre-frontal dorsolateral (principalmente con el área 45 de Brodmann, especializada en procesos de memoria a corto plazo para la información del objeto). Este primer circuito está implicado en el reconocimiento visoperceptivo de los objetos y la identificación de características visuales básicas como el color y la forma. Después, interviene un segundo circuito implicado en el reconocimiento visoespacial y en la ejecución vasomotora. Este segundo circuito, superior u occipito-parieto-frontal, denominado *vía dorsal*, que se distribuye a través de las áreas V1, V2, V3 y V5 del córtex temporal medial superior y mantiene interconexiones con el córtex parietal posterior y córtex pre-frontal dorsolateral (especializado en procesos de memoria a corto plazo para la información de localización espacial). Los dos circuitos acaban su recorrido en regiones anteriores de alto nivel como las cortezas de asociación, en las cuales se hace el análisis más abstracto/complejo de las características visuales del estímulo.

En tareas de atención focalizada, resultará fácil para las personas mayores cuando se conoce la localización del objetivo o es fácilmente discriminable de los estímulos distractores. Los adultos de edad avanzada pueden realizar este tipo de tareas tan bien como los jóvenes, a no ser que la tarea requiera selección de la información, o la localización del objetivo sea desconocida, o el estímulo objetivo no sea fácilmente discriminable de los distractores, o la búsqueda requiera una conjunción de rasgos. En

estos casos, las personas mayores pueden mostrar un déficit en el rendimiento en comparación con personas más jóvenes. Sin embargo, este declive podría paliarse con la experiencia o mediante la presentación de claves (Rogers; en Park y Schwarz, 2002). El conocimiento acerca de las diferencias de edad sobre la atención, sirve para comprender y mejorar el funcionamiento de las personas fuera de laboratorio. Por ejemplo, el estudio de la atención resulta importante para un aspecto tan cotidiano como es la conducción. Las personas tienden a poseer un campo de visión útil (se procesa en una sola mirada rápida) menor que las jóvenes. Tanto el cambio rápido de la atención de unas fuentes a otras de información (Parasuraman y Nestor, 1991) como la capacidad de alternar la atención sobre la habilidad para conducir (Proctor y Van Zandt, 1994) son dos ejemplos de cómo las diferencias atribuibles al envejecimiento ayudarían a entender las diferencias en estas tareas prácticas.

*Memoria:*

Las personas mayores suelen quejarse de su mala memoria y los estudios cognitivos demuestran que tienen razón: el recuerdo se deteriora con la edad. La psicología del siglo XX nos enseñó que la memoria no es una entidad única y unitaria. Existen varios tipos dissociables de memoria mediados por distintas estructuras y subsistemas neuronales (Reuter-Lorenz, en Park y Schwarz, 2002).

En general, las pruebas de memoria a corto plazo están menos afectadas por la edad que las de memoria a largo plazo y operativa, que precisan de la manipulación y procesamiento de la información. Sin embargo, las diferencias pequeñas, pero estables, en pruebas de memoria a corto plazo al envejecer sugieren que las operaciones de mantenimiento de la información también podrían estar afectadas.

Los estudios de neuroimagen de la memoria a corto plazo también han revelado importantes diferencias en las zonas frontales. En el estudio de Reuter-Lorenz, Jonides, Smith, Hartley, Miller y Marshuetz y colaboradores (2000) con pruebas de memoria a corto plazo, encontraron el predominio esperado de activación del hemisferio izquierdo para las pruebas verbales, y la del derecho para las espaciales en adultos jóvenes. Sin embargo, el patrón de activación de las personas mayores en estas tareas fue marcadamente distinto ya que mostraban activación bilateral en las zonas frontales, que se suponen mediadoras de la elaboración (área de Broca, AB 44, izquierda) para letras y el área motora complementaria (AB 6 derecha) para localizaciones. En las zonas prefrontales (AB 46, 9), que se suponen mediadoras en la codificación y recuperación

de la memoria a corto plazo, mostraron el patrón de activación opuesto a la habitual asimetría juvenil izquierda-derecha. El estudio con material verbal arroja una pista sobre este patrón de lateralidad paradójica. Si dividimos a las personas mayores en dos grupos en función de su rendimiento, los mejores mostraban la activación bilateral de las zonas prefrontales dorsolaterales, en tanto que los peores mostraban el patrón paradójico (mayor activación prefrontal dorsolateral derecha, en lugar de izquierda, durante la prueba verbal de memoria a corto plazo). Por tanto, la activación bilateral podría indicar el reclutamiento de regiones cerebrales adicionales para compensar los efectos del envejecimiento.

Estudios mediante neuroimagen han corroborado la correlación entre la actividad prefrontal y aspectos de la memoria como la codificación y recuperación de la memoria del contenido. Estudios comparativos entre jóvenes y ancianos han demostrado un descenso de la actividad prefrontal con la edad durante la fase de codificación. Cabeza, McIntosh y colaboradores (1997) encontraron menos activación frontal derecha en el grupo de más edad durante la fase de recuerdo. Sin embargo, a diferencia de los jóvenes, los mayores también mostraron activación frontal izquierda durante la recuperación. Estos estudios han encontrado una tendencia hacia una activación bilateral. Esto sugiere diversas posibilidades. Una es que las personas mayores intenten realizar las mismas operaciones de recuperación del frontal derecho que los jóvenes, pero que tengan que utilizar además parte del hemisferio izquierdo para compensar las deficiencias frontales del derecho. Otra posibilidad es que la interacción defectuosa entre distintas zonas del cerebro en los adultos mayores dé lugar a la activación inapropiada de zonas del hemisferio izquierdo que, como consecuencia, afectan al rendimiento. El envejecimiento está asociado con una alteración del patrón de activación de las regiones prefrontales que en la juventud se conectan a la codificación semántica y la recuperación explícita de la información de la memoria a largo plazo. Es posible que los cambios asociados a la edad en la actividad prefrontal alteren las interacciones dentro de la red de zonas cerebrales implicadas en la codificación y recuperación de la memoria, incluyendo el hipocampo y otras estructuras relacionadas, así como las regiones cerebrales posteriores específicas para el procesamiento de determinados materiales y modalidades (Cabeza, McIntosh, Tulving, Nyberg y Grady, 1997).

En definitiva, el envejecimiento puede afectar a los diferentes tipos de memoria. Por ejemplo, la memoria procedimental (utilizada para denominar al aprendizaje y

retención de una gran variedad de habilidades motrices y cognitivas, como tocar el piano, conducir, resolver rompecabezas, así como habilidades académicas como contar, deletrear y leer) resulta ser muy importante para el funcionamiento cotidiano. Implica procesos de memoria implícitos e inconscientes con procesos explícitos conscientes. Un déficit en los procesos explícitos conscientes podría derivar en una memoria falsa, que originara una confusión peligrosa de las acciones imaginadas o de las intenciones con acciones reales (por ejemplo para tomar la medicación o apagar la cocina) (Craik, 2002; en Park y Schwarz, 2002).

### **3.5. Resumen.**

El envejecimiento produce cambios morfológicos y funcionales en el cerebro, los cuales originan un cierto enlentecimiento de todas las áreas cognitivas y pueden dar origen a la aparición de diferentes patologías como las demencias, diferenciadas por el grado de incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Otro aspecto se relaciona con los cambios intracelulares y la reducción del flujo sanguíneo cerebral, los cuales también comprometen la eficiencia metabólica del cerebro. Los cambios en el riego sanguíneo asociados a la edad complican la interpretación de los resultados de los métodos de neuroimagen, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI), ya que se basan en el flujo sanguíneo para localizar la actividad neuronal.

Para explicar las diferencias cognitivas atribuibles a la edad, se han propuesto cuatro mecanismos que actúan en el funcionamiento cognitivo como índices de los recursos de procesamiento: la teoría de la velocidad de procesamiento de las operaciones mentales, el funcionamiento de la memoria operativa, la función inhibitoria de la atención y el funcionamiento sensorial. Sin embargo, a pesar del declive progresivo que se produce en la función cognitiva fruto del envejecimiento, las personas mayores pueden tener buen rendimiento en tareas cognitivas. En esta línea, han surgido diversos modelos que intentan explicar qué pasa en nuestro cerebro a medida que envejecemos, concretamente en los hemisferios cerebrales. La evidencia empírica (basada sobre todo en los estudios de neuroimagen funcional) ha aportado datos que apoyan la especialización hemisférica, revelando patrones de activación unilaterales. Pero además, también han mostrado que en ciertas tareas cognitivas, están implicados los dos hemisferios. Los diferentes modelos que han sido propuestos para entender los

cambios cognitivos relacionados con la edad son: los modelos basados en la interacción hemisférica y los modelos basados en la lateralización hemisférica. Entre los primeros están: el modelo del aislamiento hemisférico, el modelo de la inhibición hemisférica y el modelo de la cooperación hemisférica. Entre los segundos están: el modelo del hemisferio derecho, el modelo de la Reducción de la Asimetría Hemisférica en Gente Mayor (con las siglas en inglés: modelo *HAROLD* y el modelo *PASA* (*Posterior-Anterior Shift in Aging*)).

El declive gradual en la ejecución de tareas cognitivas, es sobre todo en aquellas relacionadas con la memoria, con el control atencional, o las habilidades visoespaciales y visoconstructivas. En el caso de los procesos atencionales, hay abundante evidencia basada en estudios de neuroimagen que aportan un declive en la atención selectiva, mostrando ser conductualmente más lentas y menos eficaces que los jóvenes en tareas que impliquen búsqueda visual. Esto ha sido interpretado en términos de un declive relacionado con la edad sobre la habilidad para ignorar o inhibir la información irrelevante. Así, el estudio de la atención resulta importante para un aspecto tan cotidiano como es la conducción u otras tareas cotidianas.

Respecto a los procesos de memoria, las pruebas de memoria a corto plazo están menos afectadas por la edad que las de a largo plazo y operativa, que precisan de la manipulación y procesamiento de la información. Sin embargo, las diferencias pequeñas, pero estables, en pruebas de memoria a corto plazo al envejecer sugieren que las operaciones de mantenimiento de la información también podrían estar afectadas. El envejecimiento está asociado con una alteración del patrón de activación de las regiones prefrontales que en la juventud se conectan a la codificación semántica y la recuperación explícita de la información de la memoria a largo plazo. Es posible que los cambios asociados a la edad en la actividad prefrontal alteren las interacciones dentro de la red de zonas cerebrales implicadas en la codificación y recuperación de la memoria, incluyendo el hipocampo y otras estructuras relacionadas, así como las regiones cerebrales posteriores específicas para el procesamiento de determinados materiales y modalidades. En cuanto a la memoria procedimental, un déficit en los procesos explícitos conscientes podría derivar en una memoria falsa, que originaría una confusión peligrosa de las acciones imaginadas o de las intenciones con acciones reales (por ejemplo para tomar la medicación o apagar la cocina).

En definitiva, la presente tesis doctoral se enmarca en la línea de investigar qué pasa en el cerebro envejecido mediante la ayuda de una técnica de neuroimagen. Con

este propósito, se han utilizado dos tipos de tareas cognitivas ampliamente estudiadas en investigaciones previas: la búsqueda visual y la memoria de trabajo.

## CAPÍTULO 4

### **4. ACTIVIDAD FÍSICA, SALUD Y BIENESTAR FÍSICO Y PSICOLÓGICO EN EL ENVEJECIMIENTO.**

La relación existente entre la actividad física y la salud se ha convertido en un tema de interés creciente en los últimos tiempos, debido principalmente al incremento de las enfermedades cardiovasculares, el apoyo que ha recibido la medicina preventiva y la extensión de un concepto más abierto y dinámico de la salud que se ha orientado a la promoción de ambientes y estilos de vida saludables (Devis y Peiró, 1993). Los modelos conceptuales que pretenden explicar estas relaciones, están siendo objeto de continuas revisiones y transformaciones, y orientan la investigación hacia dos paradigmas: el paradigma centrado en la condición física (aquellos que defienden el valor de un programa aeróbico de condición física) y el paradigma orientado a la actividad física (aquellos que sugieren que la salud puede mantenerse con un programa de actividad física sin alcanzar las metas de la condición física, (Morilla, 2001). En cualquiera de los dos casos, parece evidente la importancia de la actividad física para los adultos y los mayores. El ejercicio produce efectos saludables, tanto previniendo la aparición de trastornos de salud como facilitando el tratamiento de los mismos (Blasco, 1997). En este sentido, en relación con la salud, la actividad física tiene dos funciones básicas: la función preventiva y la función rehabilitadora o terapéutica. A modo de resumen, las *Tablas 2 y 3* muestran los principales beneficios que aporta la práctica de ejercicio físico en su función preventiva y rehabilitadora, para todos los grupos de edad (Capdevila, 2005).

<b>Beneficios del ejercicio físico como función preventiva</b>
Beneficios metabólicos que, entre otros efectos, previenen la obesidad y la diabetes <i>mellitus</i> .
Beneficios cardiovasculares y circulatorios que suponen la prevención de trastornos y enfermedades.
Beneficios preventivos sobre la osteoporosis y sobre determinados tipos de cáncer como el de colon, el de próstata y el de mama.
Beneficios psicológicos como el aumento de la sensación de bienestar, la autoestima y la mejora de los estados de ánimo, que pueden prevenir trastornos como la ansiedad, el estrés y la depresión.
En la tercera edad, estos beneficios retardan el deterioro físico y frenan la pérdida de capacidades cognitivas e intelectuales.
En la infancia y la adolescencia, la adopción de un estilo de vida activo previene el sedentarismo en la edad adulta y sus trastornos asociados.

Tabla 2. Beneficios del ejercicio físico en su función preventiva (Capdevila, 2005).

<b>Beneficios del ejercicio físico como función terapéutica o rehabilitadora</b>
Beneficios fisiológicos sobre:
- Los trastornos cardiovasculares y circulatorios.
- La hipertensión arterial.
- El cáncer.
- La diabetes <i>mellitus</i> .
- La osteoporosis.
- El envejecimiento.
- Los trastornos respiratorios crónicos.
Beneficios psicológicos sobre:
- Los trastornos de ansiedad.
- El estrés emocional.
- La depresión.
- Las deficiencias mentales y físicas.
Beneficios conductuales sobre:
- El abuso de sustancias adictivas como el alcohol y las drogas.
- El consumo de tabaco.
- El sobrepeso y la obesidad.
- Las conductas desadaptativas.

Tabla 3. Beneficios del ejercicio físico en su función terapéutica o rehabilitadora (Capdevila, 2005).

En gente mayor, el ejercicio físico retrasa las comorbilidades asociadas al envejecimiento, resulta esencial para evitar el envejecimiento prematuro, mejorar la seguridad en sí mismo y reducir las posibilidades de sufrir cierto tipo de enfermedades, a la vez que facilita el desarrollo de una buena calidad de vida en las edades avanzadas. Por facilitar la integración social, la función cognitiva y la autonomía posee una importante relevancia en el tratamiento de los ancianos frágiles. Así lo demuestran estudios como el de Stearns y colaboradores (2001) realizado en Estados Unidos, en el cual encontraron que los estilos de vida activos (donde la actividad física ocupa un lugar importante), dan lugar a personas con mayor autonomía, que reducen el gasto general y, particularmente, el farmacéutico. La actividad física parece que es uno de esos factores que más claramente ayudan a la longevidad, particularmente, en términos de calidad de vida. Otros estudios de tipo epidemiológico, han demostrado una alta correlación entre la práctica regular de ejercicio físico y el aumento de la esperanza de vida. Asimismo, estudios longitudinales y transversales realizados en Finlandia (Sarna, Sahi, Koskenvou y Kaprio, 1993) han confirmado la relación positiva entre ejercicio y esperanza de vida, sobre todo con el mantenimiento de los índices de salud hasta el final de la vida por parte de la población que hacía actividad física.

Respecto a la relación entre ejercicio físico y salud mental y física, el grupo de Martínez Sánchez (2002) estudió los efectos beneficiosos de la actividad física sobre las personas mayores y plantearon las siguientes conclusiones:

- El estado físico está relacionado positivamente con la salud mental y el bienestar.
- El ejercicio físico se relaciona con la reducción de emociones vinculadas al estrés, como el estado de ansiedad y reducciones en diversos índices de estrés, como la tensión neuromuscular, el ritmo cardíaco en reposo y algunas hormonas relacionadas con el estrés.
- La ansiedad y la depresión son síntomas habituales de fracaso en el afrontamiento del estrés mental, y el ejercicio físico se relaciona con una disminución del nivel de suave a moderado, de depresión y ansiedad.
- El ejercicio físico a largo plazo está relacionado con reducciones en rasgos como el neuroticismo y la ansiedad.

Cuando se trabaja en el ámbito de la actividad física pueden aparecer algunos mitos y realidades respecto a la actividad física y las personas mayores (Garcés de los

Fayos, 2003). Por ejemplo, dos mitos muy comunes son: “estoy muy mayor, es muy tarde para mí”. Creer en este mito supone asociar el estado físico con competencia, práctica de deportes y ejercicio exigente. Pero la realidad es que, para mantener un buen estado físico, hay que mantenerse moderadamente activo y moverse cuando surge la oportunidad. Y es importante recordar que, aunque una persona haya sido activa en su juventud, no significa que los beneficios se manifestarán en la tercera edad. El otro mito común es: “ejercicio es ejercicio, al fin y al cabo”. Se puede dejar de practicar ejercicio porque se recuerda cómo se hacía anteriormente, incluyendo el esfuerzo físico, los dolores musculares, la intensidad e incluso las lesiones. Pero actualmente los conocimientos sobre cómo realizar ejercicios son extensos, por lo tanto, se sabe que el ejercicio no debe doler o lesionar. En este sentido, la ayuda de un profesional instruirá sobre la postura, la técnica de ejecución, la prevención de lesiones, el control del movimiento y las progresiones adecuadas. Desmitificar estas creencias puede ayudar a que los mayores se animen a mantener o iniciar un programa de actividad física, el cual puede fomentar las realidades relacionadas con esta práctica como: la musculatura de la gente mayor responde al entrenamiento volviéndose más fuerte; se puede mejorar la postura y el rendimiento en tareas cotidianas incorporando un entrenamiento con pesas (por ejemplo, cargar bolsas, levantarse de la silla y trabajar con pesos) y, finalmente, las pesas ayudan a mantener la figura (cuando una persona entrena con pesas aumenta la masa muscular y ésta para mantenerse quema calorías, aún estando en reposo).

#### **4. 1. Beneficios Psicológicos de la Actividad Física.**

Los beneficios psicológicos engloban, por un lado, aquellos derivados de la función preventiva como la mejora de estados depresivos, trastornos de ansiedad y estrés; mejora del estado de bienestar; mejora del papel socializador y prevención de bajas laborales por causas psicológicas. Por otro lado, aquellos derivados de la función terapéutica sobre los trastornos de ansiedad, el estrés emocional, la depresión y las deficiencias mentales y físicas.

La actividad física y el ejercicio físico contribuyen a la estimulación de los procesos psicológicos durante toda la vida, incluida la etapa anciana. Concretamente, hay cuatro funciones psicológicas que más se benefician de los efectos que aporta el ejercicio en gente mayor (Oña, 2004): el bienestar subjetivo, el ajuste perceptivo, los factores cognitivos y los factores emocionales.

1) Bienestar Subjetivo:

El ejercicio físico en general (Stathi, Fox y McKenna, 2002), pero en particular el de fuerza (Mihalko y McAuley, 2000) parecen aumentar el bienestar subjetivo y la actitud vital positiva del anciano. Los practicantes de ejercicio se sienten con más energía y llevan a cabo más fácilmente sus tareas cotidianas. El número de actividades que realizan las personas, las relaciones sociales, las diferentes condiciones de vida (recursos económicos, salario, trabajo y estado civil) y la salud, son variables que influyen sobre el bienestar de los individuos (Alix y Muñoz, 2002). El bienestar subjetivo está muy relacionado con sentimientos de satisfacción con la vida, la familia y el trabajo, siendo difícil separarlos. Aunque la salud y la capacidad física son elementos importantes del sentimiento de bienestar, la salud se convierte en el aspecto más fuertemente relacionado con el bienestar subjetivo. La relación entre salud y bienestar es bidireccional, por lo tanto, la salud puede influir en las percepciones de bienestar, pero los sentimientos de bienestar también influyen sobre las conductas relacionadas con la salud. El término “sentirse bien” hace referencia al bienestar que una persona siente durante y después del ejercicio. Mucha gente que realiza actividad física con regularidad llega a manifestar que se siente bien. En este sentido, los beneficios psicológicos de la actividad física incluyen (Márquez y de Abajo, 2004): cambios positivos en las autopercepciones y bienestar, en la mejora de la autoconfianza y la conciencia, cambios positivos en estados emocionales, alivio de la tensión y de estados como la depresión y la ansiedad, el incremento del bienestar mental, la alerta y claridad de pensamientos, el incremento de la energía y la habilidad para enfrentarse a la vida diaria, el incremento de la diversión a partir del ejercicio y los contactos sociales, y el desarrollo de estrategias de enfrentamiento positivas.

2) Ajuste Perceptivo:

Como consecuencia del proceso del envejecimiento, los niveles perceptivos de la visión, audición y equilibrio sufren cambios importantes, generando consecuencias psicológicas y/o sociales sobre la persona, dependiendo del grado de alteración de una determinada percepción. Las deficiencias perceptivas de la visión y la audición pueden influir de manera negativa sobre la adaptación de las personas mayores, así como aumentar el riesgo de sufrir caídas e incidir negativamente en las relaciones que la persona establece con su entorno próximo y la realización de sus actividades cotidianas

(aseo personal, limpieza, cocina, ver la televisión). Consecuentemente, se puede fomentar el desarrollo de estados de ansiedad, depresión, inadaptación al medio, pérdida de autoestima y sentimientos de soledad, incidiendo negativamente sobre la estimulación cognitiva (Muñoz, 2002b). El ejercicio no puede arreglar estas pérdidas sensoriales, pero contribuye a la estimulación que las funciones sensoriales de sensación y percepción precisan (Zarit y Zarit, 1989). Por ejemplo, se puede mejorar tanto la sensación exteroceptiva como la propioceptiva; también mejora la percepción de sí mismo, el autoconcepto, es más positivo al mejorar la composición corporal y la eficacia funcional; se reduce el tiempo de reacción (Hunter, Thompson y Adams, 2001), y con la práctica el tiempo de reacción de los mayores se puede igualar al de los jóvenes; la percepción del esfuerzo se hace más ajustada y realista (Cleland, 2001).

### 3) Factores Cognitivos:

En el colectivo de gente mayor, el ejercicio físico ejerce un efecto beneficioso sobre la función psicológica al mejorar el rendimiento cognitivo. Todos los factores psicológicos que supongan en mayor grado un procesamiento cognitivo de la información y resolución de problemas, parecen verse afectados positivamente por la práctica de actividad física. Los estudios demuestran un efecto potente del entrenamiento de la condición física a la hora de mejorar ciertos procesos cognitivos como la toma de decisiones, la memoria y la solución de problemas, los cuales pueden ser importantes para un riesgo posterior de demencia (Colcombe y Kramer, 2003; Hamer y Chida, 2009). Tanto los procesos cognitivos de memoria (Kramer, Hahn y McAuley, 2000) como los procesos implicados en la atención (Khatri, Blumenthal, Babyak, Craighead, Herman, Baldewicz y col., 2001) pueden mejorar con el ejercicio, evitando los deterioros en estos factores propios del envejecimiento. Dik y colaboradores (2003), encontraron que niveles altos de actividad física en la edad temprana (de los 15 a los 25 años) se asociaban con mayor velocidad de procesamiento de la información entre 62 y 85 años de edad. Trabajos realizados por Spirduso (1975) mostraron que el entrenamiento cardio-respiratorio intensivo tiene un impacto positivo en el mantenimiento del tiempo de reacción en personas mayores. Un trabajo más reciente realizado por Themanson y Hillman (2006), indicó que la condición física cardio-respiratoria, pero no el ejercicio aeróbico agudo, incrementa el control atencional *top-down*. En ambos estudios, la actividad física tiene un efecto positivo sobre la

cognición. Todos estos estudios aportan también resultados de que niveles moderados de actividad física y ejercicio pueden tener beneficios en algunos procesos cognitivos en personas de mediana edad y gente mayor. Además, sugieren que la actividad física reduce el riesgo de padecer Alzheimer (Kramer, Colcombe, McAuley, Scalf y Erickson, 2005).

La investigación realizada con animales por Vaynman y Gómez-Pinilla (2006), mostró que el ejercicio físico tiene un efecto positivo en los procesos neuronales y su desarrollo (especialmente en la plasticidad sináptica y la supervivencia celular), mostrando una correlación positiva entre las conductas activas y el apoyo a las estructuras cerebrales. Los autores sugieren que un estilo de vida sedentario así como las conductas alimenticias poco saludables impactan negativamente en la salud de los humanos, con riesgo de generar trastornos metabólicos para la población. En la investigación con humanos, Colcombe y Kramer (2003) hicieron una meta-análisis para examinar la influencia de factores moduladores, con estudios publicados entre 1966 y 2001, con adultos mayores de 55 años de edad. Encontraron un efecto significativo del entrenamiento con ejercicio aeróbico, el cual fue más pronunciado para tareas que implicaban procesos de control ejecutivo (por ejemplo, planear, memoria de trabajo, control de interferencias y coordinación de tareas). Además, el estudio reveló que hay otras variables que pueden influir en la relación de la condición física entrenada y la cognición, como pueden ser los programas de entrenamiento aeróbico combinados con ejercicios de flexibilidad y fuerza, y no solamente el ejercicio aeróbico *per se*. Tal y como demuestra la literatura científica basada en estudios con animales y humanos, parece evidente que la actividad física y el ejercicio aeróbico pueden servir para moderar cambios indeseables que se producen con la edad sobre la cognición, la función cerebral y la estructura cerebral. El ejercicio aeróbico tiene efectos positivos en la edad del cerebro en poblaciones clínicas, poblaciones sin ninguna patología y animales (Kramer, Erickson y Colcombe, 2006). Por lo tanto, aunque son varios los procesos cognitivos que se benefician de la actividad física, hay algunos que son influidos de manera más potente. Así, el ejercicio ejerce un efecto protector más potente comparativamente con otros procesos, sobre el control ejecutivo (recursos atencionales y el procesamiento cognitivo, Hillman, Erickson y Kramer, 2008).

#### 4) Factores Emocionales:

El ejercicio ayuda a controlar y mejorar la activación, orientándola hacia emociones positivas y como se ha citado previamente, evitando ciertos trastornos emocionales típicos de la vejez, como la depresión (Khatri y col., 2001). En relación a los efectos ansiolíticos del ejercicio, los estudios han mostrado que el ejercicio físico se asocia con una reducción de la ansiedad, ya que los esfuerzos aeróbicos de diversas intensidades ejercen un efecto ansiolítico tanto en poblaciones no clínicas o en personas que sufren ataques de pánico o ansiedad de carácter clínico (Morgan, 1977). Los mecanismos explicativos para este efecto ansiolítico del ejercicio son diversos (Suay, 2008): a) modelo termogénico: los efectos sobre el estado de ánimo se atribuyen a factores periféricos como el descenso de la tensión muscular provocado por la elevación de la temperatura interna durante el ejercicio. El hipotálamo genera una serie de respuestas fisiológicas orientadas a controlar la temperatura, producto de la acción de las ondas cerebrales alfa, las cuales generan un estado mental de alerta relajada, disminuyendo la activación muscular; b) adaptación hormonal: se basa en los mecanismos de adaptación hormonal, que aumentan la capacidad de los sistemas simpatomeduloadrenal e hipotalamohipofisoadrenal para responder a estímulos de estrés intensos. Dentro de este mecanismo, se incluye el efecto de las endorfinas. Estas sustancias químicas se liberan en el cerebro como consecuencia de un esfuerzo, afectando al metabolismo durante el ejercicio ya que ejerce funciones analgésicas. Y este efecto podría explicar la mejora en el estado de ánimo que se produce después de un esfuerzo; c) función serotoninérgica central: propone que el ejercicio podría modular el estado de ánimo a través de sus efectos sobre la serotonina y sus receptores. El ejercicio físico agudo aumenta el triptófano en sangre y el cerebral, por lo que mejora la capacidad de acción del sistema serotoninérgico, que participa en la mejora de los estados de ánimo y en la regulación del sistema endocrino; d) acción génica sobre los factores neurotróficos: se ha visto en animales que el ejercicio físico mejora el aprendizaje y la vascularización cerebral a partir del aumento de la supervivencia neuronal y de la neurogénesis (Cotman y Berchtold, 2002). El factor neurotrópico derivado del cerebro (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF) mantiene la viabilidad de las neuronas haciendo posible la supervivencia así como estimula la neurogénesis (generación de nuevas neuronas). Al potenciar la actividad de este factor mediante el ejercicio, los

beneficios neuronales derivados incluirían una mejor plasticidad y aportaría efectos ansiolíticos y antidepressivos.

La depresión es otro de los trastornos del estado de ánimo comunes entre la gente mayor que se puede beneficiar de la práctica de actividad física. En este sentido, los autores Weinberg y Gould (1996) establecieron la relación entre la práctica de ejercicio físico y la depresión manifestando que: cuanto mayor es el número total de sesiones de ejercicios, mayor es la reducción de los niveles de depresión; la intensidad del ejercicio no está relacionada con cambios en la depresión; el ejercicio regular está relacionado con disminuciones de la depresión a largo plazo; cuanto más largo es el programa de ejercicios, mayor es la reducción en los niveles de depresión.

En definitiva, los estudios muestran las claras ventajas de la actividad física regular para la disminución de problemas tales como la ansiedad o la depresión. Asimismo, el ejercicio físico se relaciona con la reducción de emociones vinculadas al estrés y, si es a largo plazo, se relaciona con reducciones en rasgos como el neuroticismo y la ansiedad. Siempre que los ejercicios sean apropiados, se reducirán los índices de estrés como la tensión muscular, el ritmo cardiaco en reposo y algunas hormonas relacionadas con el estrés (*American Institute of Mental Health*, 1992; en Suay, 2008).

#### **4.2. Beneficios sociales de la Actividad Física.**

La actividad física también contribuye a ejercer un papel socializador en todas las etapas de la vida. En la infancia, por ejemplo, la práctica regular de actividades físico-deportivas tiene una gran utilidad educativa y socializadora, aspecto importante para el desarrollo moral y la adquisición de valores prosociales. Asimismo, contribuye a la enseñanza de aspectos como la responsabilidad, la conformidad, el respeto de las normas, la aceptación del retardo de la gratificación o la asunción de riesgos. En gente mayor, las actividades realizadas en grupo son más placenteras. Hay que tener en cuenta que en la franja geriátrica, normalmente la persona hace frente a más pérdidas de personas de su entorno, y la práctica de actividades en conjunto pone en contacto a personas con intereses comunes y previene el aislamiento social propio de las edades avanzadas. La actividad física y el deporte ejercen una serie de efectos protectores relacionados con el beneficio del apoyo social durante el envejecimiento, siendo los contactos sociales mantenidos por la persona, y la red social resultante, un factor que

actúa de referente en los procesos de evaluación interna o autopercepción que lleva a cabo, otorgando las relaciones sociales lo que se conoce como apoyo cognitivo. Teniendo en cuenta que la soledad es una de las quejas más frecuentes de la gente mayor, parece claro que la actividad social tiene un efecto directo sobre el sentimiento de soledad, a la vez que mejora la adecuación social y automáticamente el autoconcepto, así como la satisfacción vital (McClelland, 1982). Por lo tanto, las razones por las que aumenta la autoconfianza de las personas debido a la práctica deportiva (independientemente de la edad) serían las siguientes (Garcés de los Fayos, 2003): aumentan las relaciones sociales; cada día se logran objetivos nuevos (superación); el cuerpo da una sensación de mayor agilidad y poder; permite una mejora en las actividades realizadas fuera de la gimnasia; el contacto con los demás les hace ver lo normal de su situación y también las posibilidades de salir de ella (se pierde la indefensión aprendida); se crea una rutina, un espacio y momento en la que la persona sabe que la situación estará bajo su control y que el resultado será positivo; se van logrando movimientos y gestos que se pensaban imposibles y se recibe el apoyo social de los compañeros/as.

#### **4.3. Resumen.**

Con los tres apartados de este capítulo se ha pretendido dar una visión globalizadora de los efectos positivos que puede conseguir una persona que realiza actividad física de manera regular e incorporarla como hábito de vida. Las líneas de investigación interesadas en la relación existente entre la actividad física y la salud han crecido en los últimos tiempos, especialmente debido al incremento de las enfermedades cardiovasculares, el apoyo que ha recibido la medicina preventiva y la extensión de un concepto más abierto y dinámico de la salud que se ha orientado a la promoción de ambientes y estilos de vida saludables (Devis y Peiró, 1993). En este sentido, los modelos conceptuales se orientan hacia dos paradigmas (Morilla, 2001), el paradigma centrado en la condición física y el paradigma centrado en la actividad física. Ambos no son excluyentes entre sí y reafirman la importancia de la actividad física tanto para adultos como para mayores, puesto que cumple dos funciones básicas para la salud: una función preventiva y una función rehabilitadora.

A nivel físico, iniciarse o mantenerse en un programa de actividad física, fomenta que la musculatura se haga más fuerte y mejore el equilibrio y la flexibilidad,

con lo que las personas mayores pueden realizar con más facilidad tareas cotidianas que impliquen trabajo muscular así como disminuye el riesgo de sufrir caídas. Asimismo, mejora la capacidad cardiovascular y el metabolismo, disminuyendo el riesgo de sufrir trastornos comunes como los cardiovasculares, la obesidad, la diabetes y la aterosclerosis.

En el aspecto psicológico, hay cuatro funciones que se ven beneficiadas por los efectos que aporta el ejercicio en gente mayor (Oña, 2004): el bienestar subjetivo, el ajuste perceptivo, los factores cognitivos y los factores emocionales. En cuanto al rendimiento cognitivo, aspecto clave en la presente tesis doctoral, este mejora en: el procesamiento de la información, en la resolución de problemas, en la toma de decisiones, en la memoria y en la atención, y pueden ser importantes para un riesgo posterior de demencia o evitar los deterioros propios del envejecimiento.

Finalmente, cabe destacar el papel socializador que ejerce la práctica de actividad física en gente mayor. La práctica pone en contacto a personas con intereses comunes y previene del aislamiento social propio de las edades avanzadas. Además, las actividades realizadas en grupo son más placenteras y tienen un efecto directo sobre el sentimiento de soledad, ya que aumentan las relaciones sociales. Por otro lado, aportan la consecución de nuevos retos, la sensación de mayor agilidad y poder, el logro de movimientos que parecían imposibles, la normalización de las situaciones fruto del contacto con los demás, la generación de rutinas y el apoyo social de compañeros y amigos, y constituyen los determinantes del aumento de la autoconfianza (Garcés de los Fayos, 2003).

Dado que todas las evidencias coinciden en resaltar la importancia de adoptar un estilo de vida físicamente activo, esta tesis se enmarca dentro de la línea de investigación que promueve la práctica de actividad física en gente mayor. Se comparan un grupo de practicantes activos con otros no practicantes, en función de su actividad cerebral y su actividad cardíaca.

## CAPÍTULO 5

### 5. ENVEJECIMIENTO Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC).

El ejercicio físico es importante para mantener la salud cardiovascular. No obstante, el nivel de actividad física tiende a disminuir a medida que vamos envejeciendo. Por eso, la consecuencia más frecuente es que los adultos inactivos tengan un deterioro en la capacidad funcional y la tolerancia para realizar esfuerzos físicos. Las enfermedades cardiovasculares son uno de los principales problemas de la población anciana (Cafagna, 1997; en Marcos-Becerro y Boraita, 2004); especialmente gran parte de los problemas que afectan al corazón en este colectivo son producidos por la arterosclerosis. El corazón envejece debido a diversas alteraciones como un descenso en la rigidez de la pared miocárdica debida al aumento del colágeno, o la calcificación del anillo mitral y de las válvulas mitral, aórtica y pulmonar. También se produce la afectación del llenado diastólico del ventrículo izquierdo, la reducción en la respuesta adrenérgica a las catecolaminas y las paredes de la aorta y de otras arterias que se hacen progresivamente más rígidas. Estas alteraciones pueden verse afectadas negativamente por el sedentarismo (Schulman, 1999) y pueden ocasionar cambios hemodinámicos lentos y continuos. En referencia a estos cambios hemodinámicos, el envejecimiento conlleva cambios intracelulares y la reducción del flujo sanguíneo cerebral, factores influyentes en la eficiencia metabólica del cerebro. Esas consecuencias del envejecimiento normal del sistema cardiovascular originan una lenta disminución de la reserva funcional del corazón, que es en parte, la causa de la disminución del ajuste cardiovascular al esfuerzo físico característico de la edad avanzada. Y puede desarrollarse con más facilidad la insuficiencia cardiaca, proceso corriente en pacientes ancianos.

El envejecimiento fisiológico del organismo en conjunto puede afectar indirectamente al corazón. Una persona anciana tiene menos resistencia al estrés ambiental, las infecciones u otras influencias nocivas que pueden dañar al corazón. El sistema nervioso autónomo influye fuertemente en las modificaciones de la función cardiovascular relacionadas con la edad. Está bien establecido que la edad por sí misma, es el mayor factor de riesgo y contribuye en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los trastornos cardiovasculares son asociados con un común denominador, conocido

como “balance autonómico perturbado”, en el cual hay una disminución de la modulación vagal, un incremento en la modulación simpática o una combinación de ambas. El envejecimiento altera la función cardiaca autonómica la cual puede contribuir a un mayor riesgo de episodios cardiacos. Por ejemplo, la actividad vagal es atenuada, la cual puede ser observada por una disminución de la VFC de altas frecuencias (HF) (Karavirta, Tulppo, Laaksonen, Nyman, Laukkanen, Kinnunen y col., 2009).

Así pues, el envejecimiento del sistema nervioso autónomo puede tener importancia para explicar el funcionamiento del corazón en las personas mayores y del sistema cardiovascular en conjunto. En esta tesis doctoral, el estudio del sistema nervioso autónomo se realizará mediante la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en mayores. En nuestro trabajo, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca nos proporcionará información comparativa de los participantes acerca de su estado de salud cardiaca así como información orientativa sobre el estado de su condición física.

### **5.1. Fundamentos fisiológicos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).**

La variabilidad de la frecuencia cardiaca se refiere a la variación/oscilación de la frecuencia cardiaca en los intervalos producidos entre latidos cardiacos consecutivos, durante un periodo de medición definido (hasta 24horas.). Es decir, describe la capacidad del corazón de cambiar el intervalo temporal de “latido a latido” dependiendo de la carga, para adaptarse rápidamente a demandas cambiantes (Task Force, 1996).

A lo largo de las pasadas dos décadas, han surgido numerosos estudios realizados con animales y humanos, que determinan una relación significativa entre el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y el riesgo de mortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes con infarto de miocardio y otros trastornos cardiovasculares. Las perturbaciones del SNA consistentes en incrementar la actividad simpática o reducir la actividad vagal, pueden resultar en taquiarritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca, las cuales son las principales causas de mortalidad cardiovascular (Zipes, D.P. y Wellens, H.J., 1998). Hay diferentes métodos para evaluar el estatus del SNA, especialmente tests cardiovasculares y bio-químicos que basan su evaluación en la función de los receptores a nivel celular. Pero, estos métodos no siempre son asequibles para el investigador (Sztajzel, 2004). En los últimos años, se ha usado técnicas no invasivas basadas en el electrocardiograma (ECG) como marcadores de la modulación

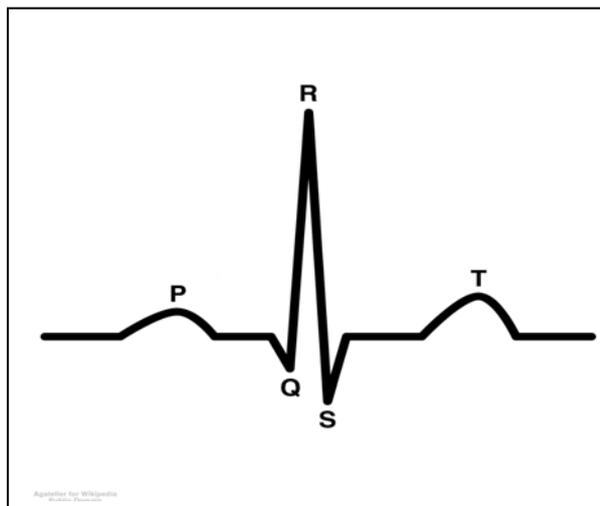
autonómica del corazón, entre las que se incluye el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Así, el análisis de la VFC se ha convertido en una técnica sencilla y no invasiva para evaluar la actividad de los componentes simpáticos y parasimpáticos (tono vagal) del SNA en el nodo sinusal del corazón.

La VFC tuvo su origen a partir de las observaciones realizadas por Hon y Lee (1965) respecto a la monitorización fetal, que les llevó a comprobar la relación existente entre la baja VFC y el riesgo de muerte del feto. La VFC se considera una medida de la capacidad de adaptación del organismo humano frente a factores de carga endógena y exógena, por lo tanto, representa un valor de medición de la actividad neurovegetativa y de la función autónoma del corazón. La capacidad de adaptación que tiene el corazón frente a señales del organismo y/o demandas del ambiente, está basada en una interacción óptima del sistema nervioso simpático y parasimpático. Cada una de las subdivisiones simpáticas y parasimpáticos del Sistema Nervioso Autónomo juegan un papel en la regulación de la frecuencia cardíaca así como otros procesos homeostáticos. La estimulación simpática está basada en la liberación de adrenalina y noradrenalina – neurotransmisores de acción lenta- que activan unos receptores beta-adrenérgicos, lo que causa una aceleración de la despolarización lenta diastólica. Por lo tanto, la influencia sobre la frecuencia cardíaca del Sistema Nervioso Simpático se refleja en frecuencias bajas. Mientras que, la influencia del parasimpático está basada sobre todo en la liberación de acetilcolina por el nervio vago – neurotransmisor con un rápido inicio y curso de acción- lo que causa una estimulación de la despolarización lenta diastólica y puede causar un cambio abrupto, rápido de la FC (en reposo domina la estimulación vagal). Las oscilaciones de la VFC a corto plazo son causadas sobre todo por un cambio del tono vagal y reflejadas en una variabilidad de la frecuencia cardíaca de altas frecuencias (Scott y col., 2004).

Para entender cómo actúa la VFC, es necesario saber cómo produce el corazón el latido cardíaco. Desde una visión muy resumida sobre la fisiología de la actividad cardíaca, se entiende que el corazón dispone de un automatismo funcional y posee todos los requisitos para la contracción. El ritmo del latido del corazón (con una frecuencia propia de 60-80 impulsos por minuto) se determina en el centro de generación de estímulos primario: el *nodo sinusal*. Los estímulos eléctricos generados por el nodo sinusal se transmiten de forma radiada a través de las paredes auriculares derecha e izquierda y activan el centro de estímulos secundario: el *nódulo ventricular*. A través de

unas fibras específicas de estimulación (haz de His, fibras de Purkinje) los estímulos son conducidos a la musculatura ventricular, lo que produce la contracción.

La representación gráfica de este movimiento cardiaco se realiza a través de un electrocardiograma (ECG), el cual representa el sumario de todos los estados eléctricos de estimulación en su transcurso temporal y nos enseña varias oscilaciones típicas del potencial para cada acción del corazón. El ECG señala las diferentes oscilaciones con las letras P, Q, R, S y T. Tres de estas letras se unen y se utiliza el complejo QRS - que representa la contracción ventricular- como media orientativa para la determinación de la duración del periodo cardiaco. En la *Figura 2* se puede apreciar un fragmento de un electrocardiograma donde quedan representados los intervalos R-R (“Rate to Rate”, latido a latido) y el complejo QRS.



*Figura 2.* Representación del complejo QRS correspondiente a un latido cardiaco (Hottenrott, 2006).

A través del sistema de fibras de Purkinje el sistema eléctrico se distribuye por los dos ventrículos y se producen los siguientes efectos (Hottenrott, 2006):

- La despolarización de la aurícula produce la onda P.
- La despolarización de los ventrículos produce el complejo QRS.
- La repolarización de los ventrículos produce la onda T.
- El intervalo PR se extiende desde el inicio de la onda P (inicio de la despolarización auricular) hasta el inicio del complejo QRS (inicio de la despolarización de los ventrículos). Intervalo que no debería exceder de 0’20 segundos.
- La primera muesca pequeña en la parte superior del trazado de un ECG se denomina "onda P". La onda P indica que las aurículas (las dos cavidades

superiores del corazón) son estimuladas en forma eléctrica para bombear la sangre hacia los ventrículos.

- La siguiente parte del trazado es una corta sección hacia abajo que está conectada con una sección alta hacia arriba. Esta parte se llama el "complejo QRS". Esta parte indica que los ventrículos (las 2 cavidades inferiores del corazón) se están estimulando eléctricamente para bombear la sangre hacia fuera.

- El segmento plano corto hacia arriba que sigue se llama el "segmento ST". El segmento ST indica la cantidad de tiempo que transcurre desde que acaba una contracción de los ventrículos hasta que empieza el período de reposo anterior.

- La curva hacia arriba que sigue se llama la "onda T". La onda T indica el período de recuperación de los ventrículos.

El límite superior de duración normal del QRS es  $< 0'12$  segundos. Una duración de más de  $0'12$  segundos, significa que el impulso se inició desde el nodo AV (aurícula ventricular) o más arriba (supraventricular). Un QRS ancho  $> 0'12$  segundos puede indicar que la conducción procede del ventrículo o del tejido supraventricular, pero que hay una conducción prolongada a través del ventrículo y por tanto un QRS ancho.

El electrocardiograma muestra la variación natural del periodo cardiaco en reposo. Con una frecuencia cardiaca en reposo de 60 latidos por minuto, no todos los latidos se producen exactamente después de un segundo o 1000 milisegundos. En personas sanas, variaciones de 100 ms. en la secuencia de latidos del corazón son una reacción normal de adaptación del corazón a cargas y exigencias exteriores e interiores.

La medida de la VFC se ha convertido en una herramienta común para el ámbito clínico ya que es sensible a los trastornos fisiológicos (Tsuji y col., 1994) y psicológicos (Dishman, Nakamura, García, Thompson, Dunn, Blair y col., 2000). En medicina del deporte, se ha utilizado generalmente para evaluar la adaptación y desadaptación a un entrenamiento de resistencia. Y resulta ser una herramienta eficaz para el seguimiento de atletas de élite. En términos de psico-fisiología deportiva y de la actividad física, se entiende que la musculatura de trabajo ejerce una gran influencia sobre la VFC. En reposo la VFC es siempre mayor que bajo carga deportiva. Con un aumento de la actividad física hay también un aumento de la afluencia de impulsos de la musculatura, lo que causa inmediatamente una disminución del tono vagal, es decir, del parasimpático (Tulppo, Makikallio, Seppanen, Laukkanen y Huikuri, 1998). Asimismo, las oscilaciones de latido a latido son apenas medibles cuando la frecuencia cardiaca es alta. Cuando la actividad física decrece y se pasa a la fase de recuperación, la VFC también disminuye. Una carga intensiva de cinco minutos causa la disminución de la

VFC en la fase posterior a dicha carga. Estos efectos se producen debido a la influencia que cada sistema ejerce sobre la frecuencia cardiaca. En este sentido, los impulsos eléctricos vagales inhibidores de alta frecuencia del parasimpático causan una disminución muy rápida de la frecuencia cardiaca, mientras que los impulsos de baja frecuencia del simpático causan un aumento de la frecuencia cardiaca (aunque la tasa de variación de la frecuencia es más baja que en el caso del parasimpático de altas frecuencias). Los efectos de la estimulación del simpático necesitan unos 20-30 latidos hasta su evolución completa, los de la estimulación vagal tienen un efecto mucho más rápido. Esto explica, por ejemplo, el retardo en el aumento de la FC con el comienzo de actividad física y la disminución relativamente rápida de la FC inmediatamente después de una alta intensidad de carga.

Así pues, la VFC se ha convertido en una herramienta útil en el ámbito clínico ya que es sensible a la detección de los trastornos físicos y psicológicos (Dishman y col., 2000; Tsuji y col., 1994). En el ámbito de la medicina deportiva, la medición de la VFC generalmente se utiliza para evaluar la adaptación o desadaptación a las cargas de entrenamiento (Hedelin, Wiklund, Bjerle y Henriksson-Larsen, 2000). En este sentido, la VFC es vista como una medida experimental de la adaptación cardiovascular: una mayor VFC se asocia con mayor condición física. Contrariamente, una VFC baja se asocia con trastornos cardiovasculares y la muerte súbita cardiovascular, especialmente en adultos y gente mayor, sugiriendo una relación estrecha entre la VFC y el estado de salud general de la persona (Dekker, Schouten, Klootwijk, Pool, Swenne y Kromhout, 1997).

## **5.2. Moduladores de la VFC.**

Existen diversos factores principales que influyen y modulan la VFC puesto que la fuerza de los estímulos simpáticos y parasimpáticos resulta de diferentes sistemas fisiológicos que tienen una relación recíproca con el sistema nervioso autónomo: el sistema baroreceptor, el sistema respiratorio, el sistema renino-angiotensina y el sistema termorregulador.

### *El sistema baroreceptor:*

Los baroreceptores o presoreceptores se encuentran sobre todo en el cayado de la aorta y en el seno carótido y se excitan a través de la dilatación de las paredes

vasculares en función de la presión transmural. Los receptores reaccionan a oscilaciones de la presión arterial con unos impulsos rítmicos que, entre otros, influyen en el sistema nervioso vegetativo. Los impulsos aferentes de los baroreceptores causan la inhibición de estructuras simpáticas y el aumento de estímulos de estructuras parasimpáticas. Los baroreceptores pertenecen con su función a un circuito regulador llamado circuito baroreflejo. Dentro de este circuito baroreflejo se ha detectado una oscilación intrínseca en la región vasomotora cuya frecuencia es de unos 0.1 Hz. Esta frecuencia se puede encontrar nuevamente en el espectro de la VFC y puede hacerse visible mediante un análisis espectral (Cooke, 1998; Van Raenswaaij-Arts et al., 1993). Además, se puede detectar esta frecuencia en las oscilaciones de la tensión arterial (las llamadas ondas de Mayer). Cuando el tono simpático está aumentado, las oscilaciones de la FC motivadas por baroreflejos están también aumentadas. De forma que, por ejemplo, el rango de frecuencias alrededor de los 0.1Hz. es más abundante en posición erguida que en tumbada, en la cual prevalece más la actividad parasimpática. El conjunto de la actividad simpática y la parasimpática tiene consecuencias para la variabilidad a corto plazo (Mc Craty, 1997).

#### *El sistema respiratorio:*

La respiración tiene una influencia inmediata sobre la VFC. Esto se puede constatar observando la FC en reposo: durante la inspiración aumenta la FC y durante la espiración vuelve a bajar. La influencia de la respiración sobre la VFC es llamada también arritmia sinusal respiratoria y se ejerce por la actividad parasimpática de altas frecuencias. Cuanto más relajada esté la persona y más profunda sea la respiración, tanto más se puede demostrar este efecto en el espectro de la VFC. Con una frecuencia de 0.1Hz (6 inspiraciones y espiraciones por minuto), que también es muy específica para el sistema baroreflejo, la influencia de la respiración sobre la VFC es la más alta. La influencia de la respiración disminuye con un aumento del tono simpático, por ejemplo, bajo carga física o psíquica. Las influencias de la respiración sobre la VFC resultan de la emisión de impulsos nerviosos del centro respiratorio al centro cardiovascular y de cambios de la tensión torácica y de la tensión arterial.

#### *El sistema renina-angiotensina:*

Este sistema es el responsable de la regulación del volumen del líquido extracelular. Se hace notar en la VFC en el aspecto de que disminuye la influencia del sistema baroreflejo cuando hay una disminución de la resistencia vascular periférica y viceversa. En el espectro de frecuencias de la VFC se puede encontrar esta influencia en la zona de frecuencias muy bajas (VLF) ( $<0.025$  Hz) (Mc Craty y Watkins, 1996).

*El sistema termorregulador:*

La termorregulación influye también en el ritmo latido a latido del corazón. Según Mc Craty y Watkins (1996), la frecuencia con la cual la termorregulación influye la VFC está en la zona de frecuencias muy bajas ( $<0.04$  Hz).

El sistema nervioso autónomo o el corazón no sólo son estimulados por las oscilaciones de los sistemas de los órganos internos, como la respiración, la termorregulación y el sistema renina-angiotensina, sino que tienen un intercambio directo con los estímulos que provienen de los centros cerebrales superiores y del mundo sentimental y afectivo (Mc Craty, 1997).

*Otros factores que influyen en la VFC:*

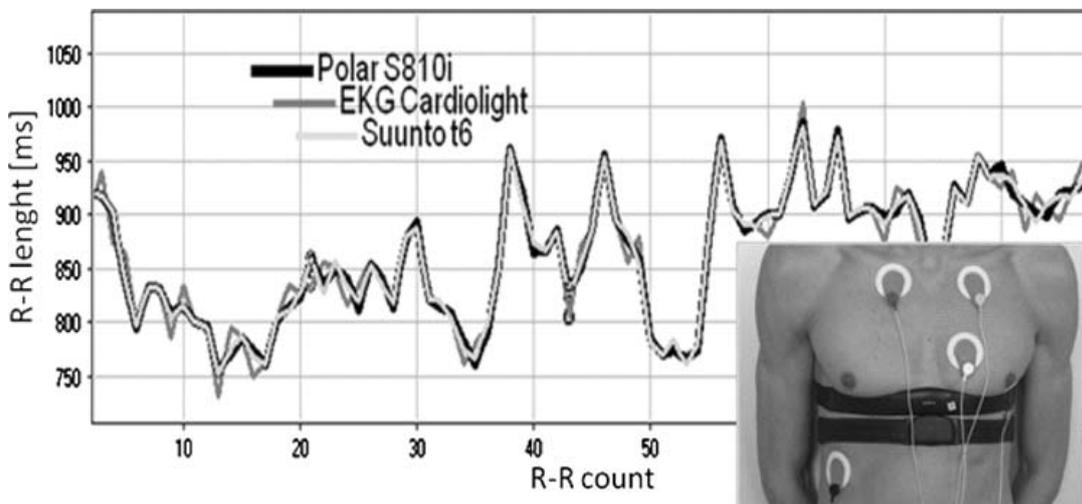
Hay otros factores que también influyen en la VFC. Algunos factores no se pueden controlar directamente, como son el estrés, la edad y el sexo. Y hay otros factores controlables directamente como son la posición del cuerpo (de pie, sentado, tumbado), la hora del día (ritmo circadiano), la temperatura ambiental, la ingesta de alimentos, el alcohol, la cafeína, la nicotina, los medicamentos (atropina, fenilefrina, betabloqueadores), la condición física de resistencia, el estrés y la actividad muscular (Israel, 1982; Van Ravenswaaij-Arts y col., 1993; Malik, 1996).

### **5.3. Registro de la VFC.**

Actualmente existe un gran número de aparatos de registro y análisis de la VFC, la mayoría basándose en las recomendaciones metodológicas de *registro*, de *técnicas de análisis* y de *inclusión de marcadores de la VFC* propuestas por la *Task Force of the European Society of Cardiology (ESC)* y la *North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)* (Task Force, 1996). A nivel de investigación, el registro de la VFC se puede realizar en dos situaciones experimentales diferentes: situaciones de laboratorio y situaciones de campo:

a) En situaciones de laboratorio:

En este tipo de situaciones generalmente se requiere un aparato de electrocardiograma (ECG), de alta calidad con un ratio por encima de los 250 Hz y un algoritmo específico para detectar el complejo QRS (Task Force, 1996). Un aparato de ECG consta de diferentes derivaciones (electrodos) que se colocan estratégicamente en diferentes puntos de la caja torácica de la persona. Cada derivación registra la acción de los ventrículos y las aurículas (Weippert, Kumar, Kreuzfeld, Arndt, Rieger y Stoll, 2010). La *Figura 3* muestra un ejemplo de un registro realizado con un ECG y cómo quedan colocadas las derivaciones sobre el cuerpo de la persona.



*Figura 3.* Imagen de un registro de ECG donde se aprecia el complejo QRS producido en cada latido cardíaco. La imagen de la persona muestra la colocación de las derivaciones/electrodos que registrarán el latido cardíaco (Fuente: Weippert y col., 2010).

b) En situaciones de campo:

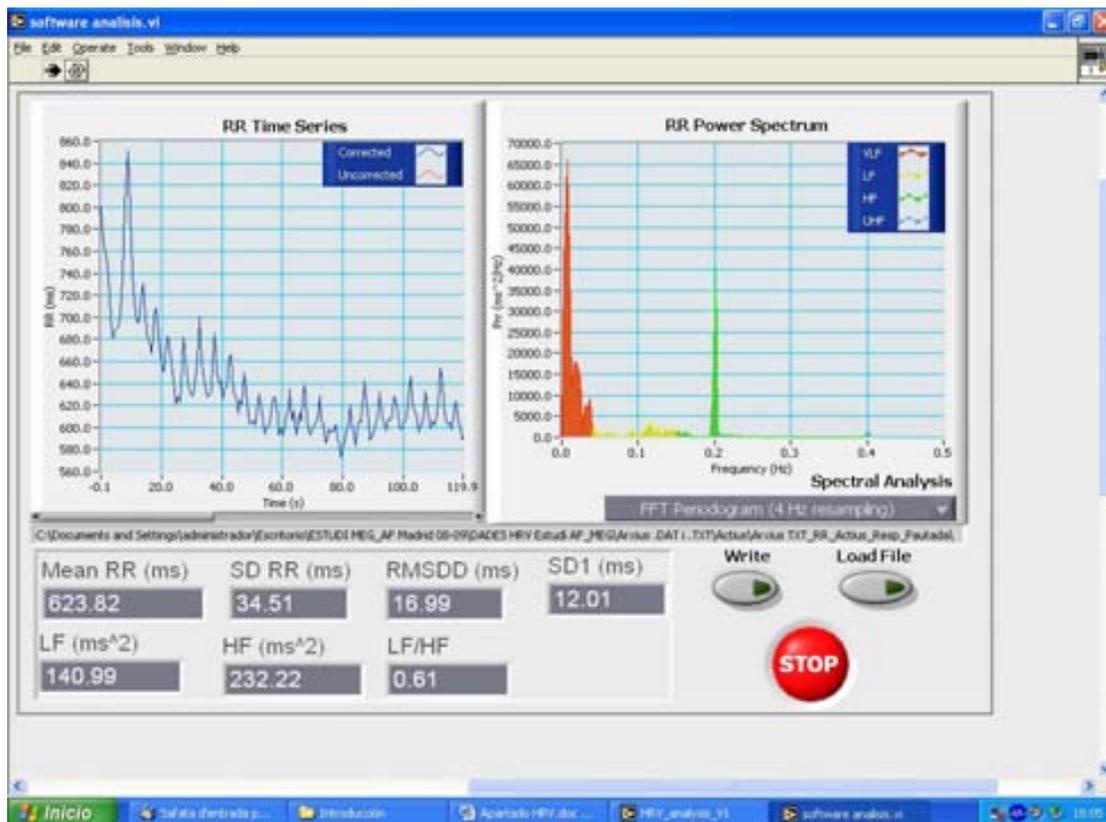
Disponer de un equipo de ECG en situaciones de campo resulta difícil por la complejidad y el coste económico. Una alternativa a este handicap es el empleo del pulsómetro telemétrico Polar S810, colocando a la persona en posición supina, es decir, estirada boca arriba (Gamelin, Berthoin y Bosquet, 2006). Este sistema de registro consta de un pulsómetro que la persona se coloca en la muñeca como si fuera un reloj y una banda torácica que se coloca en el torso, debajo del pecho. Los datos de frecuencia cardiaca registrados se pueden descargar a un ordenador mediante un aparato llamado *interface* para su posterior análisis. La *Figura 4* muestra un ejemplo del pack completo necesario para registrar la frecuencia cardiaca.



*Figura 4.* Imagen del pulsómetro Polar s810 (reloj + cinta telemétrica), el CD con el programa para descargar y analizar los datos, y la *interface* (aparato blanco y rojo) necesaria para descargar los datos del reloj al ordenador.

Tanto en el caso del ECG como del Polar S810, ambos aparatos constituyen un receptor que registra la señal electrocardiográfica de la persona y la almacena. Esta señal es analizada y procesada por un analizador (software de análisis) que detecta y clasifica los complejos QRS. La señal será traducida a valores estadísticos – conocidos

como *parámetros de la VFC* – para que posteriormente se realicen diferentes estudios sobre esta señal almacenada, tales como la obtención de los diferentes índices del *dominio del tiempo* y del *dominio de la frecuencia* (véase el apartado 5.4). La *Figura 5* ejemplifica la obtención de los valores de la VFC a través del software de análisis *LabView* (*Nacional Instruments*, versión 7.1).



*Figura 5.* Ejemplo de la obtención de los parámetros de la VFC a través del software de análisis *LabView*.

La duración del registro tiene una importancia decisiva para la evaluación del resultado de la VFC. Generalmente se distinguen los registros de larga duración de 24 horas y los registros cortos de 5 minutos o menos. Las comparaciones de los resultados de la VFC sólo tienen valor informativo si los registros tienen el mismo tiempo de análisis o la misma cantidad de intervalos RR. Hay que tener en cuenta que en el caso de una medición de larga duración los moduladores fisiológicos de la duración del periodo cardiaco no son constantemente estables. Por eso, las mediciones de larga

duración sólo pueden representar una “gran media”, lo cual hay que tener en cuenta para la interpretación de los resultados.

#### **5.4. Parámetros y métodos estadísticos de análisis de la VFC.**

En el año 1996, la *Task Force of the European Society of Cardiology (ESC)* y la *North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE)*, definieron y establecieron los parámetros de medida, la interpretación fisiológica y el uso clínico de la VFC (Task Force, 1996). Estos parámetros (ver *Tablas 2 y 3*) componen los diferentes métodos de análisis, actualmente en uso: los *índices de dominio del tiempo*, las *medidas geométricas* y los *índices de dominio de la frecuencia*. Originariamente, la VFC se medía manualmente con los métodos de análisis del dominio del tiempo utilizando periodos cortos de un electroencefalograma. Pero actualmente, se utilizan los análisis del dominio de la frecuencia, con señales de 24 horas o registros de corta duración.

El *análisis del dominio del tiempo* se basa en analizar las diferencias en el incremento o descenso del tiempo (en milisegundos) de los intervalos entre latidos del corazón. Según este tipo de análisis, se ha establecido la relación de la alta variabilidad de la frecuencia cardiaca con la salud del corazón. En la *Tabla 4* se pueden apreciar los parámetros que se utilizan en este tipo de análisis.

Parámetros	Otras designaciones	Unidad	Definición
<b>Medidas Estadísticas</b>			
RR	NN	Ms	Intervalo entre dos latidos (picos R en el ECG).
AvgRR	RR <sub>MW</sub>	Ms	Duración media de todos los intervalos RR o intervalos NN.
RRSD	SD, SD <sub>RR</sub>	Ms	Desviación estándar de todos los intervalos RR (=variabilidad total).
RMSSD	r-MSSD rMSSD	Ms	Raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. Informa sobre las variaciones a corto plazo de los intervalos RR y se recurre a él para la observación de la influencia parasimpática en el corazón.
SDSD	RRSD	Ms	Desviación estándar de la diferencia entre intervalos RR contiguos.
pNN50 (NN50)		%	Porcentaje de intervalos RR consecutivos, que discrepan más de 50 ms entre sí. Un valor alto de este parámetro informa sobre las variaciones altas espontáneas de la frecuencia cardíaca.
<b>Medidas Geométricas</b>			
Índice triangular de la VFC	HRV index		N/M, siendo N el número de valores de la serie RR y M el máximo del correspondiente histograma.
TINN		Ms	Base del triángulo al que se ajusta el histograma. Relación de la base entre la altura.

Tabla 4. Parámetros del análisis del dominio del tiempo de la VFC (Task Force, 1996).

El análisis en el dominio de la frecuencia - también conocido como análisis espectral-, permite analizar y cuantificar la modulación autonómica cardiovascular ante diferentes situaciones (Rodas, Pedret, Ramos y Capdevila, 2008). La Tabla 5 muestra los parámetros correspondientes a éste tipo de análisis.

Parámetros	Otras designaciones	Unidad	Definición
<b>Registros a corto plazo (por ejemplo: 5 minutos)</b>			
TP	Potencia total	ms <sup>2</sup>	Espectro general (espectro de la densidad del rendimiento total). Variancia de todos los intervalos RR <0.4 Hz.
VLF	Frecuencia muy baja (“Very Low Frequency”)	ms <sup>2</sup> %	Espectro de la densidad del rendimiento entre 0.00 y 0.04 Hz. Parte porcentual del VLF del espectro general.
LF	Frecuencia baja (“Low Frequency”)	ms <sup>2</sup> %	Espectro de la densidad del rendimiento entre 0.04 y 0.15 Hz. Parte porcentual del LF del espectro general.
HF	Frecuencia alta (“High Frequency”)	ms <sup>2</sup> %	Espectro de la densidad del rendimiento entre 0.15 y 0.40 Hz. Parte porcentual del HF del espectro general.
LF/HF		%	<b>Proporción LF/HF:</b> De la proporción entre las partes de frecuencias bajas y altas (ratio LF/HF) del resultado de la VFC se puede estimar la influencia vagal (relacionada con la relajación) y simpática (relacionada con el estrés). Si la influencia simpática predomina permanentemente, esto puede causar por ejemplo trastornos de salud o depresiones y perjudicar el equilibrio biofísico. Entonces la VFC está disminuida. Una VFC bastante alta parece ser un indicador de salud. Es posiblemente un indicador global para la capacidad de oscilación (capacidad de resonancia) y la adaptabilidad de circuitos funcionales bio-psico-sociales en el intercambio entre el organismo y el ambiente (Mück-Weyman, 2002).
<b>Registros a largo plazo (por ejemplo: 24 horas)</b>			
ULF	Frecuencia ultra baja	ms <sup>2</sup>	
VLF	Frecuencia muy baja	ms <sup>2</sup>	<b>Zona VLF (“Very Low Frequency”, Muy bajas frecuencias):</b> en la zona de frecuencias muy bajas se dejan notar influencias hormonales, vasomotrices y termoreguladoras así como la actividad del sistema renina-angiotensina.
LF LFnu	Frecuencia baja Baja frecuencia normalizada (relación entre LF (Potencia total-VLF)x100)	ms <sup>2</sup>	<b>Zona LF (“Low Frequency”, Bajas frecuencias):</b> la zona de bajas frecuencias entre 0.04 y 0.15 puede atribuirse a la actividad parasimpática y/o simpática. En los registros a largo plazo, sin embargo, esta zona proporciona más información sobre la actividad simpática. Las influencias parasimpáticas se presentan cuando hay una baja frecuencia respiratoria (<7 ciclos respiratorios por minuto). Además, esta zona de frecuencias es representativa para la actividad baroreceptora. El circuito baroreceptor tiene una frecuencia intrínseca de casi 0.1 Hz.
HF HFnu	Frecuencia alta Alta frecuencia normalizada (relación entre LF (Potencia total-VLF)x100)	ms <sup>2</sup>	<b>c) Zona HF (“High Frequency”, Altas frecuencias):</b> la zona de altas frecuencias entre 0.15 Hz y 0.4 Hz está asignada a la actividad parasimpática y tiene un efecto relacionado con la relajación sobre la FC. En esta zona, la respiración también muestra su influencia. En caso de estrés y miedo se muestra una disminución de la actividad parasimpática.

Tabla 5. Parámetros del análisis en el dominio de la frecuencia de la VFC (Task Force, 1996).

Una vez obtenidos los parámetros de la VFC, el siguiente paso consiste en hacer el análisis estadístico de los mismos. En la *Tabla 6* se muestra un resumen de los métodos estadísticos de análisis de la VFC más conocidos y empleados por los investigadores.

Nombre	Condiciones de aplicación	Método	Observaciones
Método “Paso por cero”	Ninguna condición especial	La cantidad de los pasos por cero determina el contenido de frecuencias de la señal.	El método es anticuado y es exacto sólo con funciones periódicas.
Transformación rápida de Fourier (FFT)	Eje temporal equidistante, señal estacionaria, cantidad mínima de puntos de datos.	Es necesario un re-muestreo de los datos brutos antes de la FFT. La señal de salida $X(t)$ se aproxima por una serie de Fourier. El contenido de frecuencias se determina por las frecuencias de la serie de Fourier.	El método requiere ajustes especiales de los parámetros: espectros de amplitud/potencia, tipo de ventana, anchura de ventana, normalización de la amplitud.
Autocorrelación y FFT	Señal estacionaria. Valor medio de 0. Cantidad mínima de puntos de datos.	Correlación de la señal original consigo misma, produce una señal autocorrelativa equidistante y limitada de amplitud. La periodicidad de la función de autocorrelación corresponde a la de la señal original. La FFT produce el espectro total.	Es un análogo a la FFT, pero la autocorrelación sustituye el remuestreo necesario.
Métodos autorregresivos y FFT	Según el modelo, también aplicable a señales no estacionarias con pocos puntos de datos (tiempo corto de análisis).	Métodos de estimación espectral paramétricos para aproximar la señal original a través de la modelación de ruido blanco mediante filtros de formación espectral. Cálculo de coeficientes de autorregresión para modelar el proceso de ruido.	Los métodos incluyen diferentes algoritmos y ajustes de parámetros: grado de orden de la autorregresión, número de los puntos de datos evaluados, enfoque estacionario/no estacionario.
Análisis Wavelet	También aplicable a señales no estacionarias con pocos puntos de datos (tiempo corto de análisis).	Funciones de Wavelet limitadas en tiempo y frecuencia como base. El plegamiento con la señal original y operaciones básicas analíticas producen el espectro de potencia aproximado de la señal original.	El método requiere ajustes especiales de los parámetros: frecuencia central, anchura del Wavelet, número de Wavelets.

*Tabla 6.* Métodos de análisis estadístico basado en el *dominio de la frecuencia* (Enoka, 2002).

Existen otras técnicas de análisis estadístico llamadas *métodos no lineales* (los parámetros analizados según estos métodos se pueden ver en la *Tabla 7*). Este tipo de análisis se muestra mediante el gráfico de Poincaré, el cual revela patrones geométricos de la dinámica de frecuencia cardíaca resultante de los procesos no lineales. El diagrama de Poincaré (ver ejemplo en *Figura 6*) es un gráfico en el cual cada intervalo RR se

diagrama como una función del intervalo RR previo (Otzenberger, Gronfier, Simon, Charlous, Ehrhart y Piquard, 1998). En el gráfico, los intervalos RR consecutivos se trasladan a un diagrama de dispersión de dos dimensiones. Estas dos dimensiones están representadas por dos diámetros, el diámetro longitudinal (describe la desviación a largo plazo de la frecuencia cardiaca) y el diámetro transversal (caracteriza los cambios de la frecuencia cardiaca a corto plazo). Los puntos situados más afuera de la nube de puntos principal, podrían indicar arritmias o artefactos. La forma y el tamaño de la elipse permiten hacer conclusiones sobre el grado de relajación o tensión psíquica. Mediante los análisis de regresión ortogonales se construyen los diámetros longitudinales y transversales para la elipse de confianza del 95% y se calcula la desviación estándar de las distancias de los puntos al diámetro longitudinal (abreviaciones: SD2) y al diámetro transversal (SD1). Con el cálculo de la desviación estándar del diámetro longitudinal y transversal se cuantifican cambios a largo plazo y espontáneos de la VFC. El producto de las dos desviaciones estándar SD1 y SD2 también se considera como parámetro de comparación estandarizado. En este caso se incluyen en la observación los cambios de la VFC tanto a largo como a corto plazo.

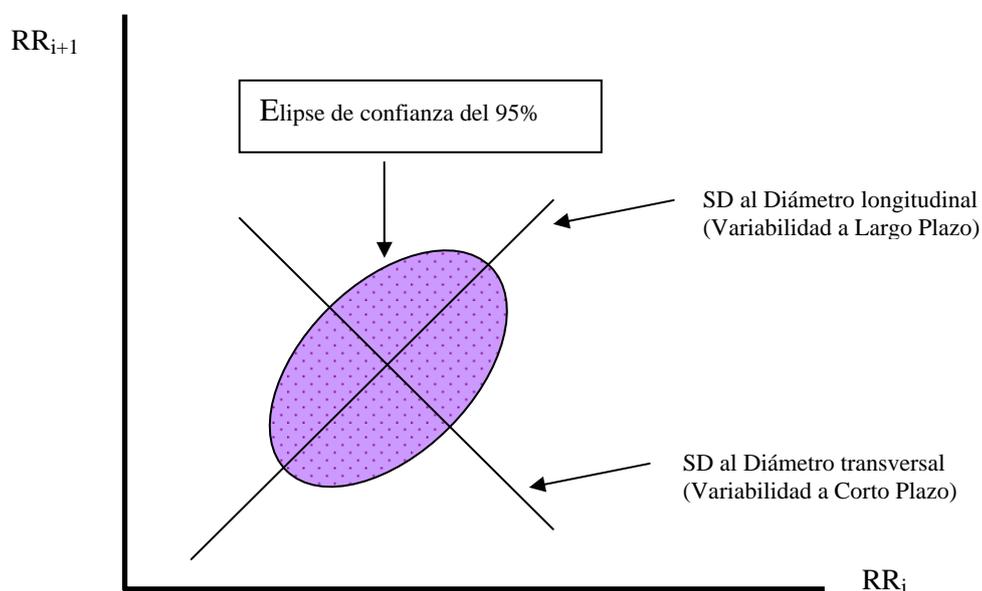


Figura 6. Ejemplo de Gráfico de Poincaré para el análisis geométrico de la VFC.

Parámetros	Otras designaciones	Unidad	Definición
$D_L$		ms	Longitud del diámetro longitudinal del 95% de la elipse de confianza.
$D_Q$	$D_w$	ms	Longitud del diámetro transversal del 95% de la elipse de confianza.
SD1	Stdb, $SO_Q$ , SD transversal	ms	Desviación estándar de los intervalos ortogonales de los puntos $RR_i / RR_{i+1}$ al diámetro transversal de la elipse.
SD2	Stda, $SO_L$ , SD longitudinal	ms	Desviación estándar de los intervalos ortogonales de los puntos $RR_i / RR_{i+1}$ al diámetro longitudinal de la elipse.

Tabla 7. Parámetros de Medidas no lineales (Gráfico de PoinCaré).

Mediante el análisis de la VFC sobre registros de corta duración, los índices pNN50 y RMSSD (pertenecientes al análisis temporal) y el componente HF (del análisis espectral), permiten valorar la influencia debida al ejercicio físico y al entrenamiento deportivo sobre la actividad del SNA, en concreto, sobre la alta actividad parasimpática (Sztajzel, Jung, Sievert y Bayes de Luna, 2008). El pico espectral en bandas de baja frecuencia (LF 0.01-0.15 Hz) proporcionará información sobre la influencia tanto de la actividad cardiovagal como de la actividad simpático, mientras que el pico de frecuencias altas (HF 0.15-0.40 Hz) proporcionará información de la influencia del sistema cardiovagal solamente (Malik y col., 1996).

### 5.5. Relación de la VFC con las técnicas de Neuroimagen

Las pruebas no-invasivas de neuroimagen pueden ser aplicadas para el estudio del SNA central en humanos. Diferentes grupos de investigación ya han realizado trabajos en esta línea: para relacionar estimaciones de actividad autonómica eferente usando el parámetro de alta frecuencia cardiaca (HF) con la respuesta cerebral a través de la técnica de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) (Lane y col., 2001; Gianaros y col., 2004); utilizando la técnica de Resonancia Magnética Funcional (fMRI) durante tareas conductuales pensadas para modular el SNA (Critchley y col., 2003; Napadow, Dhond, Purdon, Kettner, Makris, Kwong y col., 2005); o bien, correlacionando la respuesta a la tarea en la fMRI con una línea base de la potencia HF fuera del escáner (O'Connor, Gundel, McRae y Lane, 2007) o la respuesta de HF en la tarea dentro del escáner (Matthews, Paulus, Simmons, Nelesen y Dimsdale, 2004). Otra serie de estudios han aportado datos útiles que ponen de manifiesto la relevancia del tono vagal sobre el proceso neuronal ante estímulos cognitivos y emocionales. Y subrayan la participación de estructuras en la superficie media del cerebro, concretamente los córtex cingulados anterior y posterior, en la regulación vagal (Matthews y col., 2004; O'Connor y col., 2007).

Entre los trabajos realizados para estudiar la relación existente entre la activación cerebral regional y la VFC de altas frecuencias (*high-frequency heart period variability*, HF-HPV) – la cual representa un indicador de la activación parasimpática (Berntson, Bigger, Eckberg, Grossman, Kaufman, Malik y col., 1997)- existen discrepancias en cuanto a los resultados obtenidos. Dos estudios realizados para investigar la relación entre medidas del flujo sanguíneo en diferentes regiones cerebrales y la actividad cardiaca hemodinámica (entendida como el producto de la frecuencia cardiaca y una media de la presión sanguínea) encontraron resultados similares. Los resultados mostraron que, incrementos en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial durante una tarea aritmética mental y ejercicio isométrico, correlacionaban con cambios en el flujo sanguíneo de las regiones cerebrales, tanto a nivel cortical (incluyendo áreas medial-prefrontal, insular y cingulada) como a nivel subcortical (incluyendo la amígdala y el cerebelo). Asimismo, encontraron que los cambios en la actividad cardiaca hemodinámica derivados de la tarea mental, no correlacionaban con el flujo sanguíneo regional en participantes sanos pero sí en participantes con trastornos arteriales coronarios. El sentido de estas correlaciones era

de que a mayor flujo sanguíneo en las regiones cerebrales medial-prefrontal, córtex frontal inferior y cerebelo, correlacionaba con incrementos en la actividad hemodinámica inducida por la tarea (Critchley, Corfield, Chandler, Mathias y Dolan, 2000; Soufer, Bremner, Arrighi, Cohen, Zaret, Burg y col., 1998). Siguiendo la misma línea de estos estudios, dos investigaciones más aportaron datos respecto a la relación entre la activación cerebral regional y la VFC de altas frecuencias, pero no dejan claro qué sistemas cerebrales se encargan de regular la actividad cardíaca parasimpática durante diferentes conductas (Lane y col., 2001; Shapiro, Sloan, Bagiella, Kuhl, Anjilvel y Mann, 2000).

En un intento por mejorar estas discrepancias, se realizó el estudio de Gianaros y colaboradores (Gianaros y col., 2004), en el cual evaluaron a 93 adultos (entre 50-70 años de edad) con la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) respecto a: el periodo cardíaco y la VFC de frecuencias altas (HF-HPV), así como el flujo sanguíneo en diferentes regiones cerebrales. Encontraron que la disminución evocada conductualmente del periodo cardíaco y la HF-HPV correlacionaban con cambios concurrentes en el flujo sanguíneo cerebral en regiones ventral y medial del córtex prefrontal y córtex cingulado anterior, la ínsula, el complejo amígdalo-hipocampo y el cerebelo. En consecuencia, este estudio subraya la importancia de éstas áreas en la regulación cardíaca y autonómica durante la realización de una conducta. En esta línea, las evidencias científicas van aumentando a la hora de mostrar una correlación positiva entre los parámetros de alta frecuencia (HF-HRV) y el flujo sanguíneo en diversas regiones cerebrales, tales como el córtex prefrontal superior (CPS), el córtex cingulado antero- rostral izquierdo, el córtex prefrontal dorsolateral derecho y el córtex parietal derecho (Thayer, Hansen, Saus-Rose y Johnsen, 2009).

El control vagal de la frecuencia cardíaca, evaluada mediante parámetros específicos de la VFC, aporta información significativa sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Un incremento vagal de la frecuencia cardíaca se asocia con niveles altos de condición física y los datos empíricos sugieren que el ejercicio puede ayudar a proteger contra los efectos autonómicos adversos de la edad. En este sentido, una modulación vagal alta se asocia con una mejora significativa en la capacidad funcional para realizar ejercicio (De Meersman y Stein, 2007); las personas con trastornos cardiovasculares pueden preservar la función autonómica con el ejercicio aeróbico, donde la variable importante es la intensidad del ejercicio (siempre bajo supervisión médica), siendo de moderada a intensa, la que mejor proporcionará

beneficios sobre la VFC (Garet y col., 2005); la VFC se relaciona con algunos problemas clínicos como la incidencia de trastornos coronarios, la diabetes mellitus, la hipertensión, el estrés y la depresión, y el incremento de la presión sanguínea puede predecir una temprana progresión de aterosclerosis carótida, ambos factores de riesgo para la disfunción cognitiva y muerte en la población envejecida (Kim, Lipsitz, Ferrucci, Varadhan, Guralnik, Carlson y col., 2006). Por lo tanto, por todas estas cuestiones y porque la medida de la VFC resulta muy sencilla y fácil de realizar, los resultados de esta tesis doctoral sugieren la utilización de esta medida fisiológica, junto con las técnicas de neuroimagen, para seguir la línea de investigación propuesta.

## **5.6. Resumen.**

El envejecimiento del músculo cardíaco se produce debido a diversas alteraciones como un descenso en la rigidez de la pared miocárdica debida al aumento del colágeno, o la calcificación del anillo mitral y de las válvulas mitral, aórtica y pulmonar. Asimismo, se produce la afectación del llenado diastólico del ventrículo izquierdo, la reducción en la respuesta adrenérgica a las catecolaminas y las paredes de la aorta y de otras arterias que se hacen progresivamente más rígidas. Todas estas alteraciones pueden verse afectadas negativamente por el sedentarismo y pueden ocasionar cambios hemodinámicos lentos y continuos. De hecho, la consecuencia más frecuente es que los adultos inactivos tengan un deterioro en la capacidad funcional y la tolerancia para realizar esfuerzos físicos, derivándose en enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, uno de los principales problemas de la población anciana.

El envejecimiento del sistema nervioso autónomo puede tener importancia para explicar el funcionamiento del corazón en las personas mayores y del sistema cardiovascular en conjunto. Esta capacidad funcional se puede estudiar mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), convertida en una técnica sencilla y no invasiva para evaluar la actividad de los componentes simpáticos y parasimpáticos (tono vagal) del SNA en el nodo sinusal del corazón. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se refiere a la variación/oscilación de la frecuencia cardíaca en los intervalos producidos entre latidos cardíacos consecutivos, durante un periodo de medición definido (hasta 24 horas.). Es decir, describe la capacidad del corazón de cambiar el intervalo temporal de “latido a latido” dependiendo de la carga, para

adaptarse rápidamente a demandas cambiantes (Task Force, 1996). Existen diversos factores principales que influyen y modulan la VFC: el sistema baroreceptor, el sistema respiratorio, el sistema renino-angiotensina y el sistema termorregulador.

La VFC se puede medir tanto en situaciones de laboratorio (a través de un aparato de registro como el electrocardiograma (ECG), como en situaciones de campo (a través de un pulsómetro telemétrico como el Polar *s810*). Ambos aparatos constituyen un receptor que registra y almacena la señal electrocardiográfica de la persona. Esta señal es analizada y procesada por un analizador (software de análisis) que detecta y clasifica los complejos QRS (originado por cada latido cardiaco). La señal será traducida a valores estadísticos – conocidos como *parámetros de la VFC* – para que posteriormente se realicen diferentes estudios sobre esta señal almacenada. Los parámetros de la VFC componen los diferentes métodos de análisis, actualmente en uso: los *índices de dominio del tiempo*, las *medidas geométricas* y los *índices de dominio de la frecuencia*.

El estudio del Sistema Nervioso Autónomo también puede realizarse mediante la aplicación de las técnicas no-invasivas de neuroimagen. Ha crecido el número de trabajos basados en esta línea de investigación, aportando datos útiles respecto a la relevancia del tono vagal sobre el proceso neuronal ante estímulos cognitivos y emocionales. Estos trabajos subrayan la participación de estructuras en la superficie media del cerebro, concretamente los córtex cingulados anterior y posterior, en la regulación vagal. En esta línea, se puede decir que una mayor VFC se asocia con una mejora de la ejecución cognitiva (Johnsen, Thayer Laberg, Wormnes, Raadal, Skaret y col., 2003). Asimismo, aumentan las evidencias que muestran una correlación positiva entre los parámetros de alta frecuencia (HF-HRV) y el flujo sanguíneo en diversas regiones cerebrales. Parece bien establecido que tanto el flujo sanguíneo cerebral regional como el metabolismo de la glucosa aumentan de forma proporcional al incremento de la actividad en una determinada región cerebral.

En definitiva, el envejecimiento altera la función cardiaca autonómica, observándose una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca VFC de altas frecuencias (HF). Teniendo en cuenta que el incremento vagal de la frecuencia cardiaca se asocia con niveles altos de condición física y, los datos empíricos sugieren que el ejercicio puede ayudar a proteger contra los efectos autonómicos adversos de la edad, en esta tesis doctoral se evalúa la VFC de los participantes. Esta medida proporcionará información comparativa de los participantes acerca de su regulación autonómica y

cómo se relaciona con la actividad cerebral evaluada durante la ejecución de dos tareas cognitivas: la búsqueda visual y la memoria de trabajo.

## CAPÍTULO 6

### 6. TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN PARA EL ESTUDIO DEL ENVEJECIMIENTO.

Como se ha comentado anteriormente, el conocimiento que tenemos sobre el cerebro envejecido proviene principalmente de los estudios *postmortem*. Pero el uso de este material para valorar el grado de atrofia relacionado con el envejecimiento presenta algunos problemas debido a que, a menudo, las personas fallecidas en edades avanzadas sufren diversas enfermedades sistémicas que acompañan las últimas décadas de la vida y pueden afectar a la estructura y peso cerebrales. Además, hay que tener en cuenta el deterioro sufrido por el material necrótico como consecuencia del tiempo transcurrido entre la muerte y el momento de la fijación del cerebro.

Estos inconvenientes pueden verse paliados con los estudios de neuroimagen estructural mediante las técnicas de *tomografía computadorizada* (TC) y la *resonancia magnética* (RM), que permiten visualizar el estado de degeneración del cerebro *in vivo* y relacionarlo con el grado de deterioro de las capacidades funcionales físicas e intelectivas. Estas técnicas de neuroimagen pueden ser utilizadas tanto en estudios longitudinales como transversales, lo cual ha contribuido al conocimiento científico de la involución senil del cerebro humano y sus consecuencias sobre el rendimiento cognitivo (Schwartz y col., 1985; en Junqué, 1995).

Dentro de la investigación neuropsicológica, principalmente se utilizan tres métodos y cada uno de ellos dispone de diversas técnicas y procedimientos: el método lesional, el método instrumental y el método funcional.

1- Método Lesional: se controlan variables que afectan directamente al funcionamiento cerebral. Las técnicas de este método son: las técnicas de análisis de lesiones (*postmortem* e *in vivo*) y las técnicas de inactivación cerebral transitoria (estimulación eléctrica cerebral y anestesia cerebral regional).

2- Método Instrumental: se controlan variables que afectan indirectamente el funcionamiento cerebral mediante la instrumentación adecuada. Las técnicas de este método son: la separación sensorial (campos visuales separados, audición psicótica y palpación diháptica) y la interferencia motora.

3- Método Funcional: se registran cambios de la actividad cerebral inducidos mediante el control de variables conductuales. Las técnicas de este método son: los registros de naturaleza electromagnética (electroencefalografía, potenciales evocados y magnetoencefalografía) y los registros de naturaleza metabólica (tomografía por emisión de positrones, tomografía por emisión de fotones simples y resonancia magnética funcional).

A la hora de decidir qué técnica es más conveniente utilizar cuando se va a llevar a cabo una investigación neurofuncional, se deben tener en cuenta algunos aspectos que resultaran importantes tanto para el investigador como para el sujeto experimental: el grado de invasividad de la prueba (cuan peligrosa y molesta es para el sujeto), la resolución espacial (cuánta área del cerebro puede medir la técnica), la resolución temporal (durante cuánto tiempo permite registrar la actividad cerebral) y la situación de registro (tipos de tareas que permite realizar al sujeto).

A continuación, se describen las características principales de cada una de estas técnicas de metodología funcional para conocer los aspectos mencionados anteriormente, haciendo una descripción más detallada para la técnica escogida en la presente tesis doctoral, la magnetoencefalografía.

### **6.1. Método Funcional de las Técnicas de Neuroimagen: Registro Metabólico.**

Este tipo de técnicas se basan en el registro del flujo sanguíneo y otros cambios metabólicos, en períodos medidos en minutos, y requieren procedimientos complejos de sustracción y cálculo del promedio de las respuestas entre sujetos. Entre estas técnicas se encuentran la Tomografía Computarizada (TAC), la Resonancia Magnética (RM) y la Resonancia Magnética Funcional (fMRI), la Tomografía por Emisión de Positrones (*PET*) y la Tomografía Computadorizada por emisión de fotones simples (SPECT). La *Figura 7* muestra un ejemplo de la colocación del sujeto dentro del aparato de registro así como la imagen que el investigador puede obtener a través de las técnicas TAC, fMRI y *PET*.

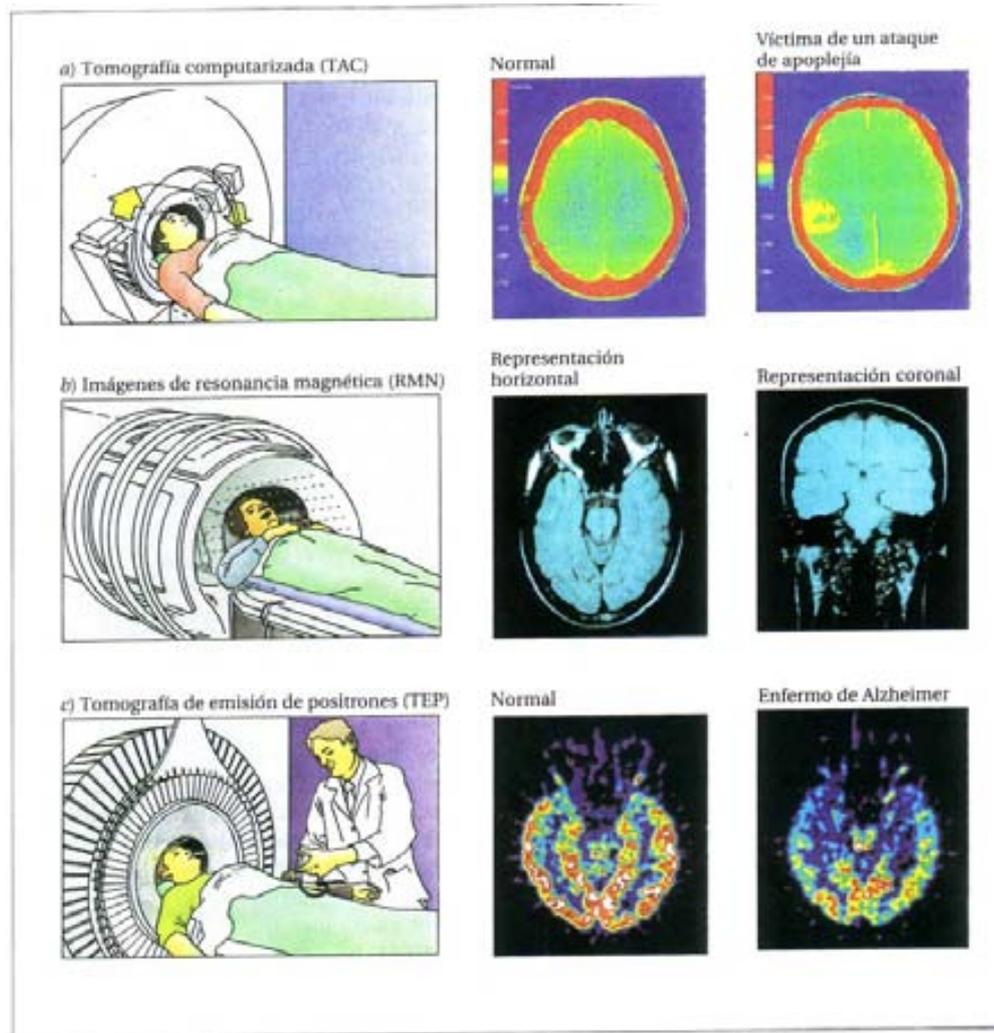


Figura 7. Ejemplo de tres tipos de registro de actividad cerebral, mediante las técnicas TAC (a), fMRI (b) y PET (c). Los dibujos representan la colocación de la persona en el aparato de registro, y al lado se muestra un ejemplo de las imágenes que se obtendrían con estos registros.

### 6.1.1. Resonancia Magnética Funcional (fMRI).

En el caso de la técnica de Resonancia Magnética, se necesita un aparato de registro constituido por un cilindro metálico que actúa como un gran imán, es decir, este imán junto con un pulso de radiofrecuencia de cierta resonancia dan origen a la resonancia magnética captada en el cerebro. Este cilindro contiene dos conjuntos de espirales magnéticas dispuestos en ángulos rectos entre sí. Una espiral de radiofrecuencia rodea la cabeza y su función es alterar los campos magnéticos estáticos que produce la resonancia magnética. Esta alteración se produce por el efecto de los protones. Los protones (constituyen los átomos de hidrogeno) actúan como un imán y giran alrededor de su eje produciendo una corriente eléctrica. Cuando los protones están

alineados se obtiene una imagen de la densidad protónica del cerebro que será diferente según el tipo de tejido cerebral (ya sea líquido cefalorraquídeo, mielina o neuronas). Pero si se altera esta alineación conectando y desconectando diferentes campos magnéticos, se puede producir diferentes velocidades de relajación de los protones, que serán diferentes según el tejido cerebral donde tengan lugar. Estas diferencias en las constantes de tiempo pueden traducirse en imágenes cerebrales, útiles para detectar tejido lesionado y sano.

Esta técnica se basa en el llamado efecto BOLD (*blood oxygen level dependent*, dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo). Se trata de un efecto de contraste, basado en el aumento paradójico del volumen sanguíneo cerebral local de oxihemoglobina como consecuencia de la activación cerebral. Si hay activación cerebral debido a la estimulación sensorial, a una respuesta motora o por una tarea mental, también se producirán cambios en la fase venosa de la circulación sanguínea. Es decir, el flujo sanguíneo regional aumentará, la cantidad de oxihemoglobina que llega al tejido cerebral es superior a la extracción que realizan las células y, por lo tanto, la sangre de las vénulas llevará un contenido superior de oxihemoglobina al normal.

La técnica de fMRI se basa en los cambios de un mayor o menor aporte de oxígeno al cerebro, según la actividad en un área cerebral determinada. Esto quiere decir que, a medida que las neuronas se activan, se eleva el consumo de oxígeno en una determinada área cerebral y se genera una caída transitoria de la concentración de oxígeno en la sangre. Después de la activación neuronal, la concentración de oxihemoglobina (hemoglobina con oxígeno) es mayor. Los cambios en el contenido de oxígeno de la sangre alteran las propiedades magnéticas del agua que contiene afectando a la señal de la resonancia magnética. Por lo tanto, la fMRI es una buena técnica para detectar los cambios metabólicos cerebrales de una persona pero no es tan la resolución temporal que ofrece no es tan precisa ya que los cambios en el flujo sanguíneo tardan hasta un tercio de segundo. La fMRI posee una mejor resolución espacial y temporal que la TEP. Se aproxima a la resolución temporal de la Electroencefalografía y la Magnetoencefalografía, pero con una mayor resolución espacial. Una ventaja de esta técnica con respecto a las otras, es que permite la correlación directa entre los datos funcionales y anatómicos en una misma imagen.

### 6.1.2. Tomografía por Emisión de Positrones (*PET*).

Esta técnica se desarrolló a mediados de los años 70 y se ha ido introduciendo muy lentamente en la investigación debido a su alto coste y dificultades tecnológicas. Se utiliza para medir el metabolismo cerebral, el flujo y el volumen sanguíneo, la utilización de oxígeno, la síntesis de neurotransmisores y la unión a receptores. Se considera una técnica capaz de determinar la distribución cerebral de los procesos sensoriales, motores y cognitivos.

Consiste en integrar los isótopos emisores de positrones en radiofármacos. Los componentes resultantes de este proceso se deben inyectar por vía intravenosa o ser inhalados por las personas, y los datos se deben registrar por los instrumentos correspondientes para producir imágenes de planos simultáneos múltiples de las distribuciones de los radioisótopos administrados. Los radioisótopos generalmente utilizados son el oxígeno-15, el carbono-11, el nitrógeno-13 y el flúor-18. La técnica más utilizada en este proceso es la medida de las tasas metabólicas regionales de glucosa, que se realiza marcando la glucosa con flúor-18.

La resolución espacial de la *PET* es de 125 mm cúbicos (5x5x5 mm) aproximadamente. La resolución temporal es baja y depende del trazador utilizado, hallándose entre los 5-30 minutos.

En el caso de la técnica *PET*, para realizar el registro del flujo sanguíneo, se necesita que se inyecte alguna sustancia radiactiva en el torrente sanguíneo, ya que esta sustancia se va degradando al cabo de unos minutos liberando partículas que son detectadas por los aparatos de registro. La inyección se puede hacer directamente sobre el torrente sanguíneo o bien a través de la inhalación de gas que pasa a los pulmones. En ambos casos, la sustancia radiactiva viaja a través de la sangre para llegar al cerebro, liberando positrones en el trayecto. Para poder diferenciar el flujo sanguíneo en la imagen obtenida, se necesita una cámara, es decir, un aparato de registro compuesto por un conjunto de detectores de radiación distribuidos a modo de anillo alrededor de la cabeza del paciente. En el torrente sanguíneo del paciente se inyecta una pequeña cantidad de agua que contiene moléculas radiactivas para marcarla. Como las moléculas radiactivas son transportadas en el torrente sanguíneo, las variaciones que se observan en la imagen del cerebro obtenida representan áreas de mayor y menor flujo sanguíneo.

### **6.1.3. Tomografía Computadorizada por Emisión de Fotones Simples (SPECT).**

Esta técnica sigue los principios de las técnicas que miden el flujo sanguíneo de manera intrarterial y por inhalación. Utiliza isótopos unidos a radiofármacos y ofrece información sobre las estructuras profundas del cerebro. Los isótopos utilizados son emisores de radiaciones de fotones simples, como el xenon-133, el yodo-123 y el tecnecio-99 m.

Los radiofármacos inyectados quedan atrapados en el cerebro en escasos minutos y permanecen estables por espacio de más de una hora, por lo tanto, la imagen que ofrece la técnica es parecida a una instantánea fotográfica de la actividad cerebral durante unos pocos minutos. Éste hecho unido a la baja resolución espacial, no la hacen una técnica demasiado apropiada para los estudios neuropsicológicos. La resolución espacial de la SPECT es de 9x9x9 mm y su resolución temporal está entre 1-5 minutos. Tanto la TEP como la SPECT, resultan ser técnicas problemáticas para determinar con precisión la localización anatómica de la actividad cerebral.

En el caso de la técnica de Tomografía Computarizada, se necesita un aparato de registro que proyecte rayos X en muchos ángulos diferentes, con fin de obtener una imagen tridimensional del encéfalo. La técnica se basa en la absorción de la radiación de los rayos X que será diferente en función de la densidad del tejido cerebral. Así, un tejido de alta densidad (como el hueso) absorbería mucha radiación, en cambio, un tejido de baja densidad (como el líquido ventricular o la sangre) absorbería poca radiación. Por lo tanto, la imagen obtenida sería la traducción de estas diferencias de absorción, que a través de diferentes tonos cromáticos reproduciría una imagen contrastada del encéfalo (tonos claros indicarían regiones hipodensas, tonos oscuros indicarían regiones de alta densidad y con lesiones cerebrales debidas por ejemplo a la escasez de neuronas y abundancia de líquido).

### **6.2. Método Funcional de las Técnicas de Neuroimagen: Registro Electromagnético**

Las técnicas de neuroimagen que realizan este tipo de registro, se utilizan para detectar y, en su defecto, registrar, la actividad eléctrica que generan las neuronas (la propia actividad eléctrica genera a su vez actividad magnética), detectada a través del cráneo. Esta actividad es detectada por la acción de las neuronas del neocórtex, las cuales están dispuestas en capas horizontales, por tanto, una parte sustancial de la señal del EEG proviene de las grandes neuronas piramidales de las capas 5 y 6. En respuesta a

los fenómenos sinápticos, las dendritas de estas neuronas adquieren más carga positiva o negativa que el cono axónico. Así, si las aferencias sinápticas son rítmicas, los potenciales graduados sobre las células piramidales fluctúan rítmicamente. Los ritmos de este tipo de células se pueden producir de diversas formas. Por ejemplo, las células del tálamo o del tronco encefálico pueden actuar como marcapasos e impulsar a los potenciales graduados rítmicamente. También, las interneuronas de la corteza (conectadas a muchas docenas de células piramidales) pueden emitir descargas rítmicamente y generar así el ritmo de las células piramidales. O si no, el ritmo de las células puede fluctuar por la acción de los procesos fisiológicos como la frecuencia cardiaca o la respiración (Whishaw, 2003).

Las técnicas de neuroimagen que se enmarcan dentro de este tipo de registros, son la Electroencefalografía (EEG) (útil para estudiar el sueño, controlar la profundidad de la anestesia, diagnosticar la epilepsia y el daño encefálico, y estudiar la función cerebral normal), los Potenciales Evocados (útil para detectar qué áreas del encéfalo procesan estímulos particulares y estudiar el orden en el cual las diferentes regiones desempeñan una función ya que los PE indican el recorrido efectuado por la información cuando atraviesa el cerebro) y la Magnetoencefalografía (su utilidad y funcionalidad se explican en el apartado 6.2.2., puesto que es la técnica escogida para esta tesis doctoral).

### **6.2.1. Electroencefalografía (EEG) y Potenciales Evocados (PE).**

El electroencefalograma (EEG) o registro continuo, registra la actividad eléctrica de grandes regiones del encéfalo humano. Se realiza a través de la colocación en el cuero cabelludo de electrodos (pequeños discos de metal denominados *electrodos activos*) que detectan la actividad eléctrica de las neuronas en el área cerebral subyacente, y un segundo electrodo colocado en el lóbulo de la oreja, donde no hay actividad eléctrica que se pueda detectar. Se emplea estas dos ubicaciones de los electrodos porque el EEG registra la diferencia de los potenciales eléctricos detectada por los electrodos. Las fluctuaciones eléctricas se pueden reproducir en un osciloscopio y trasladarse al papel imprimiendo el registro. Los registros de EEG se realizan por períodos de tiempo de decenas de segundos hasta minutos. El ECG se puede registrar mientras la persona realiza una tarea compleja durante algunos segundos.

Los potenciales evocados (PE) se refieren al promedio de potenciales relativos a eventos, es decir, el registro de estos potenciales se realiza de forma contingente a un estímulo o a la respuesta a dicho estímulo. Los PE se registran durante tiempos inferiores a un segundo y se obtienen durante una tarea simple de decisión que emplea alrededor de un segundo. Los PE pueden ser de dos tipos, simplemente los potenciales evocados (PE) cuando se refieren a los producidos por estímulos simples (tonos auditivos o patrones visuales), y potenciales relativos a eventos (PRE) cuando hacen referencia a los producidos por operaciones cognitivas.

Ambas técnicas presentan un hándicap, como es el uso de los dipolos de superficie que generalmente reflejan la actividad neuronal de las capas superficiales del córtex cerebral, y la distorsión de la señal debida a la conductancia del volumen existente entre el tejido nervioso y el hueso del cráneo. Asimismo, su resolución espacial está determinada por la densidad de los electrodos colocados (normalmente es de unos pocos centímetros cuadrados de superficie cortical). No obstante, la resolución temporal que puede obtenerse es muy buena y comparable a los tiempos de los sucesos neuronales, o sea, del orden de los milisegundos.

Como se puede apreciar, la colocación de electrodos supone una alta invasividad para la persona, lo cual limita el uso de estas técnicas a pacientes candidatos de una intervención quirúrgica. La *Figura 8* muestra un ejemplo de las imágenes que el investigador puede obtener con las técnicas de PE.

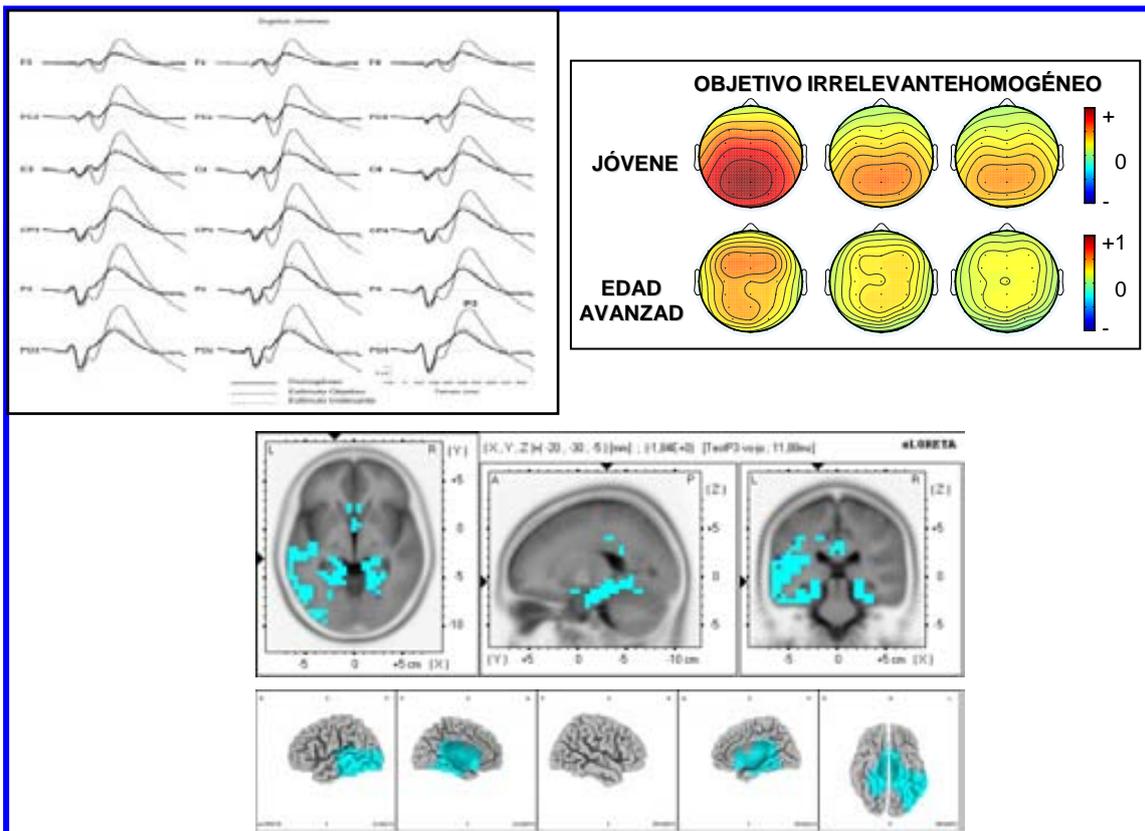


Figura 8. Ejemplo de las imágenes obtenidas mediante la técnica de los potenciales evocados (PE) (Fuente: Lorenzo-López, 2008).

## 6.2.2. Magnetoencefalografía (MEG).

Como esta técnica ha sido escogida para la presente tesis doctoral, en los apartados que siguen a continuación se pretende dar un enfoque más exhaustivo de la técnica para conocer con más detalle cómo fueron sus orígenes, cómo ha sido su evolución y cómo se lleva a cabo el registro de la actividad cerebral.

### 6.2.2.1. Principios básicos de la MEG.

La Magnetoencefalografía es la técnica de neuroimagen que detecta los campos magnéticos emitidos por el cerebro durante la actividad cerebral. Para entender cómo funciona esta técnica, se debe tener en cuenta que todas las corrientes eléctricas generan

siempre un campo magnético. Y este fenómeno físico también ocurre en el cerebro humano, es decir, debido a la actividad eléctrica producida por las sinapsis neuronales, se genera un campo magnético en el cerebro. Concretamente, el campo magnético que tiene lugar en nuestro cerebro, es producido por el total de la densidad de la corriente eléctrica, la cual proviene de una corriente primaria (corriente intracelular postsináptica) y una corriente secundaria (corriente de volumen). Así pues, la MEG registra los débiles campos magnéticos generados por las corrientes intracelulares en la dendrita apical de la neurona piramidal (capa V del córtex cerebral). Este tipo de neuronas se denominan de *campo abierto*, constituyen el 70% del córtex cerebral y permiten identificar un campo magnético debido a la distribución lineal del axón.

A diferencia de otras técnicas de neuroimagen, el hecho de que la MEG detecta campos magnéticos en lugar de eléctricos, elimina las distorsiones que puede producir el cráneo en las señales eléctricas. Esta ausencia de distorsión permite una localización tridimensional más precisa de la actividad eléctrica cerebral. Asimismo, la MEG posee una excelente resolución temporal, del orden de los milisegundos.

A estos dos aspectos fundamentales, alta resolución temporal y espacial, hay que añadir que la MEG es una de las técnicas con menor grado de invasividad para el sujeto, siendo mayor el grado de invasividad para las otras técnicas mencionadas (ECG, PET, SPECT y fMRI). En este sentido, cuando se trata de tareas de estimulación de la corteza somatosensorial, estudios comparativos previos colocan a la técnica MEG como la tecnología que presenta menos errores de localización de entre las técnicas funcionales no invasivas (Maestú, 1999).

#### **6.2.2.2. Orígenes de la técnica MEG.**

Los primeros trabajos donde se identifica la actividad eléctrica neuronal, se realizaron con el fin de comprobar las posibilidades de los campos magnéticos como fuente de información en los estudios de conducción eléctrica. Estos trabajos se realizaron en fibras nerviosas por Seipel y Morrow en 1960. Posteriormente, los investigadores Baule y Mofee (1963) registraron por primera vez la actividad eléctrica del corazón a partir de la detección de los campos magnéticos mediante una bobina captadora de  $2 \cdot 10^6$  de vueltas. Al cabo de cinco años, Cohen (1968) retomó estos registros y en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, realizó el registro de las débiles señales producidas por la actividad cerebral. Un año después, el investigador

Zimmerman (1969) diseñó la primera habitación aislada de campos ambientales (*Figura 9*) y registró la actividad cardíaca con el nuevo sistema de captación mediante el empleo de superconductores (SQUID, *Superconducting Quantum Interference Device*), basados en el efecto Josephson.

Nuevamente, Cohen utilizó la habitación aislada creada por Zimmerman y realizó las primeras comparaciones con el electroencefalograma, comprobando que la forma de la onda obtenida era similar a la del EEG. La difusión de estos hallazgos se empezó a realizar en la década de los 70, destacándose la primera publicación de la Escuela finlandesa en 1974, la publicación de las investigaciones sobre la detección cerebral mediante gradiómetros por Ahopelto y colaboradores en el Departamento de Física Técnica de la Universidad Tecnológica de Helsinki, los primeros resultados sobre campos evocados visuales de Brenner en 1975, y, finalmente, la publicación en 1978 sobre campos evocados somatosensoriales del cerebro humano mediante estimulación eléctrica.

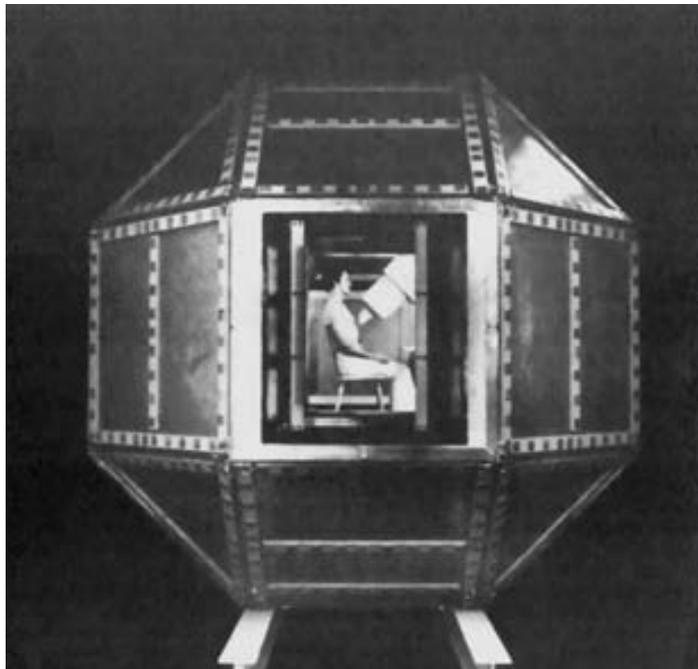


Figura 9. Habitación aislada de campos ambientales de origen magnético diseñada por Zimmerman, en el *Massachusetts Institute of Technology* (Fuente: Maestú y col., 1999).

### 6.2.2.3. Biomagnetismo

Para entender con más detalle en qué consiste la técnica MEG, es necesario saber algunos conceptos básicos sobre la actividad magnética. Por biomagnetismo se entiende los campos magnéticos generados por los sistemas biológicos (flujos de corrientes neuronales y fibras musculares). Cuando un campo magnético atraviesa un cable eléctrico induce una corriente en éste. Cuando una corriente fluye a lo largo de un cable induce un campo magnético. En las neuronas también se observa esta relación recíproca entre electricidad y magnetismo. Es decir, la actividad neuronal genera un campo eléctrico y éste, a su vez, produce un campo magnético. Una sola neurona produce un campo magnético extremadamente reducido, pero el campo producido por muchas neuronas es suficientemente amplio para ser registrado sobre la superficie del cráneo. Este registro se denomina magnetoencefalograma (MEG). Los cálculos basados en ediciones de MEG no sólo proporcionan una descripción de la actividad eléctrica de las neuronas, sino que también permiten una localización tridimensional de los grupos celulares que generan el campo medido. Una ventaja de la MEG es la capacidad para identificar con mayor precisión el origen de la actividad que ha de registrarse ya que las ondas magnéticas conducidas a través del tejido sufren menos distorsión que las señales eléctricas (Kolb y Whishaw, 2006).

Como se ha comentado anteriormente, la técnica MEG registra los campos magnéticos generados por las neuronas denominadas de *campo abierto*, especialmente de las neuronas piramidales. El otro tipo de neuronas, las neuronas de *campo cerrado*, denominadas neuronas estrelladas (gliales) poseen una simetría que conlleva variaciones de campos magnéticos en su proximidad, produciéndose así una cancelación del campo magnético. En cambio, las neuronas de *campo abierto* – que se encuentran mayoritariamente en los “surcos” cerebrales- poseen una distribución lineal del axón y generan campos magnéticos que podrán ser captados en el exterior del córtex ya que poseen una orientación paralela a la superficie cerebral. Esta orientación facilita que el campo magnético sea captado por sensores situados perpendicularmente a la superficie cerebral. Por lo tanto, el campo magnético estará determinado por la mayor magnitud de la simetría axial de las dendritas de estas neuronas. Los sistemas de captación actual han mejorado el sistema de captación del campo magnético con el aumento de sensores y modificando la angulación de los mismos, solucionando así el problema de la detección de los campos orientados perpendicularmente a la superficie (Maestú, 1999).

#### 6.2.2.4. Evolución del Aparato de Registro.

Las primeras aplicaciones de la MEG tuvieron algunas controversias respecto a las fuentes donde se producían estas actividades electromagnéticas, así como sobre los modelos de interpretación del dipolo de corriente equivalente que correspondía al área cerebral activada. A medida que los sistemas de registro iban mejorando, el modelo más utilizado era el de un dipolo situado en una superficie esférica homogénea, basado en el supuesto de considerar la morfología de la cabeza próxima a la de una esfera.

Los diseños monocanal dieron rápidamente paso a otros aparatos de mayor número de canales con el objetivo de poder realizar registros simultáneos de áreas cada vez mayores: primero de un solo hemisferio y después de ambos hemisferios.

En la década de los 80, los trabajos de Clarke sobre nuevos sistemas de registro SQUID a mayor temperatura permitieron comenzar a desarrollar equipos más precisos, de manera que posibilitaran diferenciar la señal con mejor resolución espacial, tanto en superficie como en profundidad, así se tenía acceso a registros subcorticales de forma totalmente no invasiva. El aumento del número de canales fue produciéndose de forma paulatina a medida que se desarrollaban nuevos sistemas gradiométricos (de primer y segundo orden, y planares) que conseguían eliminar fuentes de ruido y el registro simultáneo en toda la esfera de la cabeza, es decir, en todo el *scalp* (*whole-head*). No obstante, la necesidad de obtener medidas en tiempo real de la actividad cerebral global promovió el desarrollo de equipamientos bihemisféricos (aparatos con 37 y 64 canales), hasta que en los últimos años han aparecido los sistemas de un gran número de canales (*Neuromag-122*, *Biomagnetics-148* y *Neuromag Vectorview-306*) que permiten tener información de cualquier área del cerebro de forma simultánea (ver *Figuras 10 y 11*).



*Figura 10.* Aparato de Registro magnetoencefalográfico *Biomagnetic-148*. Compuesto por 148 canales, dos gradiómetros planares y un magnetómetro.



*Figura 11.* Aparato de Registro magnetoencefalográfico *Vectorview-306*. Compuesto por 306 canales, dos gradiómetros planares y un magnetómetro.

#### **6.2.2.5. Infraestructura y Componentes de un registro magnetoencefalográfico.**

Para que se entiendan todos los conceptos que han ido saliendo en los apartados anteriores, a continuación se exponen los elementos que componen un registro de magnetoencefalografía y cuál es su funcionalidad dentro de la técnica (la exposición se hará en base al modelo *Biomagnetics-148*, ya que es el modelo utilizado en la presente tesis doctoral).

El primer aspecto que se debe tener en cuenta a la hora de aplicar esta técnica es a nivel de infraestructura. Se necesita una habitación con unas características especiales, instrumentos que registran la posición de la cabeza y un aparato que registra la actividad cerebral.

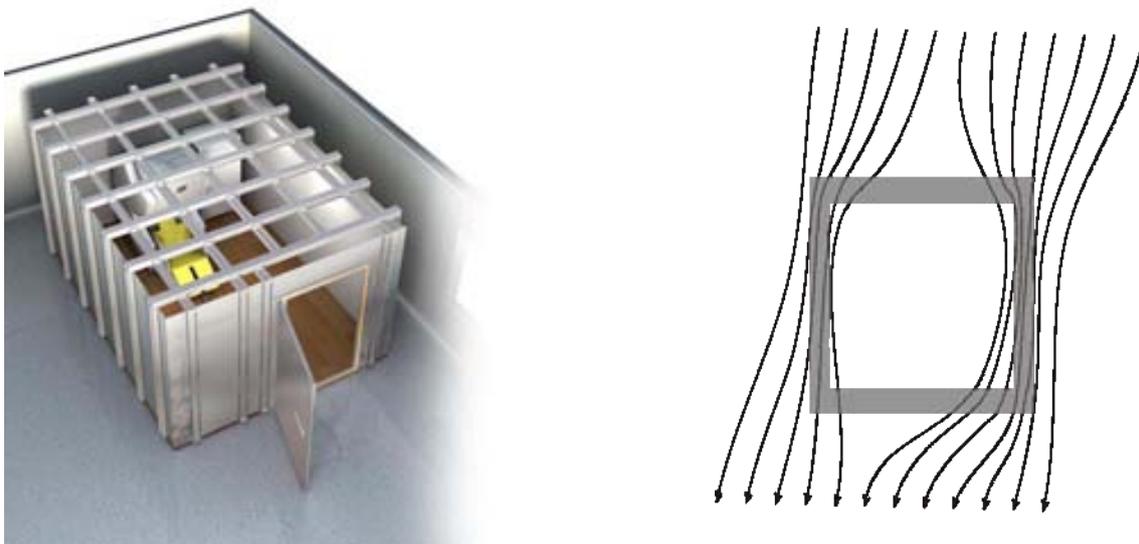
##### *A) Habitación Aislada.*

La débil señal de la MEG requiere que se realice el registro en habitaciones aisladas de los campos magnéticos externos (la habitación debe estar aislada de cualquier objeto y/o situación que implique electricidad: ordenadores, televisión,

móviles, estaciones de metro). Se trata de reducir las fuentes de ruido – entendiendo “ruido” no como ruido sonoro, sino como cualquier objeto que genere un campo magnético (incluido el propio organismo) y pueda alterar la señal eléctrica distorsionando el registro.

Por lo tanto, la habitación aislada y/o blindada (en inglés *shielded*) donde se colocará el aparato de magnetoencefalografía, debe estar construida por materiales de alta permeabilidad magnética, generalmente fabricados con metal intercalado con láminas de aluminio (“mu-metal”) para absorber el campo magnético desviándolo a la tierra. En la *Figura 12* se puede ver un dibujo gráfico de la estructura exterior de esta habitación y la *Figura 13* ejemplifica como el material aislante de la habitación hace de barrera de los campos magnéticos exteriores.

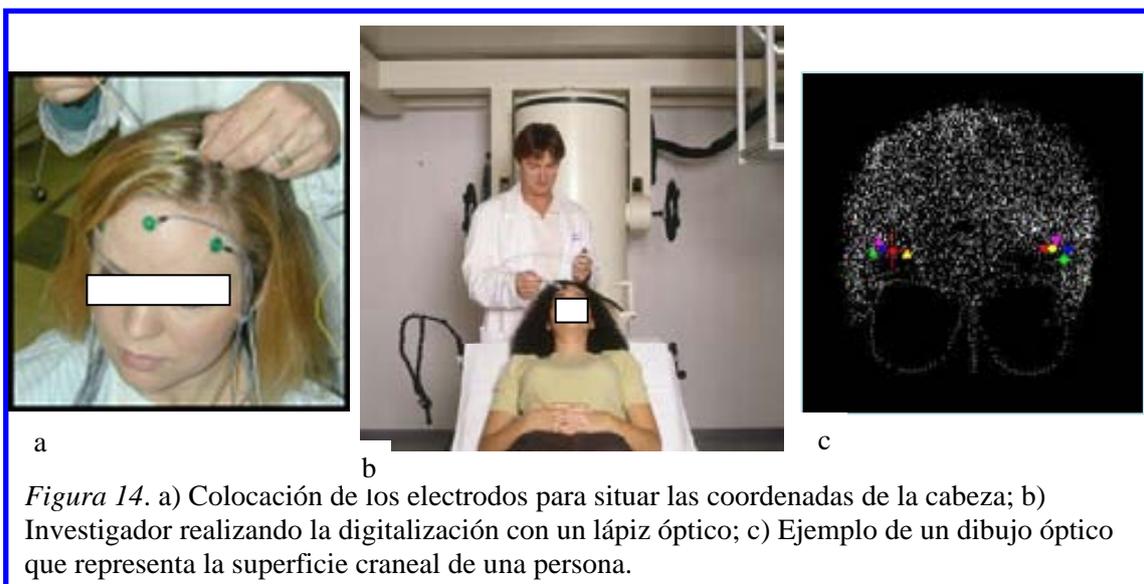
Dentro de la habitación no puede haber ningún objeto fabricado con metal, sino que se deben utilizar otros materiales aislantes de las corrientes eléctricas. Por este motivo, cuando se va a realizar el registro de una persona, el investigador debe asegurarse de que esta persona no tenga ningún objeto metálico en el cuerpo, tanto exteriormente (relojes, anillos, piercings, tatuajes de metal, monedas, cinturones), como interiormente (implantes molares en la boca, trozos de metralla, prótesis, etc.).



*Figuras 12 y 13.* Ejemplo gráfico de la estructura externa que configura la habitación aislada donde se realizan registros magnetoencefalográficos. Ejemplo de cómo el material utilizado en la fabricación de la habitación repele los campos magnéticos generados alrededor.

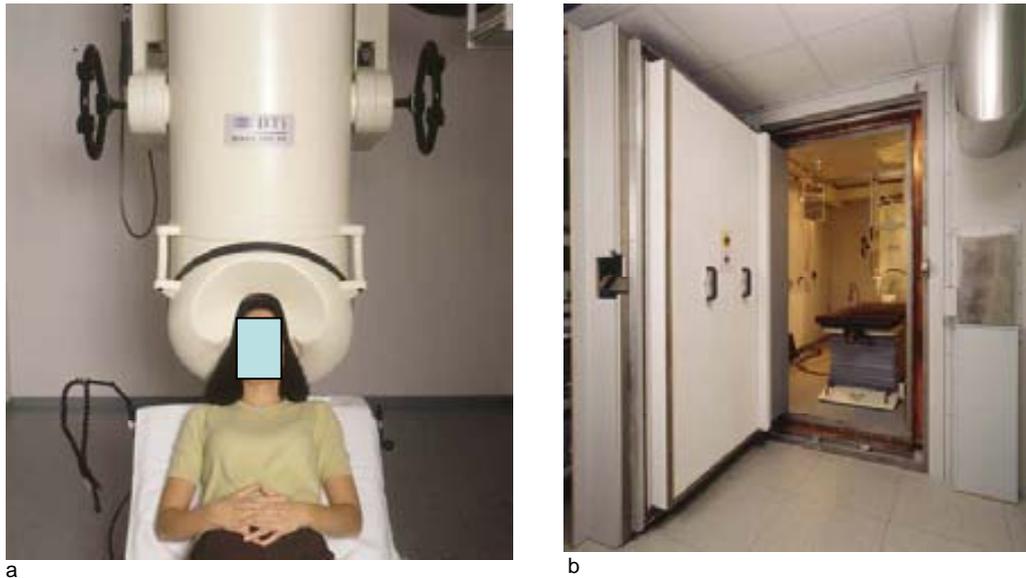
La técnica de magnetoencefalografía requiere un paso previo al registro de la actividad cerebral. Se trata de realizar una digitalización craneal de la persona que será

evaluada con el fin de calcular las coordenadas exactas de la posición de la cabeza. Para esto se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio, que servirán de referencia para poder situarlos posteriormente sobre otras imágenes estructurales de técnicas como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) o la Resonancia Magnética (RM). Para registrar esta referencia, hacen falta unas bobinas llamadas *coils* (electrodos) situadas en regiones diferenciadas de la cabeza (concretamente *nasion* y *antitrago* de ambos lados). Después de colocar los coils en la cabeza, mediante un programa (HPI, *Head Position Indicator*) y un lápiz óptico que registra la señal electromagnética del coil, la sitúa espacialmente y permite obtener una referencia permanente de la posición de la cabeza, así como un dibujo óptico de la superficie craneal a evaluar (ver *Figura 14, a, b, c*).



### C) Aparato de Registro:

El aspecto que tiene el aparato de registro magnetoencefalográfico (concretamente el *Biomagnetics-148*, visto en la *Figura 10*), junto con la ubicación dentro de la habitación aislada se puede apreciar en la *Figura 15 (a y b)*.



*Figura 15. (a) Fotografías del aparato de registro magnetoencefalográfico completo, con todos sus elementos sumergidos en helio líquido, y (b) su ubicación dentro de la habitación aislada, acompañado de la camilla donde se estira la persona evaluada.*

Este aparato de registro de la actividad cerebral se basa en la captación de los campos magnéticos generados por las neuronas y está compuesto de varios elementos químicos y materiales que se expondrán a continuación.

Los elementos fundamentales de este aparato son los SQUID, pero antes de pasar a su explicación, cabe mencionar primero los otros elementos importantes: los canales transformadores del flujo eléctrico, ya que son la vía por donde este flujo pasa a los SQUID. A cada SQUID le llega el flujo magnético producido por la actividad cerebral y que ha sido registrado a través de los canales transformadores de flujo, por un sistema de triple sensor: un magnetómetro y dos gradiómetros planares (ver *Figuras 16 y 17*).

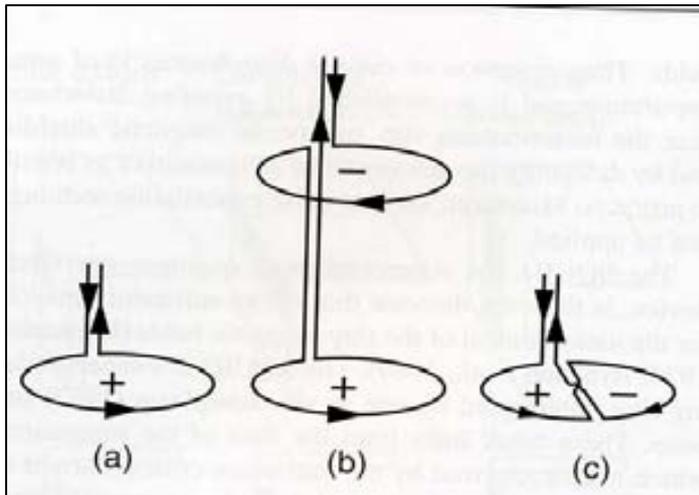


Figura 16. Representación gráfica de los transformadores de flujo eléctrico generado por el campo magnético: magnetómetro (a), gradiómetro axial (b) y gradiómetro planar (c) (Tomado de Maestú y col., 1999).

Los sistemas gradiométricos, junto con la habitación aislada, componen otro tipo de elementos utilizados para reducir las fuentes de ruido exógenas. Se trata de unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias con fin de restar el campo magnético exógeno el uno del otro al captarlo simultáneamente. Los gradiómetros pueden ser de primer, segundo o tercer orden según el número de anillos y según su posición espacial, pueden ser de desarrollo axial o planar. Estos elementos funcionan a temperatura superconductor, motivo por el cual deben estar sumergidos en Helio líquido, para garantizar sus propiedades.

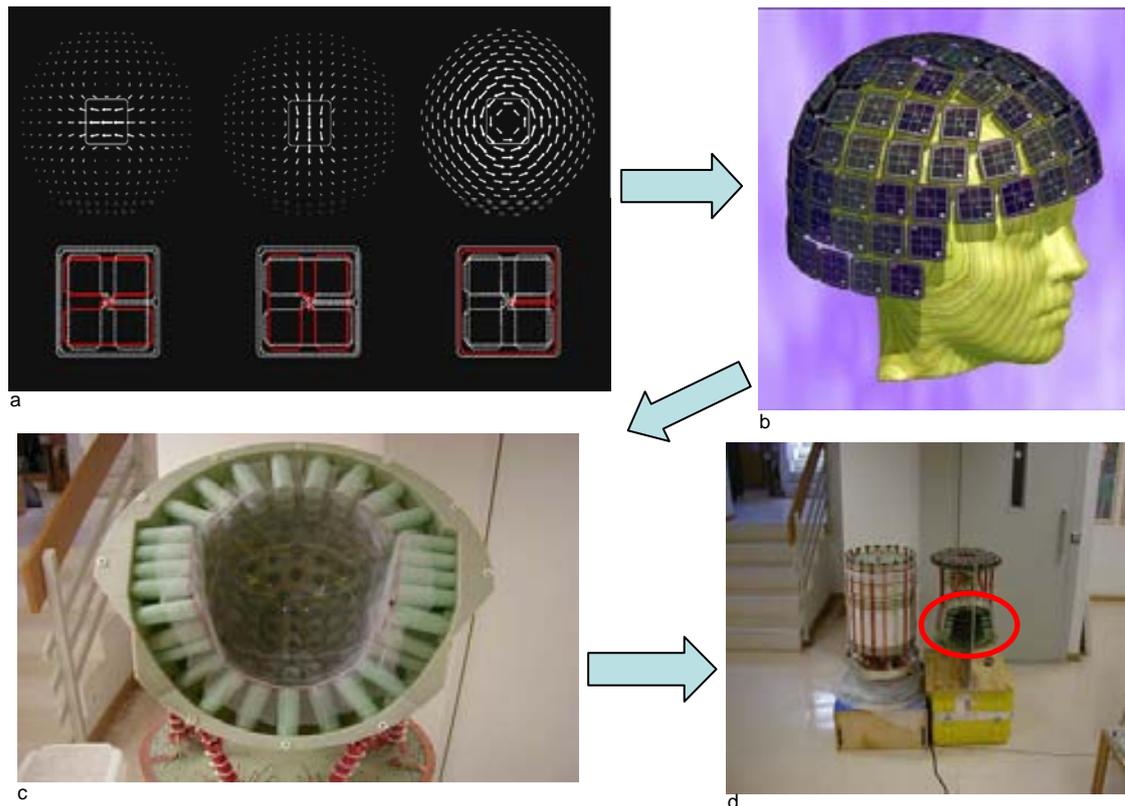
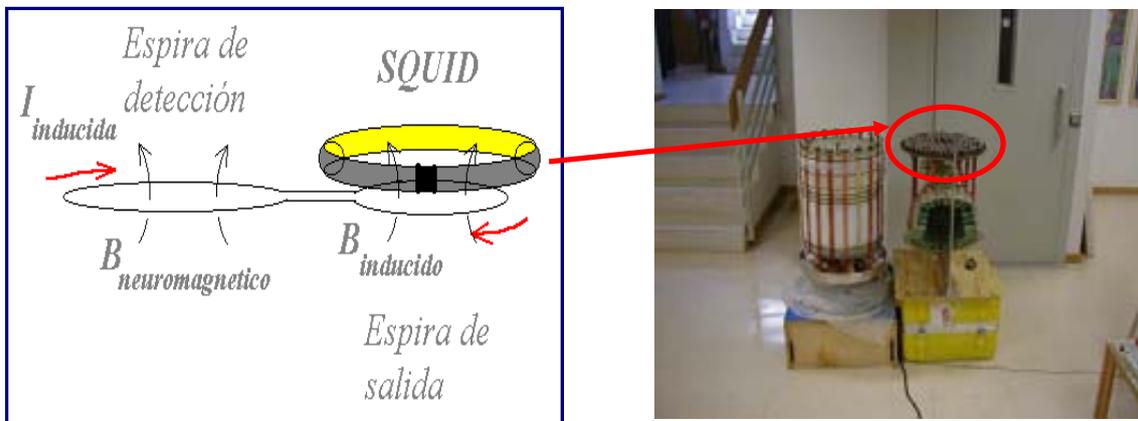


Figura 17. Representación gráfica de los canales transformadores del flujo eléctrico que eliminan fuentes de ruido y permiten el registro en la totalidad de la corteza somato-sensorial (*whole-head*): (a) gradiómetros planares y el magnetómetro; (b) disposición de los gradiómetros planares y el magnetómetro repartidos por el *scalp*; (c) estructura del *scalp* donde quedan instalados los canales transformadores vista desde la parte inferior; (d) estructura del *scalp* con los canales transformadores vista frontalmente.

Una vez que el flujo eléctrico proveniente del campo magnético registrado ha sido canalizado, entran en juego los SQUID. El corazón de una sonda magnetoencefalográfica es un dispositivo sensor que contiene los espirales superconductores especiales necesarios para detectar los campos magnéticos muy débiles del cerebro. Este dispositivo, denominado SQUID (del inglés: *Superconducting-Quantum- Interference-Device*; dispositivo de interferencia cuántica superconductora), es un instrumento de *interferencia de quanta superenfriado* debido a la magnitud extremadamente débil de los campos magnéticos cerebrales. Este dispositivo está sumergido en helio líquido (igual que los gradiómetros) para mantenerlo a la temperatura baja necesaria para la superconductividad (-269 grados centígrados). Los

SQUID que forman el dispositivo son unos anillos superconductores divididos por dos uniones de Josephson (basados en el efecto Josephson, 1962) (ver *Figura 18*).



*Figura 18.* Representación gráfica de un anillo superconductor, SQUID, y a la derecha, la fotografía refleja la distribución de los SQUID repartidos por los 148 canales de registro.

Para llevar a cabo un muestreo adecuado del cerebro se requieren múltiples unidades de SQUID, o bien el movimiento seriado de uno o más SQUID a lo largo de múltiples posiciones sobre la superficie de la cabeza. Esto incrementa notablemente el tiempo de examen del sujeto.

Dentro del SQUID, el voltaje se convierte en una función periódica del flujo magnético que alcanza el anillo, y el flujo magnético se convierte en voltaje-corriente. Posteriormente, el voltaje-corriente del SQUID pasa a un amplificador (Vrba y Robinson, 2001). Una o más sondas se desplazan por la superficie del cráneo, enviando señales al SQUID. Cada sonda produce un “mapa de isocontornos”, un gráfico con círculos concéntricos que representan diferentes intensidades del campo magnético (*Figura 19*). Estos mapas de gradientes permiten el cálculo de la localización tridimensional de las neuronas que generan el campo. También son convertidos en un gráfico de fenómenos magnéticos muy similares a los potenciales eléctricos registrados por medio de instrumentos electroencefalográficos (Kolb y Whishaw, 2006). Este gráfico de fenómenos magnéticos permite al investigador realizar una primera inspección visual del registro de actividad cerebral, de la actividad cardiaca (en caso de que se haya realizado este registro) y comprobar si el continuo parpadeo de los ojos ha interferido en la señal eléctrica.

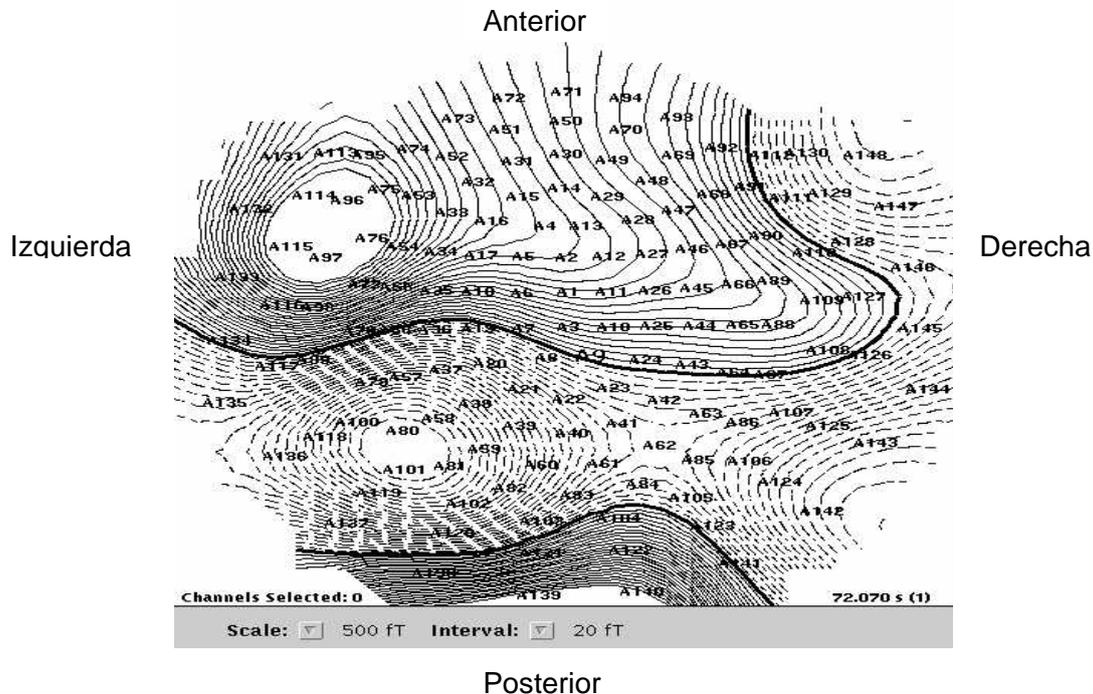


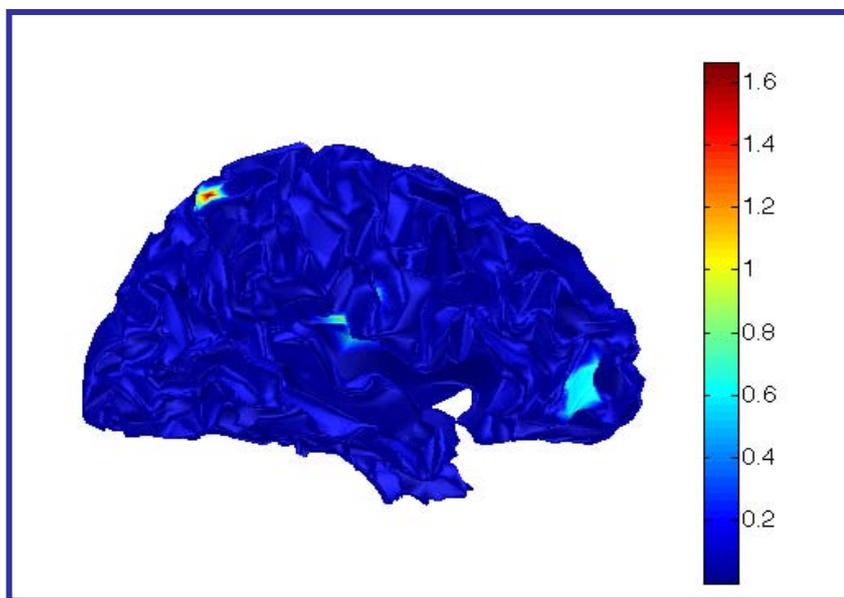
Figura 19. Gráfico de isocontornos, donde se representan diferentes intensidades del campo magnético, repartidas entre los 148 canales.

### 6.2.2.6. Interpretación de la señal magnetoencefalográfica

Para poder interpretar esta señal registrada, hay que considerar la neurona como un dipolo de corriente. Para que un campo magnético sea captado por el exterior, es necesaria la activación de al menos unas  $10^4$  neuronas para poder definir el mínimo dipolo detectable en el exterior. El dipolo de corriente equivalente a este grupo de neuronas permite situar en el espacio el lugar preciso de activación con su intensidad y dirección. De esta manera, la representación de la actividad cerebral puede satisfacerse bien con un solo dipolo o puede requerir la adecuación de esas señales a varios dipolos equivalentes (Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila y Lounasmaa, 1993). Los dipolos deberán considerar el modelo sobre el que representar la activación y es importante la distancia a la cual se hallan situados. Para contrarrestar estos inconvenientes, existen modelos de interpretación de la señal eléctrica, como el *modelo esférico*, el cual supone

que la cabeza es una esfera y es válido en el caso de las áreas parietales u occipitales, pero no es demasiado válido para las señales originadas en áreas frontales o temporales. En cambio, existe el modelo de la mínima norma impuesta (*minimum-norm estimates*) (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994), basado en un algoritmo estadístico que utiliza el criterio de la distribución más probable. Su principal ventaja es que permite la identificación de la activación con un solo dipolo

Mediante un programa informático que reproduzca estos fenómenos magnéticos en imágenes, se puede obtener el producto final en forma de imagen cerebral tridimensional (*Figura 20*), apreciándose las áreas cerebrales donde la intensidad de los campos magnéticos ha sido alta debido a una mayor actividad cerebral durante la tarea.



*Figura 20.* Ejemplo de una imagen cerebral cuya actividad se ha registrado mediante la técnica MEG. Se puede apreciar una mayor activación en las áreas del lóbulo parietal superior y del lóbulo pre-frontal, ambas en el hemisferio derecho.

#### 6.2.2.7. Aplicaciones científicas y de diagnóstico funcional de la técnica MEG.

Desde que se diseñó la técnica y se empezó a hacer difusión de los primeros resultados obtenidos – década de los 70- ha ido creciendo el número de artículos científicos donde se propone la técnica de magnetoencefalografía como una de las más resolutivas y menos invasivas para el registro de la actividad magnética cerebral. En este sentido, los estudios publicados en la década de los 90, ya proponían la técnica MEG como una herramienta prometedora para: identificar las regiones cerebrales

implicadas en análisis de los estímulos lingüísticos así como evaluar la lateralidad cerebral (Simos, Breier, Zouridakis y Papanicolau, 1998b); evaluar la especialización hemisférica del lenguaje (Zouridakis, Simos, Breier y Papanicolau, 1998); detectar actividad en áreas cerebrales especializadas en funciones del lenguaje y de memoria (Simos, Breier, Zouridakis y Papanicolau, 1999a); identificar el hemisferio dominante del lenguaje así como regiones específicas relacionadas con el lenguaje (Papanicolau, Simos, Breier, Zouridakis, Willmore, Wheless y col., 1999) e identificar áreas corticales implicadas en las funciones receptivas del lenguaje (Simos, Breier, Maggio, Gormley, Zouridakis, Willmore y col., 1999).

En la década siguiente (a partir del año 2000), continuó la difusión de estudios de neuroimagen realizados con la técnica MEG. Los autores seguían proponiendo esta técnica como una herramienta eficaz para la evaluación de pacientes con algún tipo de lesión cerebral y van a someterse a una intervención quirúrgica, contribuyendo de esta manera a mejorar los resultados de las intervenciones. En este sentido, se han encontrado resultados favorables de la técnica en cuanto a la predicción de la dominancia del lenguaje en situaciones pre-operatorias (Szymanski, Perry, Gage, Rowley, Walker, Berger y col., 2001) y mejorar los conocimientos respecto a la organización espacio-temporal de la red cortical sensorio-motora (Castillo, Simos, Wheless, Baumgartner, Breier, Billingsley y col., 2004).

Otro cuerpo importante de estudios realizados son los centrados en pacientes con epilepsia (Parra y Velis, 2000; Amo, Fernández-Lucas, Maestú, Sánchez-Mendieta, Campos-Castelló y Ortiz, 2001). Nuevamente, se propone la técnica MEG para identificar áreas funcionales del córtex cerebral (somato-sensoriales, motoras, del lenguaje y visuales) que ayuden a planificar las intervenciones quirúrgicas así como localizar regiones de interés en una situación intra-operativa (Tovar-Spinoza, Ochi, Rutka, Go y Otsubo, 2008). La MEG es considerada como la técnica que implica una herramienta para la localización y caracterización de las perturbaciones epilépticas, como pueden ser las producidas en el lóbulo frontal (Ossenblok, de Munck, Colon, Drolsbach y Boon, 2007), sino que además juega un papel importante en determinar la significación de anomalías en este tipo de pacientes (Knowlton y Shih, 2004).

Igual de importante es la función que desempeña la técnica MEG en pacientes con trastornos por déficit de atención (Capilla, Pazo, Campo, Maestú, Fernández, Fernández-González y col., 2005), pacientes con trastornos del espectro autista (Palau-Baduell, Salvadó-Salvadó, Valls-Santassusana, Ortiz y Muñoz-Yunta, 2005) y pacientes

con deterioro cognitivo (Ortiz, Martín-Llorente, Amo, Maestú y Fernández-Lucas, 2003) o trastornos cognitivos del lóbulo frontal (Capilla, Fernández-González, Campo, Maestú, Fernández-Lucas, Mulas y col., 2004).

Respecto a la práctica de actividad física, aspecto que adquiere un peso importante en esta tesis doctoral, son pocas las evidencias encontradas que utilizan esta técnica. El estudio de Lewis (2003) acerca las técnicas de biomagnetismo al estudio de las ciencias del deporte y del ejercicio físico, proponiéndolas como potentes métodos de obtención de información funcional, anatómica y fisiológica en este ámbito. Asimismo, el estudio de Deeny y colaboradores evaluó los niveles de actividad física con fin de estudiar si la práctica de ejercicio modifica la relación entre el genotipo APOE (relacionado con la enfermedad de Alzheimer) y la función neurocognitiva (Deeny, Poeppel, Zimmerman, Roth, Brandauer, Witkowski y col., 2008).

Las aplicaciones de la técnica MEG son muchas y variadas (ver Maestú, Gómez-Utrero, Piñeiro y Sola, 1999) ya que permite la medición de campos magnéticos y también puede registrar la actividad magnética evocada tras una estimulación. Como todos los órganos sensoriales se encuentran libres para percibir cualquier tipo de estímulo, esto confiere otra ventaja más de la MEG. De esta manera, los tipos de estimulación que recibirá la persona evaluada pueden ser muy variados (por ejemplo, estimulaciones somatosensoriales, visuales, auditivas) igual que los tipos de tareas a realizar (cognitivas, motrices, etc.). A pesar de que la técnica MEG resulta económicamente muy costosa debido a que sus elementos deben estar sumergidos en helio líquido, es una de las técnicas de neuroimagen con mayor resolución espacial y temporal. Todos los estudios citados anteriormente, ponen de manifiesto las aportaciones que hacen de la MEG una técnica de neuroimagen funcional capaz de caracterizar con alta precisión espacial y temporal patrones de actividad cerebral. Resulta ser una técnica fundamental a la hora de iluminar la organización neurocognitiva de múltiples funciones cerebrales, estudiar su reorganización y proporcionar información valiosa en casos que necesiten intervención quirúrgica. Asimismo, resulta ser una herramienta práctica para el estudio de los procesos cognitivos básicos (Maestú, González-Marqués, Marty, Nadal, Cela-Conde y Ortiz, 2005).

### 6.3. Resumen.

Los conocimientos que se tienen acerca del cerebro humano provienen principalmente de los estudios *postmortem*. Pero gracias a la evolución de las técnicas de neuroimagen, se pueden realizar estudios *in vivo* que permiten investigar la involución senil del cerebro y sus consecuencias sobre el rendimiento. En la investigación neuropsicológica se utilizan tres métodos diferentes: el método lesional, el método instrumental y el método funcional.

Dentro de la metodología funcional, se encuentran las técnicas de neuroimagen basadas en el registro de cambios en la actividad cerebral inducidos mediante el control de variables conductuales. Entre estas técnicas están las que se basan en registros de naturaleza metabólica (tomografía por emisión de positrones, tomografía por emisión de fotones simples y la resonancia magnética funcional), y las que se basan en registros de la actividad electromagnética (electroencefalografía, potenciales evocados y magnetoencefalografía).

La magnetoencefalografía (MEG) es la técnica escogida en esta tesis doctoral. Se basa en la detección de los campos magnéticos emitidos generados por las neuronas denominadas de *campo abierto*, especialmente, las neuronas piramidales, durante la actividad cerebral. Como registra el campo magnético, se eliminan las distorsiones que puede producir el cráneo en las señales eléctricas. Esta técnica ofrece tres ventajas importantes: una localización tridimensional más precisa de la actividad magnética cerebral debido a esta ausencia de la distorsión que pudiera producirse en el cráneo, posee una excelente resolución temporal (del orden de los milisegundos) y presenta un menor grado de invasividad para la persona. Los elementos que constituyen el aparato de registro y que detectan los campos magnéticos, los *SQUID*, deben estar sumergidos en helio líquido para que se mantenga la superconductividad, y esto supone un mantenimiento de un elevado coste económico. Para realizar un registro MEG, son necesarios algunos elementos como una habitación aislada y un aparato de registro. La habitación aislada es un habitáculo fabricado con materiales que repelen los campos magnéticos generados por los objetos o personas. Dentro de esta habitación, está ubicado el aparato de registro de la señal magnética, compuesto por un número determinado de canales a través de los cuales el flujo eléctrico proveniente del campo magnético se canaliza y pasa a los *SQUID*, donde este flujo será convertido en voltaje-corriente. Seguidamente, este voltaje pasa a un amplificador que produce unas sondas

por la superficie del cráneo, produciendo un mapa de isocontornos que representa las diferentes intensidades del campo magnético.

La MEG ha tenido una evolución importante respecto a las aplicaciones científicas y de diagnóstico diferencial. Ha pasado a ser una técnica muy utilizada para evaluar a pacientes con lesiones cerebrales, epilepsia, deterioro cognitivo u otros tipos de patologías cerebrales. Introduciendo la evaluación de la variable de Actividad Física, las evidencias empíricas encontradas son escasas. Lewis (2003) propone las técnicas de biomagnetismo para el estudio de las ciencias del deporte y del ejercicio físico, mientras que Deeny y colaboradores (2008) evalúan los niveles de actividad física en relación al genotipo APOE y la función neurocognitiva. Dado que la MEG es una técnica de neuroimagen funcional no invasiva, capaz de caracterizar con alta precisión espacial y temporal patrones de actividad cerebral, y resulta fundamental a la hora de iluminar la organización neurocognitiva de múltiples funciones cerebrales, ha sido escogida para realizar el registro electromagnético de los participantes de este estudio. Los datos permitirán investigar los patrones espacio-temporales de actividad cerebral obtenidos por los participantes durante la ejecución de dos tareas cognitivas, diferenciando entre los dos grupos comparativos, donde el nivel de actividad física es una variable relevante.

## **CAPÍTULO 7**

### **7. PLANTEAMIENTO, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.**

#### **7.1. Planteamiento de la investigación.**

De acuerdo con lo que se ha expuesto en el capítulo 1, es una realidad social que la población mundial está envejeciendo y los índices de natalidad son demasiado bajos para contrarrestar este efecto. También es una evidencia que la esperanza de vida en los países desarrollados ha aumentado y cada vez son más las personas que viven más años y, en consecuencia, llegan a edades más longevas. Esto resulta esperanzador cuando se trata de poner años a la vida, pero una cuestión importante es cómo se viven esos años.

En los capítulos 2 y 3, hemos visto los cambios anatómico-fisiológicos que se producen en el cerebro a medida que vamos envejeciendo. Estos cambios son los responsables del declive físico y psicológico que se produce con el paso de los años, dando origen a las diferentes patologías y demencias asociadas a la edad. Fruto del envejecimiento progresivo, el declive cognitivo incapacita a las personas, en mayor o menor grado, restándoles funcionalidad cognitiva y motora con la consecuente pérdida de autonomía e independencia. Además, el capítulo 3 muestra cómo las personas mayores, a pesar de sufrir el progresivo deterioro cognitivo, son capaces de tener un buen rendimiento en tareas que requieren procesos cognitivos para su realización. Gracias al conocimiento y la experiencia que se adquiere a lo largo de la vida, se pueden paliar los déficits en determinados procesos cognitivos mediante el uso de estrategias compensatorias, las cuales originan patrones de actividad cerebral distintos a los que presentaría una persona joven, pero que resultan efectivos para obtener un buen rendimiento.

A pesar de que el envejecimiento induce cambios que limitan la capacidad funcional de las personas, en el capítulo 4 se ha visto que hay factores contribuyentes a paliar estos efectos, entre los que destaca la práctica de ejercicio físico. Determinados factores relacionados con el estilo de vida, tales como la actividad intelectual, la interacción social, la dieta y la actividad física, están asociados con el mantenimiento de la función cognitiva, así como con la reducción del riesgo para trastornos neurodegenerativos. Un estilo de vida sedentario por la falta de actividad física

repercute directamente en una atrofia de la masa muscular, en un deterioro del metabolismo aeróbico y en una disminución de la movilidad articular de las personas. También aumenta el riesgo de padecer trastornos asociados a la edad como los trastornos cardiovasculares, trastornos en el estado de ánimo (depresión, ansiedad), diabetes y aterosclerosis (la cual puede producir un marcado declive cognitivo).

En el capítulo 5 se muestra la importancia de analizar la función cardíaca en gente mayor para conocer su regulación autonómica, la cual puede ser indicativa de posibles disfunciones. Una medida para este propósito es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que aporta información sobre las influencias simpáticas y parasimpáticas en la función cardíaca. Existen evidencias que estudian el rol de las diferencias individuales en la función vagal, medidas a través de la VFC, sobre la ejecución cognitiva. El parámetro HF (de altas frecuencias, relacionado con la influencia del sistema parasimpático) ha sido relacionado positivamente con el flujo sanguíneo en regiones cerebrales, particularmente en áreas pre-frontales. Por lo tanto, una mejora de la vascularización cerebral podría facilitar una alta actividad biomagnética durante la ejecución de tareas cognitivas.

Finalmente, en el capítulo 6 se muestran las diferentes técnicas de neuroimagen que permiten estudiar la relación existente entre todos los aspectos que se han ido mencionando anteriormente. Estas técnicas son útiles para determinar diagnósticos diferenciales en pacientes con lesiones cerebrales, y también permiten hacer estudios comparativos donde se aprecia qué pasa en el cerebro a diferentes edades. Una de estas técnicas, la magnetoencefalografía (MEG), es considerada como la menos invasiva de todas y dispone de una alta resolución espacial y temporal para la localización de patrones de actividad electro-magnética cerebral.

Por todas estas cuestiones y porque, según nuestro conocimiento, existen muy pocas evidencias científicas de la utilización de la MEG para comparar personas con diferentes niveles de actividad física, estamos interesados en utilizar esta técnica y comprobar si los resultados comparativos entre grupos nos dan resultados similares a los encontrados con el uso de otras técnicas de neuroimagen. Por lo tanto, considerando el nivel de actividad física como variable independiente, en nuestro estudio pretendemos comparar a dos grupos de personas mayores, activas y sedentarias, respecto a la calidad de vida auto-percibida, así como a la actividad cerebral evaluada mientras realizan dos tareas cognitivas, y también pretendemos analizar cómo esta actividad cerebral se relaciona con la actividad cardíaca.

## 7.2. Objetivos.

Con lo expuesto anteriormente, los objetivos de esta investigación son los siguientes:

1. Analizar los patrones espacio-temporales de actividad electromagnética, mediante la técnica de magnetoencefalografía, con el fin de comprobar las regiones cerebrales que se activan durante la realización de dos tareas cognitivas, y analizar si hay diferencias entre los participantes *Activos* (los cuales practican algún tipo de actividad física de manera regular) y el grupo de *Sedentarios* (los cuales no practican ningún tipo de actividad física de manera regular).
2. Analizar la relación de la actividad cerebral con la regulación autonómica de los participantes, mediante los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, durante la realización de las dos tareas cognitivas.
3. Comparar a los participantes, los *Activos* con los *Sedentarios*, en cuanto a la regulación autonómica a partir del análisis de la VFC, para probar los efectos de la práctica regular de actividad física sobre la condición física saludable.
4. Analizar el rendimiento de los participantes respecto a la realización de las dos tareas cognitivas y analizar si el nivel de actividad física puede influir a la hora de ejecutar mejor o peor alguna de las tareas cognitivas.
5. Analizar las diferencias entre *Activos* y *Sedentarios* respecto a la calidad de vida y el bienestar, mediante un cuestionario que evalúa la salud física y mental auto-percibidas.

### 7.3. Hipótesis.

- **Respecto al objetivo 1:** Se espera que ambos grupos presenten actividad en las regiones cerebrales (especialmente en áreas del lóbulo frontal) encargadas del procesamiento de la información y de la ejecución, implicadas en las tareas cognitivas de búsqueda visual y de memoria, ya que los participantes no presentan síntomas de deterioro cognitivo. Pero se espera que los participantes *Activos* muestren una actividad cerebral más intensa debido a que la práctica regular de actividad física puede contribuir a paliar los efectos del envejecimiento en las funciones cognitivas.
- **Respecto al objetivo 2:** Se espera que el grupo de *Activos* muestre un mayor predominio del tono vagal que permitirá obtener un mejor rendimiento cognitivo y, en conjunto, se espera que muestre un mejor equilibrio autonómico que permitirá aumentar el flujo sanguíneo cerebral necesario para cubrir la demanda metabólica que requieran las tareas, hecho que facilitará una mayor intensidad de actividad electromagnética cerebral.
- **Respecto al objetivo 3:** Se espera que el grupo de *Activos* presente una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca y un mayor predominio del tono vagal, como indicador de una mejor condición física. También se espera una mayor activación simpática como resultado de la práctica sistemática y regular de actividad física.
- **Respecto al objetivo 4:** Se espera que el grupo de *Activos* muestre una mejor ejecución conductual, es decir, mayor porcentaje de respuestas correctas durante la realización de las dos tareas cognitivas, puesto que la ejecución se verá beneficiada por la mayor actividad cerebral y el mejor control autonómico.
- **Respecto al objetivo 5:** Se espera que el grupo de *Activos* presente valores más altos en las puntuaciones del cuestionario que evalúa la calidad de vida percibida. En este sentido, se espera mayores puntuaciones de los *Activos* tanto en las dimensiones del cuestionario, como en los dos componentes principales que informan sobre el estado de salud física y mental auto-percibidas.

---

## CAPÍTULO 8

### 8. Método.

#### 8.1. Participantes.

La muestra inicial del estudio fue de 39 personas, con edades comprendidas entre los 62 y los 85 años. Estas personas fueron reclutadas en dos centros de mayores pertenecientes a la Comunidad de Madrid. Debido a interrupciones durante el registro magnetoencefalográfico (a causa de ruidos, interferencias y abandonos voluntarios) se tuvieron que descartar 12 de estos participantes. Así pues, la muestra final del estudio estuvo formada por 27 participantes (6 hombres y 21 mujeres), con una media de edad de 70.6 (D.E.= 5.5) años. Todos los participantes eran personas sanas, con una funcionalidad óptima para desenvolverse por sí mismos, sin historial médico de trastornos neurológicos o psiquiátricos, y presentando una agudeza visual correcta acorde con la edad o corregida mediante gafas/lentes (en estos casos, eran capaces de realizar las tareas aunque no utilizaran las gafas). Todos ellos firmaron un consentimiento informado antes de someterse al registro.

La muestra de 27 personas fue dividida en dos grupos en función de su nivel de actividad física regular, obtenido mediante una entrevista personal y el cuestionario de actividad física de Paffenbarger (*Paffenbarger's Physical Activity Questionnaire*; Paffenbarger y col., 1978): un grupo fue denominado *Activo* (n=15, 5 hombres y 10 mujeres; rango de edad: 62-78 años, media de edad:  $69.07 \pm 4.07$ ) y el otro grupo fue denominado *Sedentario* (n=12, 1 hombre, 11 mujeres; rango de edad: 62-85, media de edad:  $72.33 \pm 6.55$ ).

El grupo *Activo* estaba formado por personas que practicaban actividad física de manera regular, mediante la realización de sesiones programadas que incluían ejercicios estandarizados de flexibilidad y movilidad articular. Estas sesiones, conocidas como *gimnasia de mantenimiento*, las realizaban en un centro determinado y bajo la supervisión de un monitor especializado. La frecuencia era de dos días a la semana durante 50 minutos. Aparte de estas dos sesiones semanales, los participantes del grupo *Activo* realizaban otro tipo de actividad física regular por su cuenta (destacando actividades como caminar regularmente, natación, correr y trabajo de la condición física en el gimnasio), al menos una vez a la semana. En cambio, el grupo *Sedentario*, estaba formado por personas que no practicaban ningún tipo de actividad física regular ningún

---

día de la semana (algunos caminaban en sus desplazamientos habituales pero dentro de periodos temporales muy breves en distancias cortas, principalmente para ir a comprar, coger el metro o recoger a los nietos).

## **8.2. Instrumentos.**

### **8.2.1. Entrevista Personal.**

La entrevista personal se realizaba de manera individual con cada participante y duraba alrededor de 30 minutos.

Se preguntaba a los participantes por sus datos personales para conocer algunos datos sociodemográficos. Posteriormente, se recogían datos del historial médico con el fin de conocer los antecedentes médicos, los medicamentos que tomaban y/o algún dato médico que pudiera ser relevante para el estudio.

### **8.2.2. Escala de capacidad cognitiva *Mini-Mental*.**

Para descartar algún tipo de demencia y/o deterioro cognitivo leve, los participantes contestaron una escala para valorar su estatus cognitivo y funcional, la versión española del *Mini-Mental State Examination (MMSE)* en su versión española (Lobo y col., 1979). Los participantes obtuvieron puntuaciones por encima de 28 (el máximo es 30). En el *Anexo 1* se puede ver una muestra de esta escala cognitiva.

### **8.2.3. Escala de memoria del cuestionario *Wechsler-III-R*.**

Los participantes también contestaron la escala *Logical Memory* (de recuerdo inmediato) derivada del cuestionario *Wechsler Memory Scale-III-R* en su tercera edición. Obtuvieron puntuaciones en *Primer Recuerdo* (media de 17; valores entre 0-50), *Segundo Recuerdo* (media de 16; valores entre 0 y 50), *Reconocimiento* (media de 20; valores entre 0 y 30) y *Dígitos* (media de 14; valores entre 0 y 30). En el *Anexo 2* se puede ver una muestra de este cuestionario.

### **8.2.4. Escala de Depresión Geriátrica *Yesavage*.**

Para valorar el grado de depresión de los participantes del estudio, se aplicó la versión abreviada del cuestionario *Geriatric Depression Scale* de Yesavage (1983),

abreviada y adaptada al castellano (Martínez de la Iglesia, Onís, Dueñas, Colomer, Taberné, y Luque, 2002). Esta escala se basa en un cuestionario formado por 15 preguntas de respuesta dicotómica (sí/no). Se asigna un punto a cada respuesta que coincida con la respuesta propuesta por el cuestionario (ver *Anexo 3*). La suma total del cuestionario se valora de la siguiente manera: a) de 0 a 10: Normal; b) de 11 a 14: Depresión (sensibilidad 84%; especificidad 95%) y c) >14: Depresión (sensibilidad 80%; especificidad 100%). Los participantes obtuvieron una media de 1.52 puntos (D.T.= 1.6), donde el valor más bajo fue 0 y el más alto fue un 6.

### 8.2.5. Cuestionario de actividad física *Historical Physical Activity Questionnaire* (HPAQ).

El nivel de actividad física que se les preguntaba en la entrevista personal, se confirmaba posteriormente con la realización del cuestionario de actividad física. Para evaluar los niveles de actividad física de los participantes, se utilizó el *Historical Physical Activity Questionnaire* (HPAQ) derivado de la versión del cuestionario de Paffenbarger (Paffenbarger, Blair, Lee y Hyde, 1993). El cuestionario original, *the Paffenbarber Physical Activity Questionnaire*, fue creado para medir los niveles de actividad física, clasificándola en tres categorías principales: “subir escaleras”, “deportes y ejercicios de recreación”, y “caminar”, realizados durante la última semana. La versión utilizada en el presente estudio recogía el gasto energético semanal mediante las calorías consumidas durante la semana previa en 4 categorías de actividades físicas: “subir escaleras”, “caminar”, “realizar deportes o ejercicios recreacionales con intensidad moderada” y “realizar deportes o ejercicios recreacionales con intensidad vigorosa” (ver *Anexo 4*). El total para cada actividad era calculado multiplicando la frecuencia (por ejemplo, veces a la semana), por la duración (media del tiempo dedicado a la actividad) y por la intensidad (kcal./min.).

Los valores de intensidad se asignaban de la siguiente manera:

- para “subir escaleras” se utilizaba la ecuación:  
[Escalones subidos/bajados a la semana x (8Kcal x 20 escalones)].
- para “caminar” se utilizaba la ecuación:  
[Manzanas de pisos caminadas a la semana x (8Kcal x manzana)].
- para deportes o ejercicios de intensidad suave-moderada se les asignaba 5 Kcal/min. y se calculaba el total de kcal consumidas a la semana.

- Para deportes o ejercicios de intensidad vigorosa se les asignaba 10 Kcal/min. y se calculaba el total de Kcal consumidas a la semana.

Se utilizó esta versión del cuestionario porque permitió recoger información de la práctica de actividad física actual, pero también permitió obtener datos sobre la actividad física realizada durante el pasado año así como durante las anteriores etapas del ciclo vital de los participantes.

#### **8.2.6. Cuestionario de Salud SF-12.**

El cuestionario de salud *SF-12* es la versión reducida del *SF-36 Health Survey* (Ware, 1992). El cuestionario original, el SF-36, fue desarrollado a principios de los años noventa en los Estados Unidos para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (*Medical Outcomes Study, MOS*, 1992). Ha sido útil para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en la población general y en subgrupos específicos, para comparar la carga de diversas enfermedades, para detectar los beneficios en la salud producidos por un amplio abanico de tratamientos diferentes y para valorar el estado de salud de pacientes individuales (Vilagut, Ferrer, Rajmil, Rebollo, Permanyer-Miralda, Quintana y col., 2005).

El cuestionario *SF-12* es la adaptación realizada para España por Alonso y colaboradores (Alonso, Regidor, Barrio, Prieto, Rodríguez y de la Fuente, 1998; Vilagut y col., 2005) del *SF-12 Health Survey* (Ware, Kosinski y Keller, 1996). Existen dos versiones del cuestionario de salud *SF-12*, la versión 1 fue desarrollada E.E.U.U en 1994 y la versión 2 fue desarrollada en 2002. En este estudio se ha utilizado la versión 2 del cuestionario *SF-12* (Ware y col., 1996) utilizado para evaluar a los participantes de este estudio, que consta de 12 ítems que permiten calcular 8 dimensiones (las mismas que calcula el cuestionario original en la versión completa, el SF-36): Función Física, Función Social, Rol Físico, Rol Emocional, Salud Mental, Vitalidad, Dolor Corporal y Salud General (ver *Anexo 5*). A partir de las puntuaciones en los 12 ítems, se calculan 8 dimensiones, según la puntuación en una escala que oscila entre 0 (equivale al peor estado de salud para aquella dimensión) y 100 (equivale al mejor estado de salud). Las opciones de respuesta se presentan según escalas tipo *Likert* que evalúan intensidad o frecuencia y oscilan entre tres y seis opciones, en función del ítem. A parte de las 8 dimensiones, a partir de los ítems se calculan dos puntuaciones sumario o componentes:

el *componente físico* y el *componente mental*. Para facilitar la interpretación de estas dos puntuaciones, se estandarizan con los valores de las normas poblacionales proporcionadas por el Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM) (Alonso y col., 2002), de manera que 50 (DT=10) es la media de la población general. Por lo tanto, los valores superiores o inferiores a 50 se interpretaran como mejores o peores que la población de referencia. Así pues, el instrumento proporciona un perfil del estado de salud. En la actualidad se ha ampliado el estudio en la población española de 60 años y más, de manera que se dispone de valores de referencia válidos y precisos hasta edades avanzadas ( $\geq 85$  años) para las puntuaciones en el cuestionario original, el SF-36 (López-García, Banegas, Graciani Pérez-Regadera, Gutiérrez-Fisac, Alonso y Rodríguez-Artalejo, 2003). Dado que no existen valores de referencia elaborados en población española para el SF-12 versión 2 (Monteagudo-Piqueras, Henando-Arizaleta y Palomar-Rodríguez, 2008), los valores obtenidos en este estudio se han comparado con los valores de la población americana, recomendados para efectuar comparaciones internacionales (Ware y col., 2002; en Monteagudo-Piqueras, 2009).

### **8.2.7. Sistema de registro magnetoencefalográfico.**

Para realizar el registro magnetoencefalográfico son necesarios dos instrumentos principales, la habitación aislada (donde está ubicado el aparato de registro) y el aparato de registro que detectará la actividad cerebral de los participantes.

#### **8.2.7.1. Habitación aislada**

La habitación aislada es una cámara colocada en una sala. Dentro de esta habitación, está colocado el aparato de registro magnetoencefalográfico, el lápiz óptico necesario para realizar la digitalización de la cabeza y las pantallas de estimulación (en las cuales los participantes veían la tarea a realizar). Se le denomina habitación aislada porque está configurada con materiales que repelen el campo magnético de cualquier objeto que la rodee. Las características de esta habitación están explicadas en el apartado 6.2.2.5 de la Parte Teórica (*Figuras 12 y 13*). En el exterior de esta habitación, es decir, en la sala, están colocados todos los ordenadores necesarios para la visualización del registro magnetoencefalográfico.

### **8. 2.7.2. Aparato de registro magnetoencefalográfico**

El aparato de registro magnetoencefalográfico utilizado fue el *Biomagnetics-148*, compuesto por 148 canales de referencia. Las características del aparato en cuanto a configuración y diseño están expuestas en el apartado 6.2.2.5 de la Parte Teórica.

### **8.2.8. Vídeo-proyector de imágenes con pantalla de estimulación.**

Los estímulos diseñados para la realización de las pruebas cognitivas durante el registro magnetoencefalográfico, eran presentados a los participantes a través de un vídeo-proyector LCD (*Sony VPL-X600E*), situado fuera de la habitación aislada (ya que transmite corriente electromagnética). El vídeo proyectaba las imágenes mediante una serie de espejos colocados dentro de la habitación. Estos espejos ejercían las funciones de pantalla, el último de los cuales quedaba suspendido a 100 cm. por encima de la cara de los participantes. Los estímulos se presentaban en una pantalla con fondo negro vía proyección controlada micro-computerizada.

### **8.2.9. Instrumentos para registrar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.**

Para la adquisición de la señal del electrocardiograma (ECG) se utilizó un sistema de dos electrodos (Ag/AgCl) colocados por debajo de la clavícula derecha y por debajo de la costilla izquierda de cada participante (con una ratio de muestreo de 1000 Hz.). El registro de ECG se almacenaba informáticamente con el software *Neuroscan*.

## **8.3. Procedimiento.**

El primer contacto con los participantes se estableció en los centros de mayores pertenecientes a la Comunidad de Madrid. Con la colaboración de las directoras de los centros, se reunía a todas las personas que se disponían a realizar una actividad programada. Se les explicaba los objetivos del estudio que se pretendía realizar, en qué consistiría y qué deberían hacer ellas en caso de querer participar. Una vez acabada la explicación, se recogía los datos personales de las personas voluntarias que quisieron participar en el estudio. Se repitió este mismo procedimiento en cada una de las actividades/clases programadas por el centro durante los días que fueron necesarios para

reclutar el máximo número posible de participantes. A través del teléfono se contactó con cada uno de ellos para informarles del día y la hora en que deberían acudir a realizar la sesión experimental, así como de las recomendaciones a seguir previas a la sesión (no tomar bebidas estimulantes, ni ingerir comidas copiosas, ni fumar, dos horas antes de la sesión, ni realizar actividad física 24 horas antes de la sesión). También se les informaba de que la sesión tenía una duración aproximada de 1 hora y 30 minutos. Cuando los participantes llegaban al centro de Magnetoencefalografía, se les recibía y pasaban a una sala donde se procedía con la sesión experimental (consistente en una entrevista personal y posteriormente el registro magnetoencefalográfico y el ECG). Durante la entrevista personal (que duraba unos 30 minutos aproximadamente), se recogía información sobre los datos personales y el historial médico, y se les administraban los tests de capacidad cognitiva *Mini-Mental* y de recuerdo *Wechsler-III-R*, así como la escala que valora el grado de depresión en gente mayor llamada *Escala de Depresión Geriátrica*. La entrevista finalizaba preguntando oralmente a los participantes si practicaban algún tipo de actividad física (tipo de ejercicio, deporte o actividad física; intensidad y frecuencia) y si la práctica era regular. Posteriormente, se les administraba el Cuestionario de Actividad Física *HPAQ* que recogía estas cuestiones de manera más detallada.

Una vez finalizada la entrevista, pasaban a otra segunda sala donde se les pedía que se quitaran todos los objetos metálicos que pudieran llevar encima o en la ropa. Seguidamente, entraban en la habitación aislada (donde está ubicado el aparato de registro magnetoencefalográfico). Se procedía a la colocación de los electrodos que servirían para establecer las coordenadas de la cabeza, así como los electrodos que medirían el latido cardiaco. Finalmente, se tumbaban en la camilla y se les daba instrucciones sobre cómo deberían permanecer durante el registro magnetoencefalográfico. Después, se les daba instrucciones sobre cómo deberían realizar las dos tareas cognitivas asignadas.

El registro magnetoencefalográfico se realizó durante la ejecución de dos tareas cognitivas, de búsqueda visual y de memoria de trabajo, que se describirán en el siguiente apartado. Primero se realizó la tarea de búsqueda visual y, tras una pausa de cinco-seis minutos, se realizó la tarea de memoria (durante la ejecución de ambas tareas cognitivas, se registraba el latido cardiaco). Una vez finalizadas las tareas, los participantes continuaron cinco minutos más estirados en la camilla para obtener la valoración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con un registro de corta duración,

siguiendo unas instrucciones de manera auditiva, que marcaban una frecuencia de respiraciones determinada.

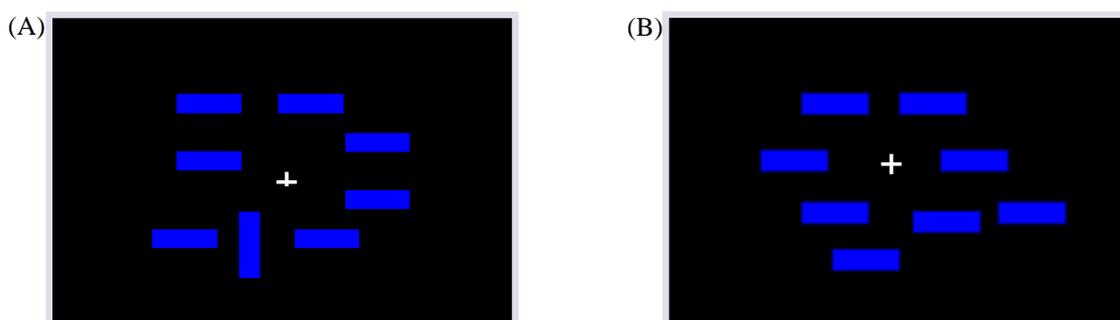
En los apartados que siguen a continuación se explican con más detalle en qué consistían las pruebas cognitivas y cómo se realizó el registro magnetoencefalográfico así como el registro del latido cardiaco.

### 8.3.1. Tarea de Búsqueda Visual.

Se presentó un paradigma de búsqueda visual en el que los participantes debían encontrar un estímulo objetivo determinado, entre un conjunto de estímulos distractores, sin ningún entrenamiento ni conocimientos previos.

La tarea se presentó en la pantalla de estimulación colocada a 100 cm. de distancia frente al sujeto. Una pequeña cruz de color blanco estuvo presente continuamente en el centro de la pantalla sobre un fondo negro. Se instruyó a los participantes para que mantuviesen la mirada fija sobre dicha cruz mientras ejecutaban la tarea de búsqueda visual. Dicha tarea consistía en detectar un estímulo objetivo definido por una característica visual básica como es la orientación (barra vertical) presentado entre siete estímulos distractores (barras horizontales). Tanto los estímulos distractores como el objetivo se presentaron en color azul.

La tarea implicaba la presentación de dos tipos de *ensayo* de búsqueda (por ensayo se entiende cada imagen que la persona veía por pantalla y tras la cual debía dar una respuesta): ensayo con presencia de un estímulo objetivo definido por la orientación (compuesto por siete barras horizontales y una barra vertical, todas ellas de color azul) y ensayo homogéneo, sin estímulo diferenciado por la orientación (compuesto por 8 barras horizontales azules) (ver *Figura 21, a y b*).



*Figura 21.* Ejemplo de los dos tipos de ensayos utilizados. (A) Ensayo con presencia de un estímulo objetivo definido por la orientación. (B) Ensayo homogéneo.

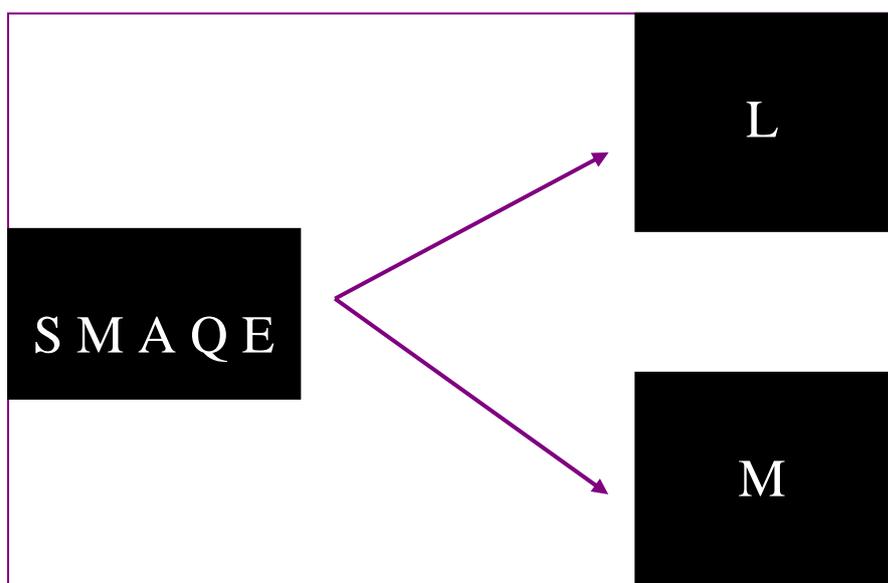
Las barras, con un tamaño en retina de 0.3 grados x 0.9 grados de ángulo visual, se presentaron en localizaciones aleatorias alrededor de la cruz central de fijación dentro de un rectángulo imaginario de 9.2 x 6.9 grados de ángulo visual, con lo que la localización del estímulo objetivo fue completamente impredecible en cada ensayo. El tamaño de la serie fue siempre de ocho barras, presentándose cuatro en cada hemisferio visual y el estímulo objetivo se podía presentar a la derecha o la izquierda aleatoriamente. Cada ensayo de búsqueda se presentaba durante 700 ms., seguido de un intervalo variable entre ensayos de 500 a 700 ms. durante el que sólo la cruz de fijación estaba presente. Los estímulos de barras fueron creados, presentados y controlados mediante la aplicación de un software de presentación (*Neurocomportamentals Systems, Inc.*, versión 0,61). La tarea de búsqueda se divide en dos bloques de ensayos. Cada bloque consiste en 200 conjuntos no homogéneos (100 para cada hemisferio visual), y 200 conjuntos homogéneos.

La tarea de los participantes consistió en presionar un botón con el dedo pulgar de una mano (decisión si/no) ante ensayos con presencia de un estímulo objetivo (ensayo no homogéneo) y otro botón con el dedo pulgar de la otra mano ante ensayos con ausencia del mismo (ensayo homogéneo). La asignación de los botones de respuesta se contrabalanceó entre los participantes. Se instruyó a los participantes para que respondiesen con seguridad y rapidez. Además, se les pidió que se mantuviesen lo más quietos posible, especialmente la cabeza y el cuello, para evitar las interferencias durante el registro de actividad MEG. La tarea de búsqueda visual duró diecinueve minutos.

### **8.3.2. Tarea de Memoria de trabajo.**

Los estímulos que componían la tarea de memoria también se presentaban proyectados en la misma pantalla que se utilizó en la prueba de búsqueda visual, suspendida encima de la cara de cada persona evaluada. Los participantes realizaron una versión modificada de la *tarea de letras* de Sternberg (de Toledo-Morrell y col., 1991; Maestú y col., 2001). Esta tarea consistió en primer lugar, en la presentación a la vez de 5 letras mayúsculas que los participantes debían retener en la memoria (hasta este momento aún no debían responder manualmente ya que sólo debían retener las letras). Posteriormente, y después de una breve pausa, iban apareciendo diferentes letras una a una (durante 500 ms de duración y con un ISI –*interstimulus interval*- aleatorio entre 2-

3 segundos). Estas letras podían ser alguna de las 5 letras memorizadas u otras letras diferentes (ver ejemplo en la *Figura 22*). Se pidió a los participantes que respondieran justo cuando desaparecía la letra y antes de que apareciera la siguiente, pulsando un botón con la mano derecha cuando la letra correspondía a una de las 5 memorizadas. Si era una letra diferente, no debían presionar ningún botón. La lista constaba de 250 letras, de las cuales la mitad eran el estímulo objetivo (letras previamente memorizadas) y el resto eran estímulos distractores (letras que no habían visto previamente). Todos los participantes realizaron un ensayo de la tarea antes de hacer el registro real, el cual no se inició hasta que cada participante demostró entender la tarea. Las letras se situaban a 1.8 grados del ángulo horizontal y 3 grados del ángulo vertical. La tarea de memoria duró nueve minutos.



*Figura 22.* Representación de los estímulos presentados durante la tarea de memoria, con las 5 letras que debían ser memorizadas (*estímulo objetivo*), y 2 ejemplos de letras sueltas (*estímulos distractores*).

### 8.3.3. Registro magnetoencefalográfico.

Tal y como se explica en el apartado 6.2.2.5 de la *Parte Teórica*, antes del registro electromagnético, se determinaba la posición de los magnetómetros en relación con la cabeza de los participantes mediante pequeñas bobinas electromagnéticas: tres bobinas se adjuntaban a los puntos de fiduciario y dos en la frente. Con un lápiz óptico se realizaba la digitalización de la posición de la cabeza y de los puntos de referencia

antes mencionados. Las localizaciones de fuente magnética fueron calculadas utilizando un sistema de coordenadas cartesianas definido por un conjunto de tres puntos anatómicos (puntos de fiduciario): la derecha y la izquierda del conducto auditivo externo, y la raíz nasal.

Una vez realizada la digitalización, se procedió al registro de la señal magnetoencefalográfica (velocidad de muestreo: 254.3 Hz; filtro de paso de banda en línea: 0.1-50 Hz) durante las dos tareas cognitivas. La señal fue registrada mediante un *WHS Magnes 2500* con un sistema de 148 magnetómetros (*4-D neuroimagen*, San Diego, CA) ubicado en la habitación aislada. Durante el registro de la actividad cerebral, también se recogía el electrooculograma (EOG) a través de un amplificador de *Synamps (Neuroscan)*, colocando dos electrodos Ag / AgCl cerca del ángulo externo izquierdo y derecho (para la detección de los movimientos laterales del ojo) y otros dos electrodos colocados por encima y debajo del ojo izquierdo (para la detección del movimiento ocasionado por el parpadeo).

#### **8.3.4. Registro de la VFC.**

Durante la realización de las dos tareas cognitivas (durante las cuales también se registraba la actividad cerebral simultáneamente) y durante los 5 minutos posteriores a la finalización de las tareas cognitivas (en este momento ya no se registraba la actividad cerebral), se registraba y almacenaba informáticamente la señal de ECG, mediante el equipo *Neuroscan*, a través del software *Scan*. La señal de ECG permitió obtener los valores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) a partir de los intervalos R-R (tiempo entre latidos cardiacos consecutivos). Se realizó el registro de corta duración continuo de 5 minutos, controlando el ritmo respiratorio a 12 respiraciones por minuto. Se realizó un registro corto de 5 minutos ya que su utilidad ha sido confirmada en diversos estudios (Bucheit y col., 2004), en los cuales se concluye que no es necesario tener un gran número de datos.

#### **8.4. Análisis estadístico.**

##### **8.4.1. Análisis de los datos conductuales.**

Para comparar los dos grupos de participantes (*Activos, Sedentarios; más Activos y más Sedentarios*) en cuanto a los resultados de las tareas de *búsqueda visual* y

---

*memoria*, se ha aplicado un análisis de la variancia (*ONEWAY*), utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 15).

#### **8.4.2. Análisis de la señal MEG.**

Inicialmente, los datos de referencia fueron corregidos sobre la base de una ventana de 100 milisegundos preestímulos, y sometidos a un procedimiento de reducción de ruido que utiliza grabaciones simultáneas de nueve canales de referencia, los cuales forman parte del sistema de magnetómetro. Posteriormente, la señal se envía a un filtro de 20 Hz de paso bajo. Las épocas (picos de activación) derivadas del registro fueron inspeccionadas visualmente en un solo ensayo para descartar la posible influencia de artefactos/movimientos oculares y/o musculares. Las épocas contaminadas por los artefactos oculares fueron corregidas por medio de una herramienta de corrección propia del sistema BESA<sup>®</sup>. Los ensayos con artefactos musculares fueron descartados en los análisis mientras que las épocas libres de artefacto de cada canal se promediaron en conjunto de forma selectiva para cada estímulo de cada tarea. Un mínimo de 90 épocas fue utilizado para calcular el promedio en cada condición (tanto para las respuestas dadas ante el estímulo objetivo como ante los estímulos distractores). El procedimiento utilizado para la reconstrucción de la fuente electromagnética y estimar el origen cortical de la respuesta del cerebro, fue aplicar una estimación mínima de la norma L2 (MNE) (Hämäläinen y Ilmoniemi, 1994; Hauk, 2004). Como modelo de superficie del cerebro se utilizó el cerebro fantasma del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) (Collins y col., 1998) con 7204 dipolos. Esta red de dipolos (7204 nodos) se basa en un modelo de cabeza con esferas superpuestas.

Una vez realizado este pre-procesado de los datos, se pasó al procesado de la señal magnetoencefalográfica con el programa MATLAB<sup>®</sup> 7.0. Se aplicaron análisis de la variancia (*ONEWAY*) para cada ventana de latencias y cada prueba cognitiva, manteniendo el nivel  $\alpha < .001$  (*uncorrected*), con el fin de explorar las diferencias entre grupos (*Activos* y *Sedentarios*) respecto a la actividad cerebral. A cada T-test se le aplicó una corrección FDR (False Discovery Rate) para corregir el error debido a las comparaciones múltiples.

### 8.4.3. Análisis de los datos de la VFC.

Los datos de la señal ECG obtenidos durante la ejecución de las tareas cognitivas y durante los cinco minutos posteriores, fueron corregidos y analizados a través de un *software* específico desarrollado por ingenieros electrónicos, que colaboran con nuestro grupo de investigación. La aplicación está desarrollada en *Labview* (National Instruments, versión 7.1) y permite calcular los intervalos RR y corregir los errores desde el ECG obtenido en el tiempo de registro. A partir del mismo *software*, se calcularon los diferentes índices de la VFC. Según el sistema de cálculo estandarizado para la obtención de los parámetros de la VFC (Task Force, 1996), se han calculado y analizado los siguientes parámetros:

- a) Dominio Temporal: MeanRR (duración media de todos los intervalos RR); RMSSD (raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado, de todos los intervalos RR sucesivos); SDRR (desviación estándar de todos los intervalos RR); pNN50 (porcentaje de intervalos RR consecutivos, que discrepan más de 50 ms entre sí).
- b) Dominio Frecuencial: LF (Bajas frecuencias: espectro de la densidad del rendimiento entre 0.04 y 0.15 Hz.); HF (altas frecuencias: espectro de la densidad del rendimiento entre 0.15 y 0.40 Hz.); LF/HF (proporción entre las partes de frecuencias altas y bajas); VLF (muy bajas frecuencias: espectro de la densidad del rendimiento entre 0.00 y 0.04 Hz.); LFnu (Baja frecuencia normalizada); HFnu (alta frecuencia normalizada); VLFnu (muy baja frecuencia normalizada).

Para comparar los dos grupos (*Activos* y *Sedentarios*) y los dos sub-grupos (*más Activos* y *más Sedentarios*) en cuanto a los parámetros de la VFC, se ha aplicado un análisis de la variancia (ONEWAY), utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 15). Para analizar la relación para el conjunto de los participantes entre los parámetros de la VFC y los parámetros de actividad cerebral (MEG), se ha aplicado un análisis de regresión simple, donde se ha considerado la actividad cerebral como variable dependiente y la VFC como variable independiente. Para cada análisis de regresión que ha resultado significativo, se ha obtenido el correspondiente gráfico de

dispersión que permite distinguir a los participantes de los dos grupos de la investigación y se ha utilizado igualmente el paquete estadístico SPSS.

## CAPÍTULO 9

## 9. RESULTADOS.

## 9.1. Nivel de Actividad Física.

El grupo *Activo* mostró puntuaciones más altas que el *Sedentario* en términos de Kilocalorías consumidas a la semana, en las cuatro categorías evaluadas por el cuestionario *HPAQ* (Tabla 8 y Figura 23): kilocalorías consumidas al subir escaleras, kilocalorías consumidas caminando, kilocalorías consumidas con la práctica de algún deporte o ejercicio físico de intensidad moderada y kilocalorías consumidas con la práctica de algún deporte o ejercicio físico de intensidad vigorosa.

Categorías del <i>HPAQ</i>	Participantes <i>Activos</i>	Participantes <i>Sedentarios</i>	<i>P</i>
	Media (D.T.)	Media (D.T.)	
Kcal. al <i>Subir escaleras</i>	281.6 (230.33)	72.5 (112.81)	.008
Kcal. al <i>Caminar</i>	386.133 (324.01)	187.333 (237.01)	N.S.
Kcal. al realizar <i>Deporte/Ejercicio moderado</i>	1576.66 (2009.6)	177.0833 (296.47)	.025
Kcal. al realizar <i>Deporte/Ejercicio vigoroso</i>	610.00 (1046.12)	0 (0)	N.S.
Kcal. <i>Totales</i> consumidas a la semana	2934.4 (1976.9)	436.9167 (385.76)	< .001

Tabla 8. Media y desviación estándar de las Kilocalorías consumidas a la semana, para las cuatro categorías del cuestionario *HPAQ*: *Subir escaleras*, *caminar*, *deporte/ejercicio moderado*, *deporte/ejercicio vigoroso*, y las Kilocalorías Totales consumidas a la semana. (N.S.: no significativo).

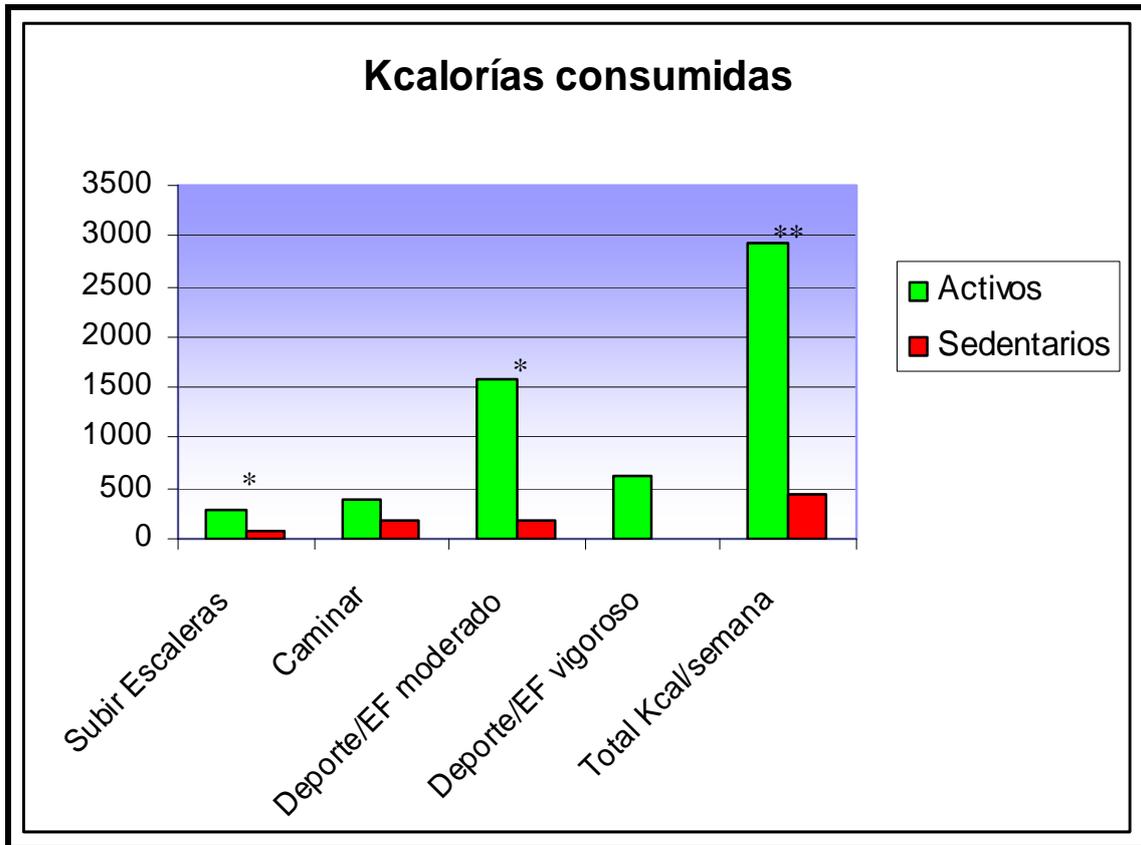


Figura 23. Descripción de las Kilocalorías consumidas a la semana en las cuatro categorías del cuestionario HPAQ: *Subir escaleras*, *Caminar*, *Deporte/Ejercicio moderado*, *Deporte/Ejercicio intenso*, así como las Kilocalorías Totales consumidas a la semana, por parte de los *Activos* y los *Sedentarios*. (\*  $p < .05$ ; \*\* $p < .001$ )

Los tipos de actividad física realizados por parte de los participantes *Activos* y los *Sedentarios* eran coincidentes en algunos casos, siendo bastante similares las actividades realizadas por parte de ambos grupos (ver *Figura 24*).

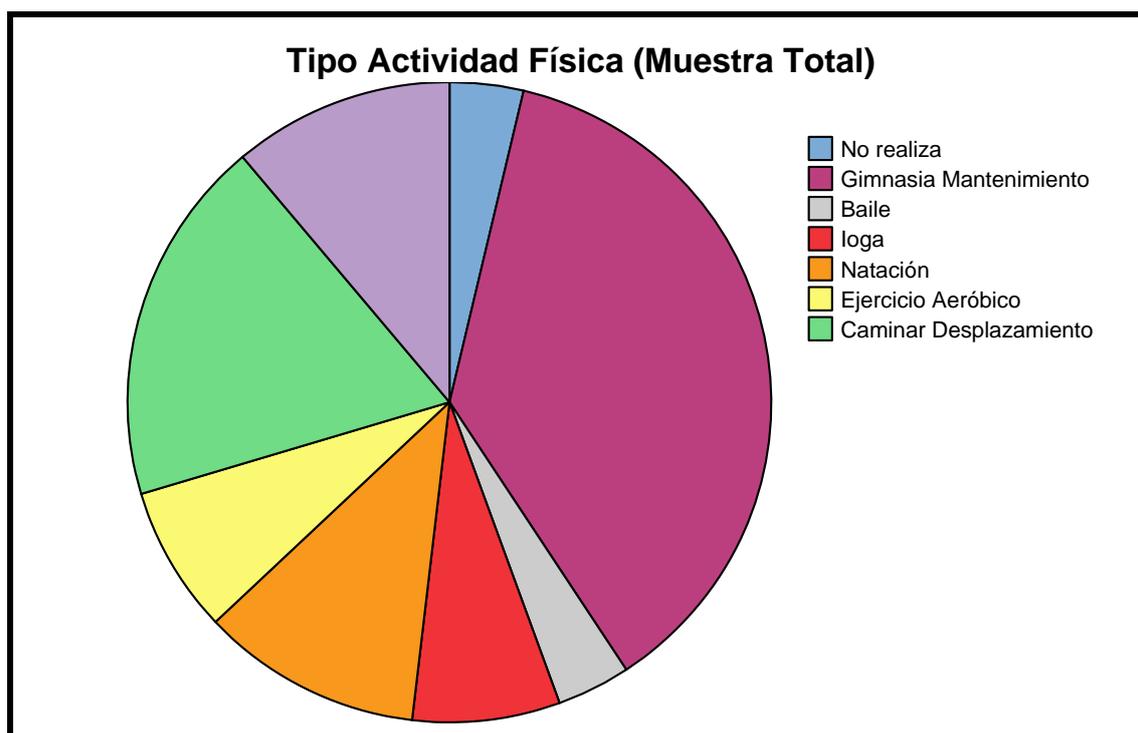


Figura 24. Distribución de los tipos de actividad física realizados por los participantes *Activos* y *Sedentarios*.

Diferenciando entre grupos, el tipo de actividad física realizada por el grupo *Activo* era principalmente actividades como las sesiones semanales de gimnasia de mantenimiento, sesiones de ejercicio físico aeróbico, natación y clases de baile (ver *Tabla 9* y *Figura 25*).

Tipos de Actividad Física	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Gimnasia Mantenimiento	9	60,0	60,0
Baile	1	6,7	66,7
Natación	3	20,0	86,7
Ejercicio Aeróbico	2	13,3	100,0
Total	15	100,0	

Tabla 9. Distribución de los participantes *Activos* según el tipo de actividad física realizada.

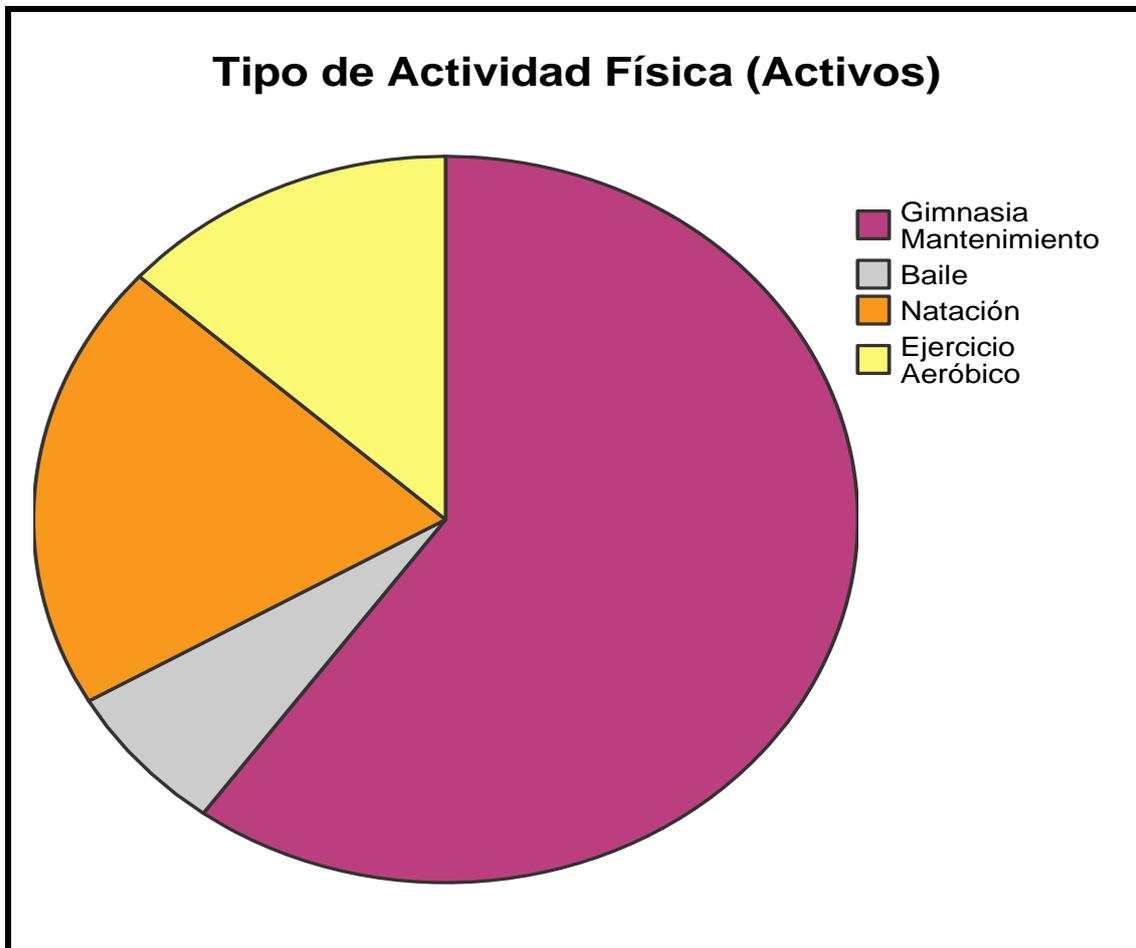


Figura 25. Tipos de actividad física regular realizada por parte de los participantes Activos.

Por su parte, entre las actividades físicas realizadas por los participantes del grupo *Sedentario* destacan: *caminar como medio de desplazamiento, clases de yoga, y asistir a una sesión de gimnasia de mantenimiento* por parte de uno de los participantes, aunque estas actividades no fueron consideradas como suficientes para formar parte del grupo *Activo* (ver *Tabla 10* y *Figura 26*).

Tipos de Actividad Física	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No realiza	1	8,3	8,3
Gimnasia Mantenimiento	1	8,3	16,7
Yoga	2	16,7	33,3
Caminar Desplazamiento	5	41,7	75,0
Pasear	3	25,0	100,0
Total	12	100,0	

Tabla 10. Distribución de los participantes *Sedentarios* según el tipo de actividad física realizada.

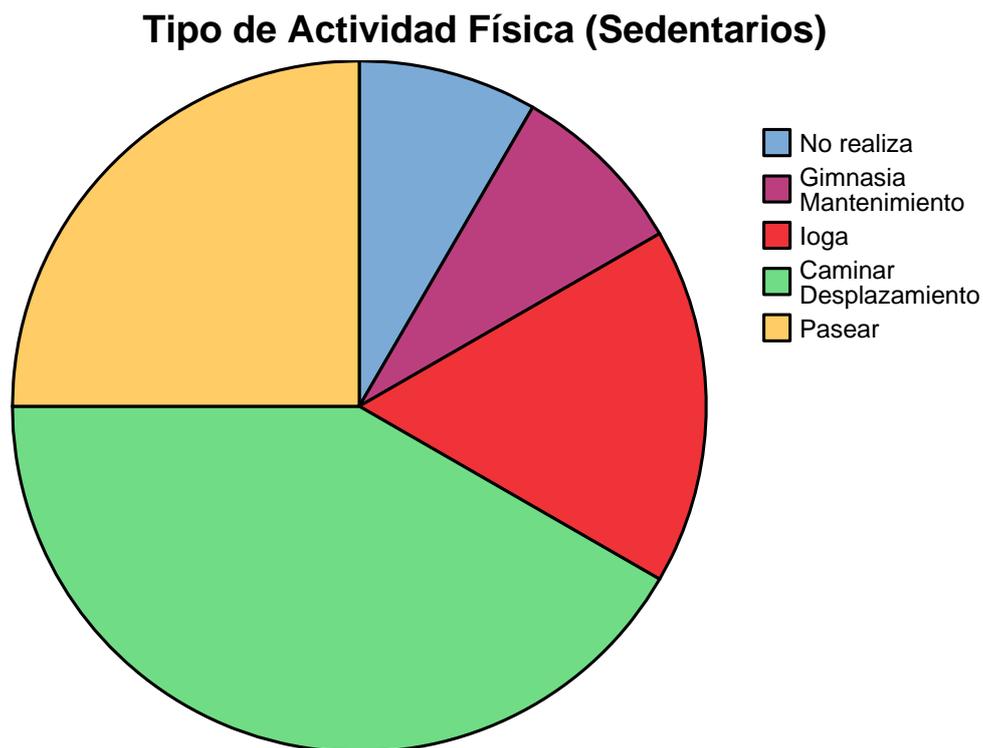


Figura 26. Tipos de actividad física regular realizada por parte de los participantes *Sedentarios*.

El cuestionario *HPAQ* también pregunta por la práctica de actividad física justo el año anterior de cuando la persona es evaluada. En este sentido, dentro del grupo *Activo*, un 93.3% (n=14) de los participantes que en el momento de la evaluación eran *Activos*, también lo eran el año anterior. Las actividades físicas que realizaban eran principalmente *gimnasia de mantenimiento, caminar de manera regular, natación, correr, ejercicios de pesas, baile, yoga y senderismo por la montaña*. Por parte del grupo *Sedentario*, un 72.7% (n=8) de los participantes realizó algún tipo de actividad física el año anterior, tal como *gimnasia de mantenimiento, caminar de manera regular, yoga y Tai-Chi*.

Respecto a la realización de actividades físico-deportivas durante las diferentes etapas de la vida, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ( $F_{(26, 1)} = .253$ ;  $p < .05$ ). Dentro del grupo *Activo* (n=15), un 60% de los participantes físicamente *Activos* en la actualidad, también practicaron algún tipo de actividad física en el pasado. En el grupo de *Sedentarios*, este porcentaje fue del 50%, es decir, la mitad de los *Sedentarios* realizaron algún tipo de actividad física en el pasado. Las actividades físicas y/o deportivas que practicaban los participantes en el pasado eran principalmente deportes como fútbol, atletismo, natación, tenis y gimnasia (entre los 18 y 30 años, con una frecuencia de 2 veces/semana durante 60 minutos) y actividades físicas como el yoga y el senderismo (a partir de los 30-40 años, con una frecuencia de 2-3 veces/semana durante 60-90 minutos).

Un ítem del cuestionario *HPAQ* preguntaba por la opinión de la persona evaluada a la hora de valorar si realizaba suficiente ejercicio en la actualidad o, en cambio, consideraba que debería realizar más ejercicio. En este sentido, se vieron diferencias significativas entre los dos grupos ( $F_{(25,1)} = 13,723$ ;  $p < .001$ ). De esta manera, del 61,5% de participantes que consideraba realizar suficiente ejercicio, un 50% eran *Activos* y un 11,5% eran *Sedentarios*. Sin embargo, a la hora de valorar si debían incrementar los niveles de ejercicio, un 38,5% del total de la muestra así lo creía, siendo un 7,7% de *Activos* frente al 30,8% de *Sedentarios* (ver *Tabla 11*).

Suficiente AF		Grupo AF		Total
		Activo	Sedentario	
Realizo suficiente ejercicio	Recuento	13	3	16
	% de Suficiente AF	81,3%	18,8%	100,0%
	% de Grupo AF	86,7%	27,3%	61,5%
	% del total	50,0%	11,5%	61,5%
Debería hacer más ejercicio	Recuento	2	8	10
	% de Suficiente AF	20,0%	80,0%	100,0%
	% de Grupo AF	13,3%	72,7%	38,5%
	% del total	7,7%	30,8%	38,5%
Total	Recuento	15	11	26
	% de Suficiente AF	57,7%	42,3%	100,0%
	% de Grupo AF	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	57,7%	42,3%	100,0%

Tabla 11. Porcentajes de respuesta al ítem x del cuestionario HPAQ: Realizo suficiente ejercicio para mantenerme sano; Debería hacer más ejercicio, para el grupo Activo y Sedentario.

## 9.2. Calidad de Vida.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < .05$ ) a favor de los participantes más *Activos* respecto a la salud auto percibida (ver *Tabla 12*). Concretamente, los participantes *Activos* mostraron puntuaciones más altas que los *Sedentarios* en las dimensiones: Función Física ( $F_{(1,26)} = 9.56$ ;  $p = .005$ ), Rol Físico ( $F_{(1,26)} = 8.497$ ;  $p = .007$ ), Dolor Corporal ( $F_{(1,26)} = 8.695$ ;  $p = .007$ ), Salud General ( $F_{(1,26)} = 4.337$ ;  $p = .047$ ), Rol Emocional ( $F_{(1,26)} = 9.768$ ;  $p = .004$ ) y Salud Mental ( $F_{(1,26)} = 5.360$ ;  $p = .029$ ) (ver *Tabla 10*, ver *Figura 27*).

Variable dependiente		Media	Desviación Típica	P	Intervalo de confianza al 95%.	
Componente Físico	<i>Activos</i>	49.22	6.21	.031	45.78	52.66
	<i>Sedentarios</i>	41.50	11.12		34.44	48.57
Componente Mental	<i>Activos</i>	54.94	6.29	N.S.	51.45	58.42
	<i>Sedentarios</i>	52	9.58		45.92	58.09
Salud General	<i>Activos</i>	60.33	17.57	.047	50.6	70.06
	<i>Sedentarios</i>	44.58	21.58		30.87	58.3
Función Física	<i>Activos</i>	86.66	18.58	.005	76.38	96.97
	<i>Sedentarios</i>	58.33	28.88		39.99	76.67
Rol Físico	<i>Activos</i>	84.17	17.34	.007	74.57	93.77
	<i>Sedentarios</i>	62.5	21.32		48.95	76.05
Rol Emocional	<i>Activos</i>	93.33	9.29	.004	88.19	98.48
	<i>Sedentarios</i>	76.04	18.81		64.09	87.99
Dolor Corporal	<i>Activos</i>	90	12.68	.007	82.98	97.02
	<i>Sedentarios</i>	70.83	20.87		57.57	84.09
Salud Mental	<i>Activos</i>	79.46	15.39	.024	70.94	87.99
	<i>Sedentarios</i>	65.63	14.23		56.59	74.66
Vitalidad	<i>Activos</i>	63.33	22.89	N.S.	50.66	76
	<i>Sedentarios</i>	70.83	17.94		59.43	82.23
Función Social	<i>Activos</i>	95	10.35	N.S.	89.27	100.73
	<i>Sedentarios</i>	87.5	22.61		73.13	101.87

Tabla 12. Medias observadas de las puntuaciones del SF-12, según el nivel de actividad física (*Activos* n=15; *Sedentarios* n=12). (N.S.: No significativo).

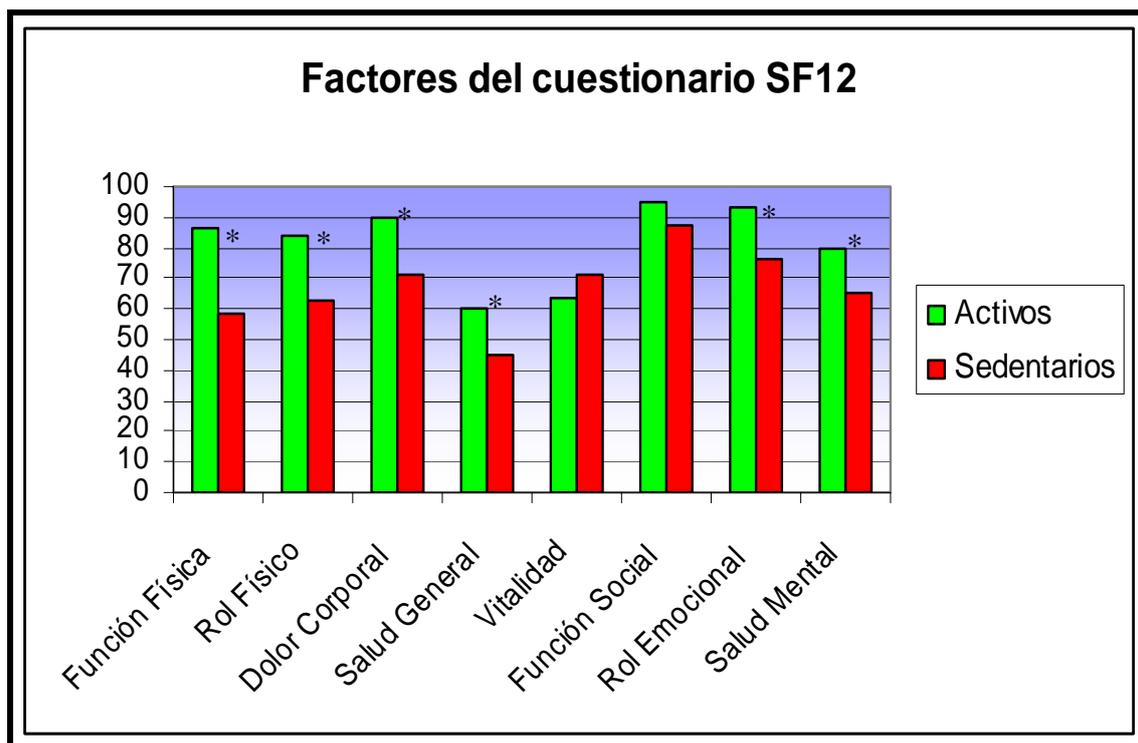


Figura 27. Puntuaciones mostradas en los factores del cuestionario SF-12 para el grupo Activo y Sedentario (\*  $p < .05$ ).

Respecto a los dos componentes sumario del cuestionario SF-12, se encontraron diferencias significativas a favor del grupo Activo, sólo en el *componente físico* ( $F_{(1,26)} = 5.230$ ;  $p = .031$ ). No obstante, en ambos componentes, el grupo Activo obtuvo puntuaciones superiores que el Sedentario (ver Figura 28).

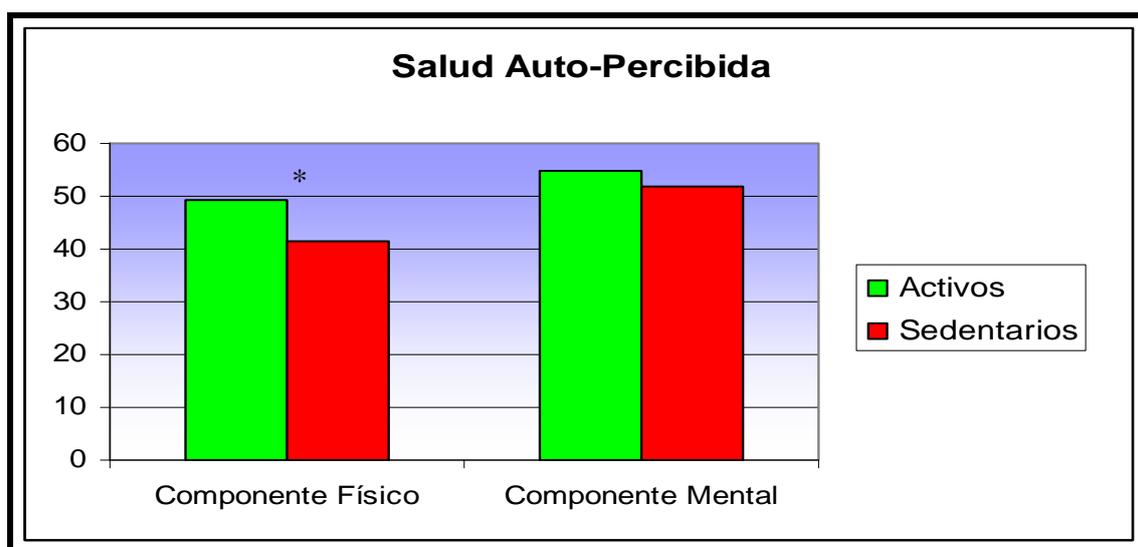


Figura 28. Media de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario SF-12 para los dos componentes principales (*Componente Físico* y *Componente Mental*) (\*  $p < .05$ ).

No se encontraron diferencias significativas entre géneros, ni respecto a los componentes sumario ni respecto a las dimensiones del cuestionario *SF-12*, aunque los hombres puntuaban ligeramente por encima de las mujeres en todos los factores menos en el de *Vitalidad* (ver *Tabla 13*).

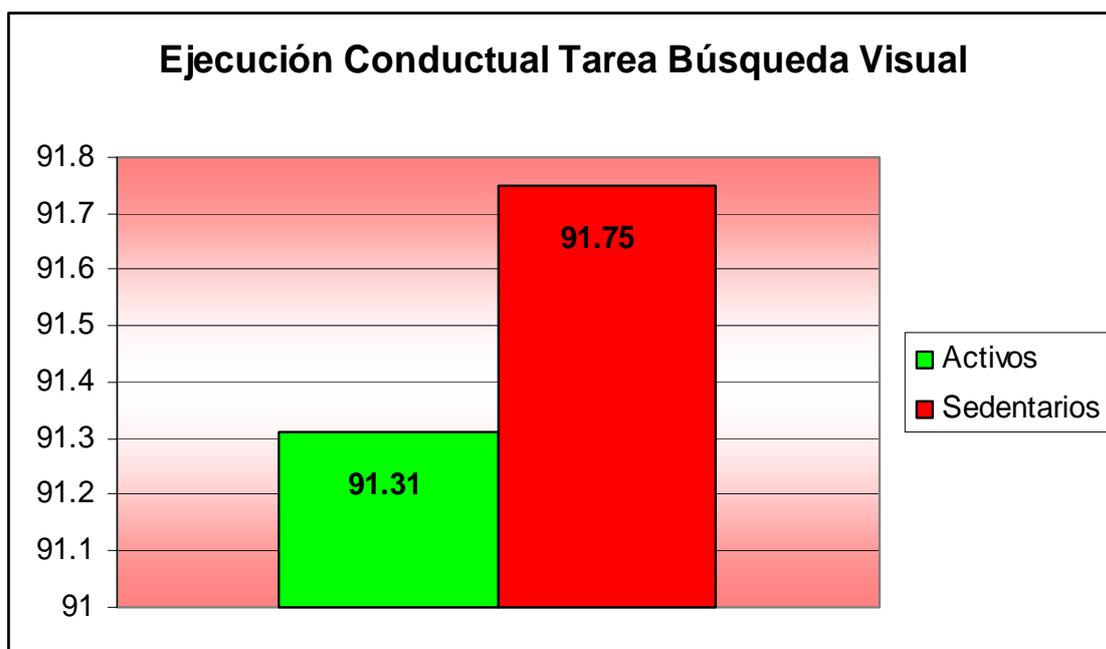
Variable dependiente		Media	Desviación Típica	P	Intervalo de confianza al 95%.	
					Límite inferior	Límite superior
Componente Físico	Hombres	47,9251	10,36875	N.S.	37,0437	58,8064
	Mujeres	45,1812	9,28662		40,9539	49,4084
Componente Mental	Hombres	54,5638	6,69543	N.S.	47,5374	61,5902
	Mujeres	53,3667	8,33553		49,5725	57,1610
Salud General	Hombres	58,3333	19,14854	N.S.	38,2382	78,4285
	Mujeres	51,9048	21,30001		42,2091	61,6004
Función Física	Hombres	83,3333	30,27650	N.S.	51,5601	115,1066
	Mujeres	71,4286	26,55856		59,3393	83,5179
Rol Físico	Hombres	77,0833	22,93560	N.S.	53,0139	101,1528
	Mujeres	73,8095	21,97469		63,8068	83,8123
Rol Emocional	Hombres	89,5833	9,40966	N.S.	79,7085	99,4582
	Mujeres	84,5238	18,07310		76,2970	92,7506
Dolor Corporal	Hombres	87,5000	20,91650	N.S.	65,5495	109,4505
	Mujeres	79,7619	18,74008		71,2315	88,2923
Salud Mental	Hombres	79,1667	17,07825	N.S.	61,2441	97,0892
	Mujeres	71,6410	15,96159		64,3753	78,9066
Vitalidad	Hombres	62,5000	26,22022	N.S.	34,9836	90,0164
	Mujeres	67,8571	19,59410		58,9380	76,7763
Función Social	Hombres	95,8333	10,20621	N.S.	82,0549	98,8974
	Mujeres	90,4762	18,50032		84,9480	98,3854

*Tabla 13.* Medias y Desviaciones estándar de las puntuaciones obtenidas en las dimensiones del cuestionario *SF-12*, así como en las dos puntuaciones sumario, por géneros (N.S.: No significativo).

### 9.3. Resultados de los participantes *Activos* y *Sedentarios* respecto a la realización de las dos tareas cognitivas.

#### 9.3.1. Resultados conductuales de la tarea de *Búsqueda Visual*.

El efecto del grupo (*Activos*, *Sedentarios*) sobre la ratio de respuestas no fue significativo para la prueba de *Búsqueda Visual*. El nivel de ejecución en esa prueba de atención selectiva estuvo por encima del 90 % de respuestas correctas para ambos grupos (ver *Figura 29*), concretamente el grupo *Activo* obtuvo un 91,31% (D.E.= 8,03) de respuestas correctas, siendo un 91,75% (D.E.= 6,57) para el grupo *Sedentario*.

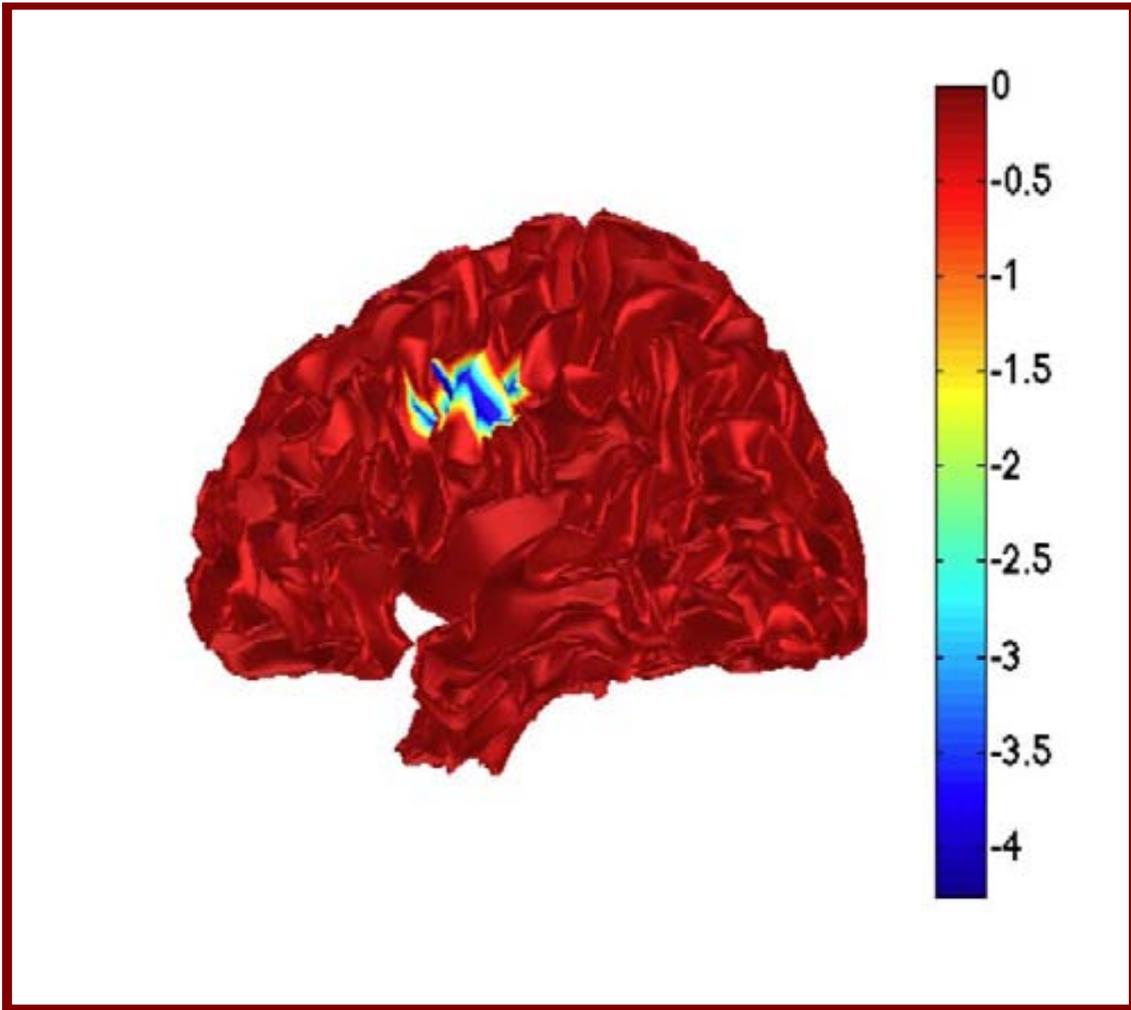


*Figura 29.* Porcentajes de respuestas correctas para los grupos *Activo* y *Sedentario*, en la ejecución de la tarea de *Búsqueda Visual*.

#### 9.3.2. Resultados de Actividad Cerebral durante la tarea de *Búsqueda Visual*.

Los resultados obtenidos mediante la técnica de magnetoencefalografía muestran el análisis para el total de los dos grupos (n=27). La *Figura 30* representa el mapa estadístico y muestra las áreas cerebrales con diferencias significativas entre los grupos ( $p < .001$ ), representadas por el color azul y amarillo (el resto del córtex queda en color

rojo porque las diferencias van a favor de los *Sedentarios*), durante la realización de la tarea. Como se puede observar en el mapa, los participantes *Sedentarios* mostraron más activación cerebral que los *Activos* en la región del giro pre-central lateral izquierdo (Área de Brodmann 6) en latencias muy tardías (792.6 ms.;  $t = -4.035$ ).



*Figura 30.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Búsqueda Visual*. El grupo *Sedentario* tuvo una mayor activación cerebral a latencias tardías (792.6 ms.).

### 9.3.3. Resultados conductuales de la tarea de Memoria.

De igual manera que en la prueba de búsqueda visual, en la tarea de memoria que realizaron los participantes, el efecto del grupo (*Activos*, *Sedentarios*) sobre la ratio de respuestas tampoco fue significativo. Nuevamente, el nivel de ejecución en esta tarea estuvo por encima del 90 % de respuestas correctas para ambos grupos, concretamente fue del 91,2% (D.E.= 12,77) para el grupo *Activo* y del 96,47 (D.E.= 6,57) para el grupo *Sedentario* (ver Figura 31).

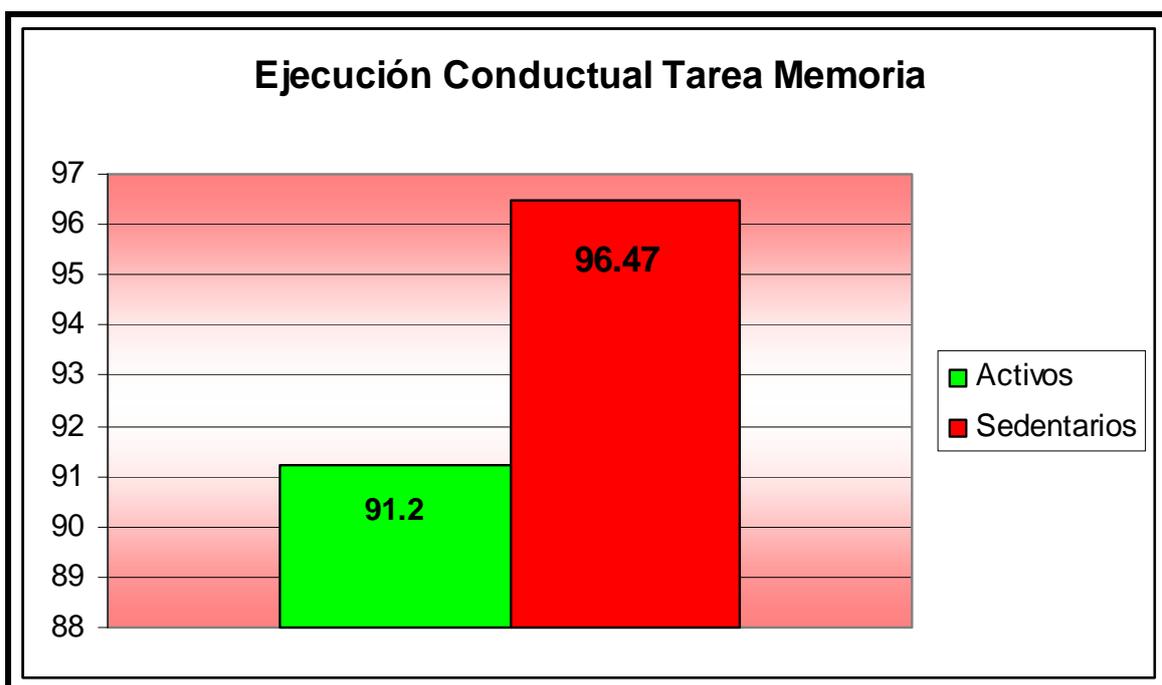
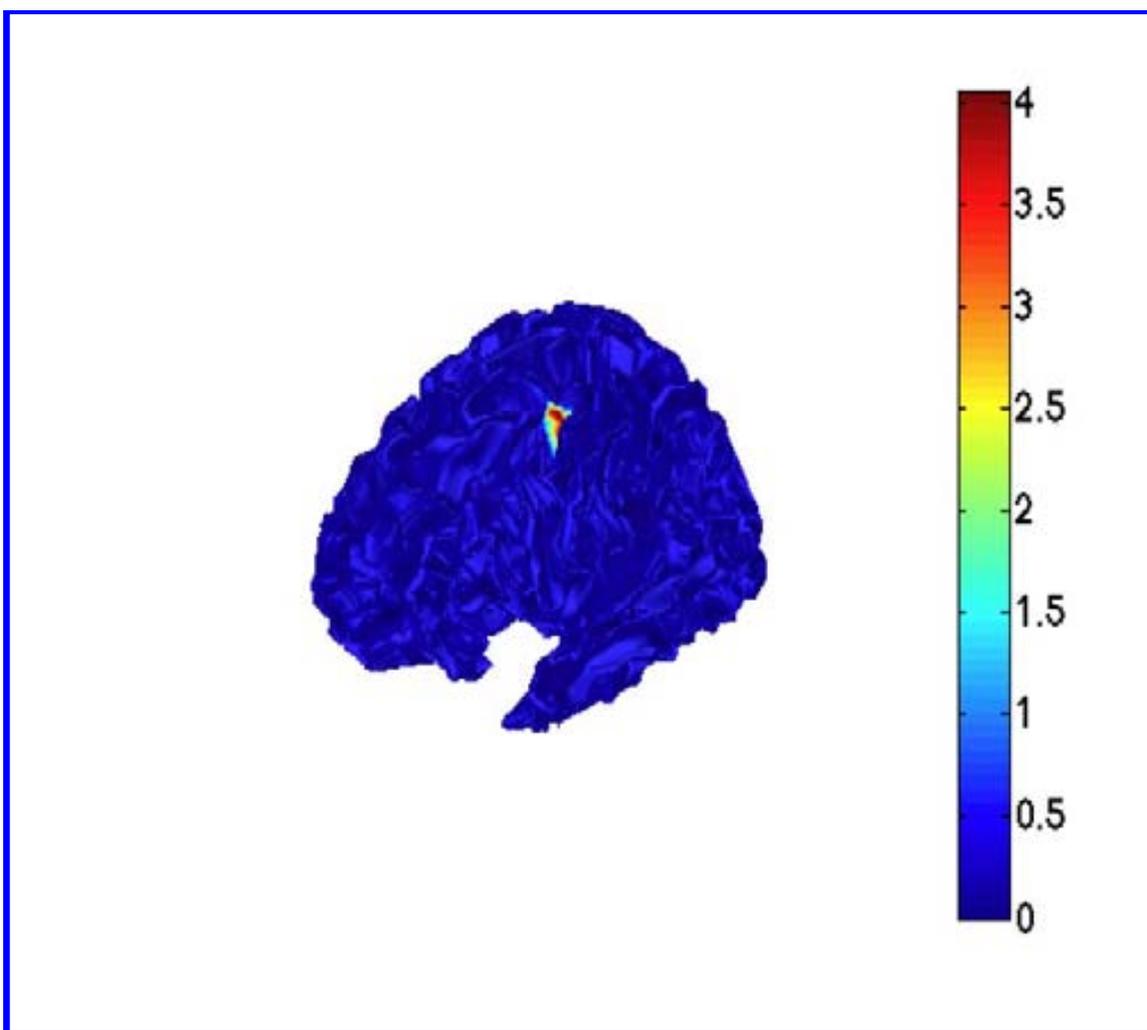


Figura 31. Porcentajes de respuestas correctas para los grupos *Activo* y *Sedentario*, en la ejecución de la tarea de *Memoria*.

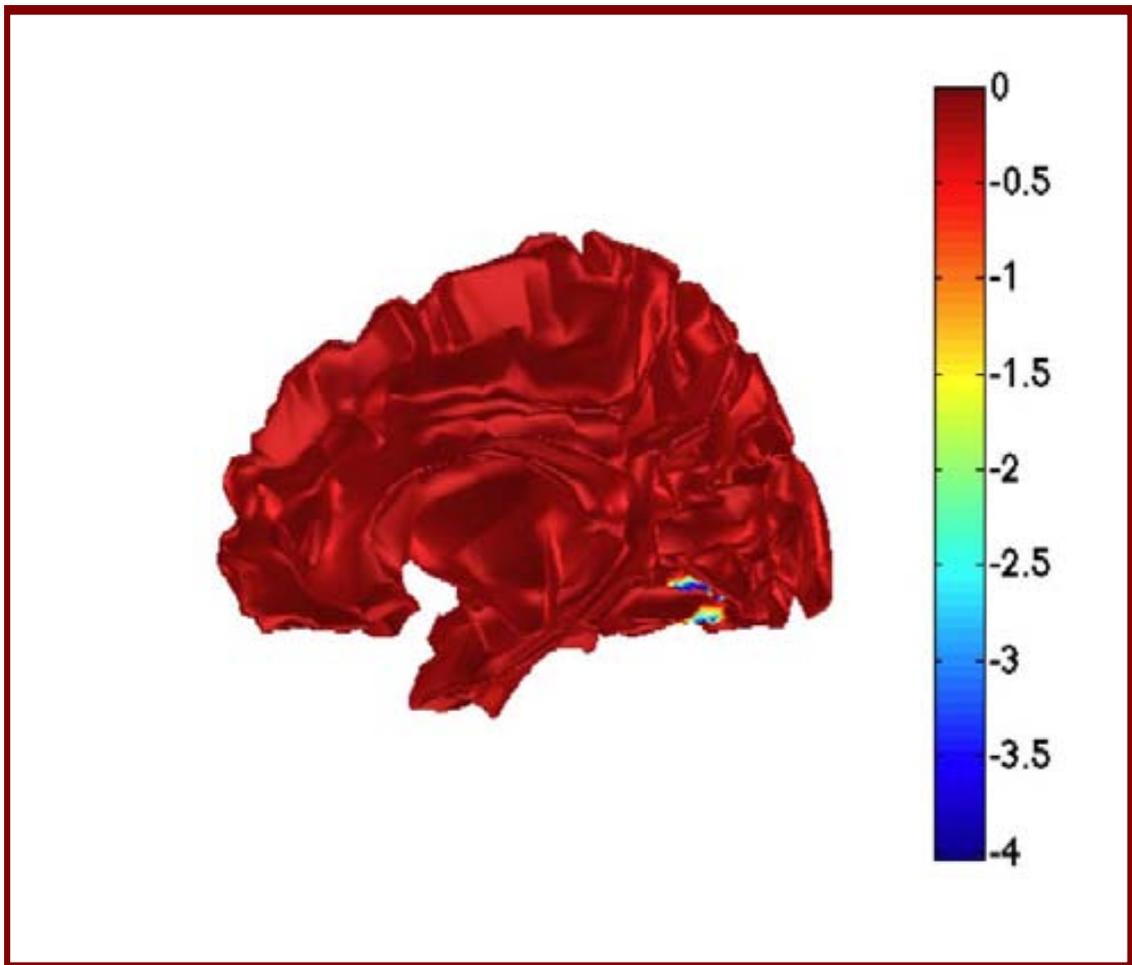
### 9.3.4. Resultados de Actividad Cerebral durante la tarea de Memoria.

Los resultados obtenidos mediante la técnica de magnetoencefalografía muestran el análisis para el total de los dos grupos (n=27). Durante esta tarea, hubo dos picos de mayor actividad cerebral. La Figura 32 representa el mapa estadístico en el primer pico de actividad, y muestra las áreas cerebrales con diferencias significativas entre los grupos ( $p < .001$ ), representadas por el color rojo y amarillo (el resto del córtex queda en color azul porque las diferencias van a favor de los *Activos*). Los participantes *Activos* mostraron más activación cerebral que los *Sedentarios* en la región que corresponde al

giro pre-central izquierdo en latencias tempranas (289 ms.;  $t= 4.064$ ). En cambio, la *Figura 33* muestra el segundo pico de actividad que fue mayor para el grupo de *Sedentarios* (representado por el color rojo del córtex). El grupo de *Sedentarios* muestra una mayor activación cerebral (color azul y amarillo) en las áreas visuales correspondientes al lóbulo temporo-occipital izquierdo a latencias más tardías (427 ms.;  $t= -4.035$ ).



*Figura 32.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Memoria*. El grupo *Activo* tuvo una mayor activación cerebral a latencias tempranas (289 ms.).



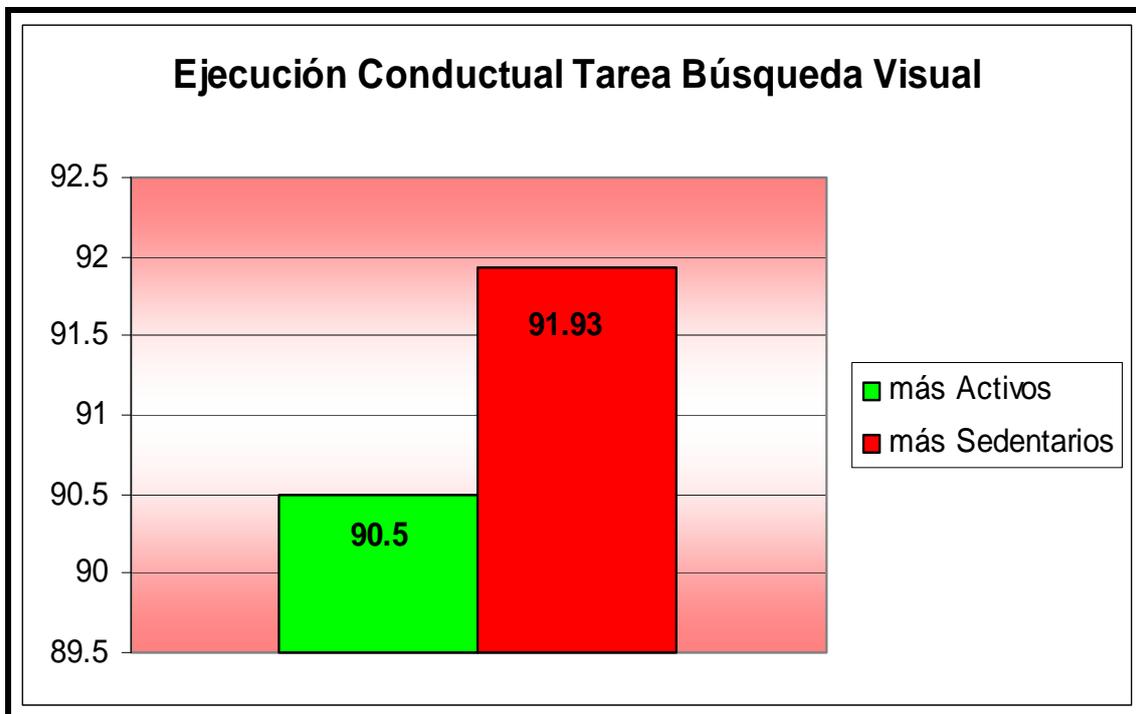
*Figura 33.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Memoria*. El grupo *Sedentario* tuvo una mayor activación cerebral a latencias tardías (427 ms.).

#### 9.4. Resultados de los Grupos Extremos respecto a la realización de las dos tareas cognitivas.

A partir de la muestra inicial, se ha realizado un análisis independiente para una submuestra formada por 16 participantes (9 *Activos* y 7 *Sedentarios*), que representan a los que más actividad física realizaban (dentro del grupo de *Activos*), así como a los que menos actividad física realizaban (dentro del grupo de *Sedentarios*), denominándose *más Activos* y *más Sedentarios*, respectivamente.

##### 9.4.1. Resultados conductuales durante la tarea de *Búsqueda Visual*, en los grupos extremos.

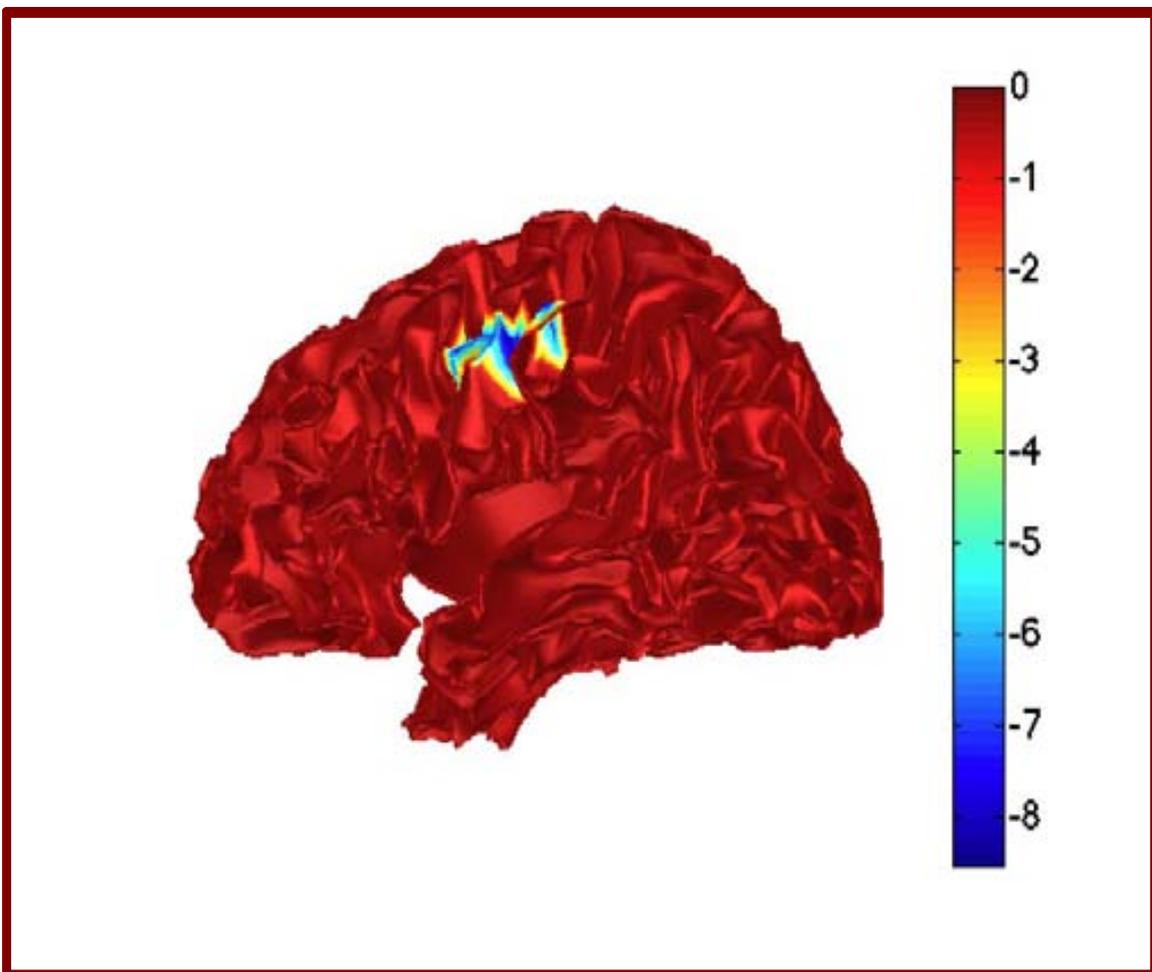
La comparación entre los participantes de los grupos extremos dio los mismos resultados que los comentados anteriormente para el total de la muestra. De esta manera, en la ejecución de la tarea de búsqueda visual, la ratio de respuestas correctas estuvo por encima del 90 % de respuestas correctas para ambos grupos, concretamente fue del 90,5% (D.E.= 8,97) para el grupo *Activo* y del 91,93% (D.E.= 6,34) para el grupo *Sedentario* (ver *Figura 34*).



*Figura 34.* Porcentajes de respuestas correctas para los grupos *más Activos* y *más Sedentarios*, en la ejecución de la tarea de *Búsqueda Visual*.

#### 9.4.2. Resultados de la actividad cerebral para los grupos extremos durante la tarea de *Búsqueda Visual*.

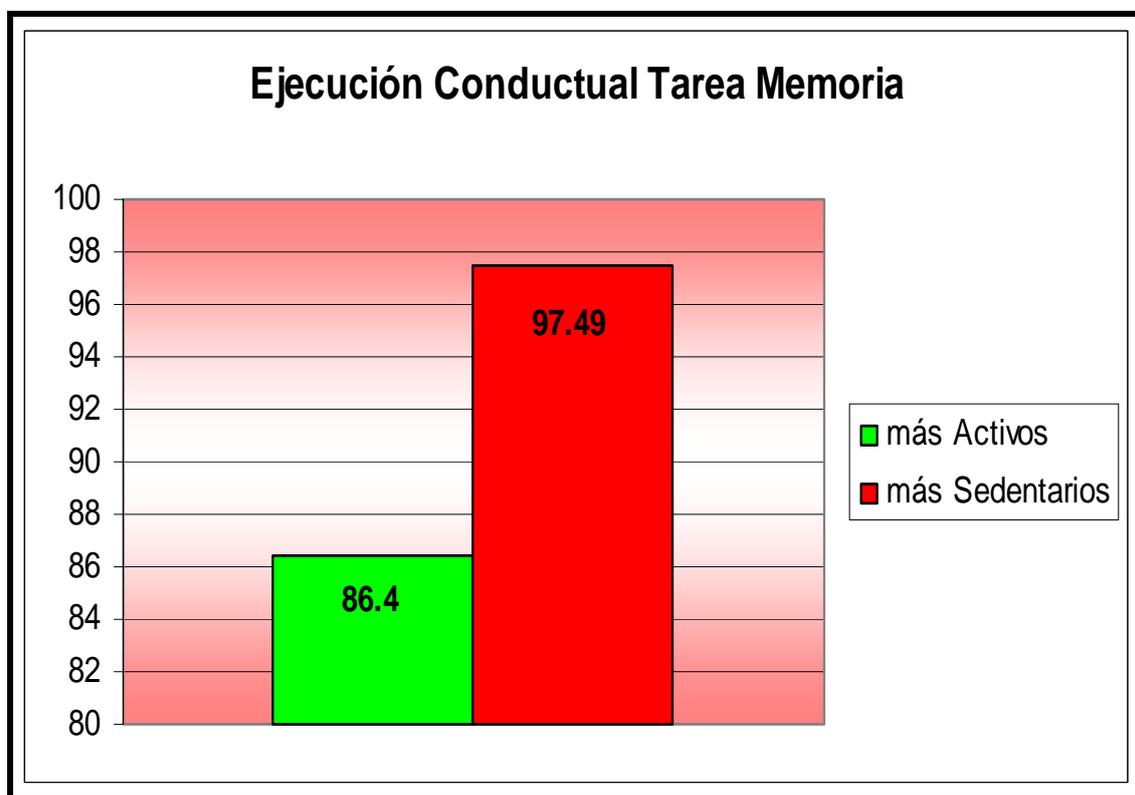
El análisis de los grupos extremos (*más Activos* vs. *más Sedentarios*,  $n=16$ ), muestra una activación diferencial entre grupos, congruente y más robusta (con un FDR de  $q=0.10$ ) que la observada en el estudio inicial ( $n=27$ ), tanto en el espacio como en el tiempo. Nuevamente, los participantes *más Sedentarios* mostraron mayor activación cerebral (representada por el color azul y amarillo; el resto del córtex queda en color rojo) que los *más Activos* a (816.2 ms.;  $t=-8.529$ ), en el giro pre-central izquierdo perteneciente al córtex frontal (ver *Figura 35*).



*Figura 35.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Búsqueda Visual*. El grupo *Sedentario* tuvo una mayor activación cerebral que el *Activo*.

### 9.4.3. Resultados conductuales durante la prueba de *Memoria* para los grupos extremos.

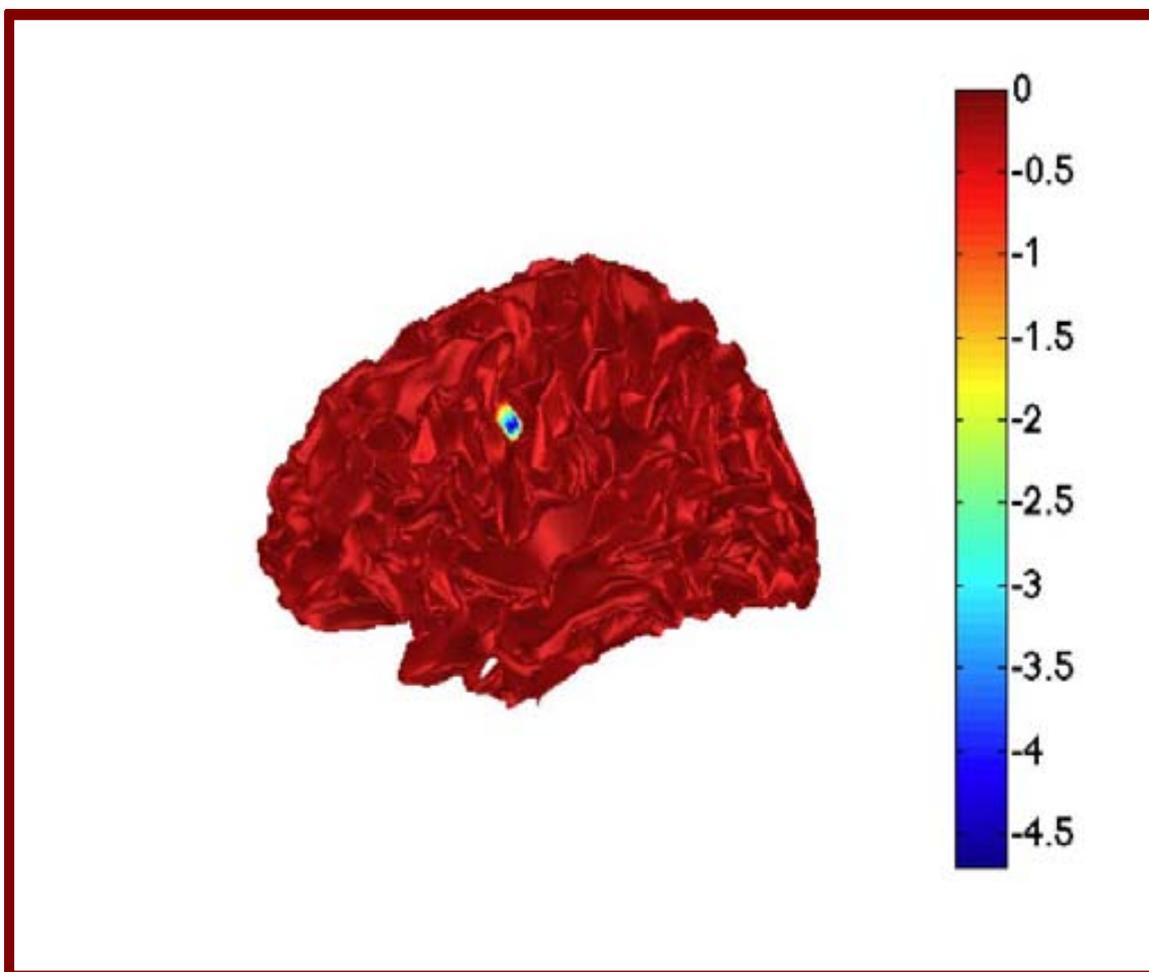
Para la ejecución de la tarea de memoria, tampoco hubo diferencias significativas entre los participantes de los grupos extremos. La ratio de respuestas correctas fue ligeramente superior para el grupo *más Sedentario*, con un 97,49% (D.E.= 2,55) de respuestas correctas, mientras que el grupo *más Activo* obtuvo un 86,4% (D.E.= 14,59) de respuestas correctas (ver *Figura 36*).



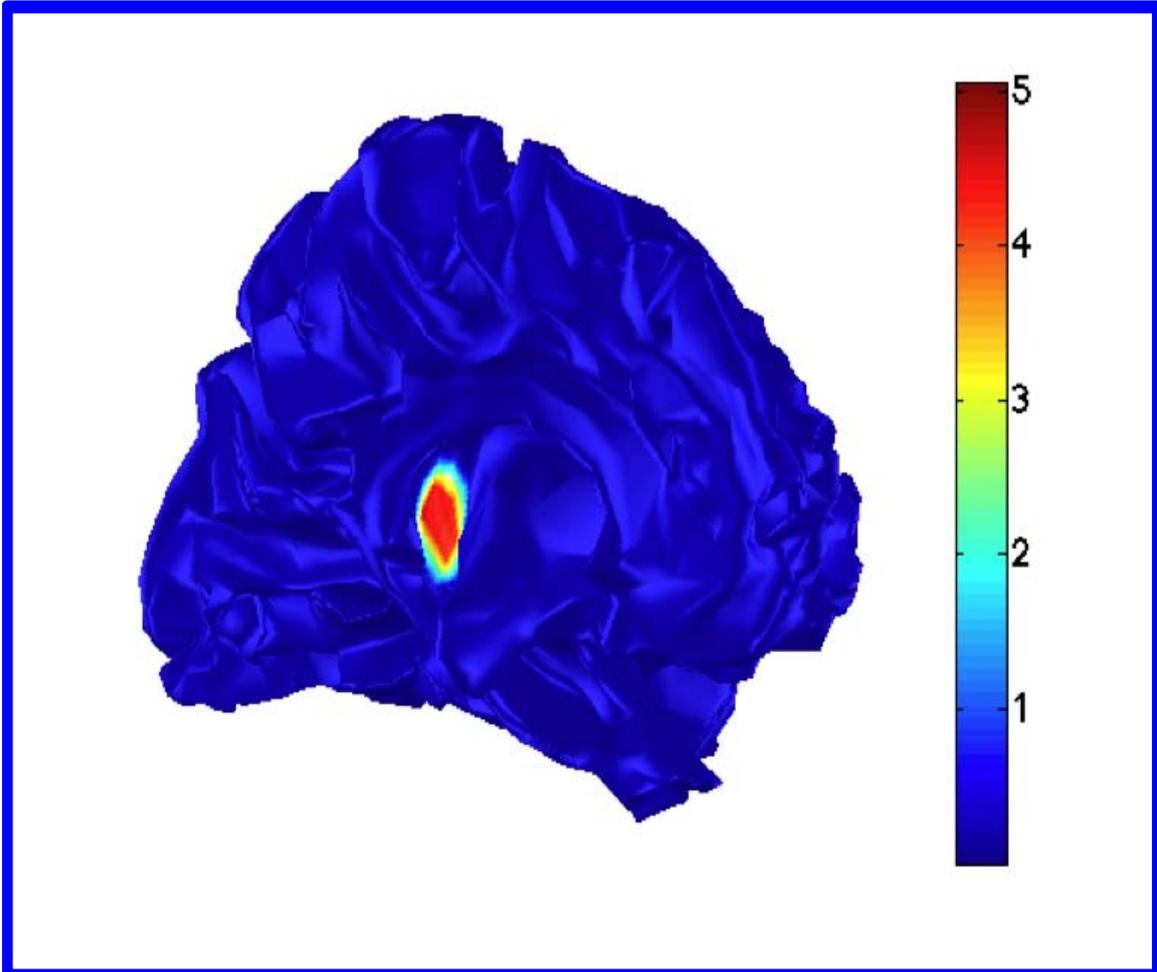
*Figura 36.* Porcentajes de respuestas correctas para los grupos *más Activos* y *más Sedentarios*, en la ejecución de la tarea de Memoria.

#### 9.4.4. Resultados de actividad cerebral durante la tarea de *Memoria* para los grupos extremos.

Respecto a la prueba de *Memoria*, primero se observó una mayor activación para los *más Sedentarios* en el giro pre-central izquierdo del córtex frontal (AB 6) a una latencia temprana (92.67 ms;  $t = -4.699$ ) (ver *Figura 37*). En cambio, en un segundo pico de actividad, el grupo *más Activo* presentó una mayor activación cerebral en la región del cíngulo posterior izquierdo, por el área visual temporal media del lóbulo temporo-occipital (AB 19), a latencias muy tardías (714 ms;  $t = 5.063$ ) (ver *Figuras 38*).



*Figura 37.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Memoria*, para los grupos extremos. El grupo *Sedentario* (color rojo del córtex) tuvo una mayor activación cerebral (colores azul y amarillo) a latencias tempranas (92.67 ms.)



*Figura 38.* Mapa estadístico de la actividad cerebral durante la tarea de *Memoria*, para los grupos extremos. El grupo *Activo* (color azul del córtex) tuvo una mayor activación cerebral (color rojo y amarillo) a latencias tardías (714 ms.)

## **9.5. Resultados de la VFC en función de la actividad física practicada.**

### **9.5.1. Resultados de la VFC comparando entre *Activos* y *Sedentarios*.**

Los datos correspondientes a los parámetros de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) se obtuvieron a partir del registro continuo de 5 minutos de duración sin la realización de ninguna tarea cognitiva, donde los participantes respiraban a un ritmo pautado de 12 respiraciones por minuto. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los *Activos* y los *Sedentarios* respecto a los parámetros de la VFC. No obstante, el grupo *Activo* mostró puntuaciones más altas que el grupo *Sedentario* en todos los parámetros analizados. En el *Anexo 6* (ver *Tablas 14 y 15*) se muestra la comparación de los dos grupos respecto a los datos de la VFC a partir del registro continuo de la actividad cardíaca durante la realización de ambas tareas cognitivas (*búsqueda visual y memoria*). Igualmente, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los *Activos* y los *Sedentarios*, y en general, los *Activos* muestran valores más altos que los *Sedentarios* (ver *Tabla 16*).

## Descriptivos

		N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
RRmean	Activos	15	938,6151	189,42590	833,7145	1043,5156
	Sedentarios	12	921,4803	161,84275	818,6503	1024,3102
	Total	27	930,9996	174,57989	861,9381	1000,0611
SDRR	Activos	15	65,7853	50,96950	37,5594	94,0113
	Sedentarios	12	39,6035	15,15792	29,9726	49,2344
	Total	27	54,1490	40,88811	37,9742	70,3238
RMSSD	Activos	15	72,0104	87,20280	23,7191	120,3017
	Sedentarios	12	32,5743	17,69397	21,3320	43,8165
	Total	27	54,4832	68,01371	27,5779	81,3886
pNN50	Activos	15	17,7695	19,00180	7,2466	28,2923
	Sedentarios	12	11,6676	15,46346	1,8426	21,4926
	Total	27	15,0575	17,46808	8,1474	21,9677
SD1	Activos	15	51,6438	61,49676	17,5880	85,6996
	Sedentarios	12	23,0341	12,51091	15,0850	30,9831
	Total	27	38,9284	48,08823	19,9053	57,9514
SD2	Activos	15	77,6745	43,30762	53,6915	101,6574
	Sedentarios	12	50,3792	18,65150	38,5286	62,2298
	Total	27	65,5432	36,71683	51,0185	80,0679
LF	Activos	15	617,8376	809,88451	169,3385	1066,3367
	Sedentarios	12	257,6805	207,58896	125,7848	389,5762
	Total	27	457,7678	636,14101	206,1188	709,4168
HF	Activos	15	4371,5041	12678,67329	-2649,7112	11392,72
	Sedentarios	12	484,4464	471,48389	184,8798	784,0130
	Total	27	2643,9229	9514,47474	-1119,8780	6407,7237
VLF	Activos	15	696,3931	517,98506	409,5425	983,2436
	Sedentarios	12	524,4593	280,98098	345,9325	702,9861
	Total	27	619,9781	430,64565	449,6203	790,3358
LF_HF	Activos	15	1,2572	1,49207	,4309	2,0835
	Sedentarios	12	,5942	,30823	,3984	,7901
	Total	27	,9626	1,16261	,5026	1,4225
LFnu	Activos	15	23,3715	14,64436	15,2618	31,4813
	Sedentarios	12	19,1138	6,03799	15,2775	22,9502
	Total	27	21,4792	11,64257	16,8736	26,0849
HFnu	Activos	15	40,2295	26,58699	25,5061	54,9529
	Sedentarios	12	35,9779	11,61260	28,5996	43,3562
	Total	27	38,3399	21,03115	30,0203	46,6596
VLFnu	Activos	15	36,3982	22,69411	23,8306	48,9658
	Sedentarios	12	44,9083	12,25390	37,1225	52,6940
	Total	27	40,1804	18,95832	32,6808	47,6801

Tabla 16. Valores de los parámetros de la VFC durante el registro corto con respiración pausada, para el total de la muestra (no se encontraron diferencias significativas).

### 9.5.2. Resultados de la VFC comparando los participantes de los grupos extremos.

Para ver la diferencia entre los dos grupos extremos de participantes (n=16) respecto a los parámetros de VFC, se siguieron los mismos análisis realizados para el total de la muestra (n=27). Se perdieron los datos de VFC de un participante perteneciente al grupo de *más Activos* debido a artefactos (“ruidos” en la señal ECG) producidos durante el registro, que dificultaron el análisis posterior de la VFC. Por lo tanto, este análisis se realizó con 15 participantes (8 *más Activos* y 7 *más Sedentarios*). Así, los datos de la *Tabla 17* corresponden al registro continuo de 5 minutos de duración sin la realización de ninguna tarea cognitiva, donde los participantes respiraban a un ritmo pautado de 12 respiraciones por minuto. Los participantes *más Activos* mostraron valores significativamente más altos en los parámetros RMSSD ( $F_{(1,14)} = 6.391, p = .025$ ) y LF ( $F_{(1,14)} = 5.685, p = .033$ ). En el mismo sentido, se encontró una tendencia a la significación para los parámetros HF y pNN50.

## Descriptivos

		N	Media	Desviación típica		Intervalo de confianza para la media al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
RRmean	más Activos	8	999,6139	210,59398	N.S.	823,5529	175,6749
	más Sedentarios	7	849,1536	76,47555		778,4255	919,8817
	Total	15	929,3991	175,26636		832,3398	1026,4583
SDRR	más Activos	8	64,8409	29,66272	N.S.	40,0422	89,6395
	más Sedentarios	7	39,3527	14,44692		25,9915	52,7139
	Total	15	52,9464	26,50710		38,2673	67,6255
RMSSD	más Activos	8	63,8266	33,98001	.025	35,4186	92,2346
	más Sedentarios	7	28,7349	14,54563		15,2824	42,1873
	Total	15	47,4505	31,56545		29,9701	64,9308
pNN50	más Activos	8	25,9171	20,39522	N.S.	8,8663	42,9680
	más Sedentarios	7	9,0247	11,62338		-1,7251	19,7745
	Total	15	18,0340	18,49265		7,7931	28,2749
LF	más Activos	8	500,1779	252,98019	.033	288,6811	711,6746
	más Sedentarios	7	225,8463	180,04709		59,3305	392,3621
	Total	15	372,1565	256,82917		229,9292	514,3837
HF	más Activos	8	439,5525	1280,01853	N.S.	369,4302	2509,6748
	más Sedentarios	7	379,7306	328,82446		75,6187	683,8425
	Total	15	944,9689	1079,39300		347,2210	542,7169
VLF	más Activos	8	810,2159	496,91016	N.S.	394,7886	225,6432
	más Sedentarios	7	538,0159	301,74561		258,9477	817,0840
	Total	15	683,1892	426,89524		446,7825	919,5959
LF/HF	más Activos	8	,6196	,40341	N.S.	,2824	,9569
	más Sedentarios	7	,6320	,32970		,3271	,9369
	Total	15	,6254	,35777		,4273	,8235
LFnu	más Activos	8	20,3653	7,81127	N.S.	13,8349	26,8956
	más Sedentarios	7	18,5794	6,69128		12,3910	24,7678
	Total	15	19,5319	7,10963		15,5947	23,4691
HFnu	más Activos	8	45,0488	23,20186	N.S.	25,6515	64,4460
	más Sedentarios	7	32,1110	11,20410		21,7489	42,4731
	Total	15	39,0111	19,17286		28,3936	49,6287
VLFnu	más Activos	8	34,5860	18,97023	N.S.	18,7265	50,4455
	más Sedentarios	7	49,3096	13,24623		37,0589	61,5603
	Total	15	41,4570	17,69016		31,6605	51,2535

Tabla 17. Valores de los parámetros de la VFC durante el registro de corta duración con la respiración pautada, para los grupos extremos (N.S.: No significativo).

### 9.5.3. Relación entre los parámetros de la VFC y los valores de MEG para los participantes de los grupos extremos.

En este apartado se analiza la relación de los parámetros del análisis de la VFC con los parámetros MEG, todos ellos registrados durante la ejecución de las dos pruebas cognitivas, mediante modelos de regresión simple. Recordemos que, para el total de la muestra, no se obtuvieron relaciones significativas en ninguna de las dos tareas cognitivas.

Para la submuestra de participantes *más Activos* y *más Sedentarios*, durante la prueba de búsqueda visual, no se obtuvieron relaciones significativas. En cambio, durante la prueba de memoria, se obtuvo una relación significativa entre los parámetros de VFC: SDRR, LF, HF, VLF y pNN50, y los valores de mayor actividad cerebral encontrados durante el primer pico de mayor activación cerebral; así como entre los parámetros SDRR, VLF y pNN50, y los valores de mayor actividad cerebral durante el segundo pico de mayor activación cerebral (ver *Tabla 18*).

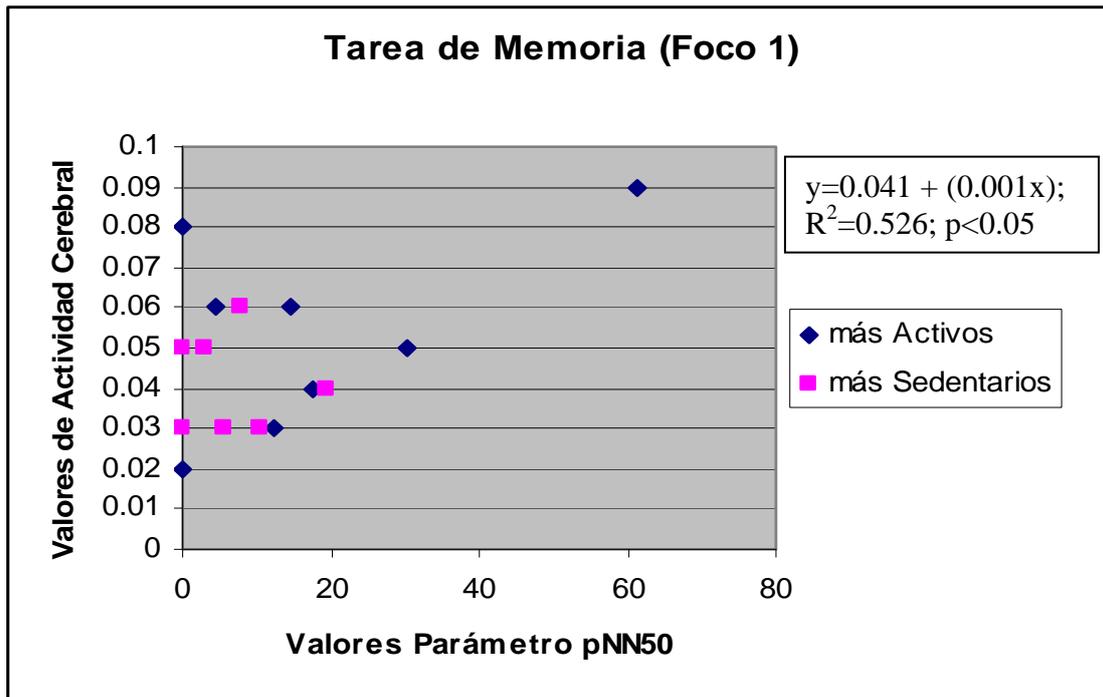
Las *Figuras 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45* y *46* muestran los gráficos de dispersión correspondientes a la relación entre los parámetros de VFC y los valores de actividad cerebral. Cuando las relaciones resultan significativas, en las *Figuras* se especifica la ecuación resultante del ajuste del modelo lineal de regresión simple, para explicar los valores de actividad cerebral en función de los parámetros de VFC, diferenciándose los participantes del grupo *más Activo* y del grupo *más Sedentario*.

Coefficiente de regresión (p)	Tarea memoria (foco 1)	Tarea memoria (foco 2)
RRmean	,261 (,329)	,419 ,106
SDRR	<b>,545</b> <b>(,029)</b>	<b>,557</b> <b>(,025)</b>
RMSSD	,476 ,063	,476 ,062
pNN50	<b>,526</b> <b>(,036)</b>	<b>,799</b> <b>(,000)</b>
LF	<b>,537</b> <b>(,032)</b>	,476 ,062
HF	<b>,504</b> <b>(,047)</b>	,432 ,094
VLF	<b>,597</b> <b>(,015)</b>	<b>,618</b> <b>(,011)</b>
LF_HF	,232 ,388	-,157 ,562
LFnu	,160 ,554	,210 ,435
HFnu	-,039 ,885	,234 ,382
VLFnu	-,047 ,864	-,270 ,311

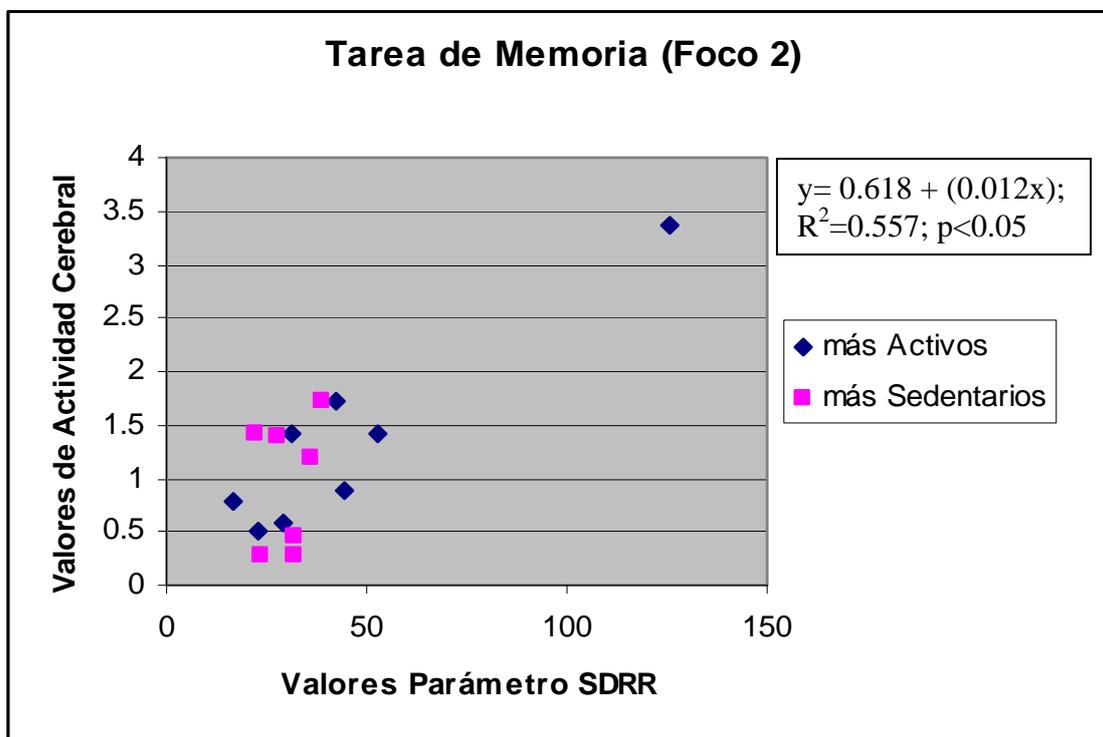
Tabla 18. Coeficientes de regresión simple estandarizados que representan la relación de los parámetros del análisis de la VFC con la actividad cerebral, durante la ejecución de la tarea de *Memoria*, para el primer pico de activación cerebral (foco 1) y el segundo pico de activación cerebral (foco 2). Entre paréntesis se indica la significación.



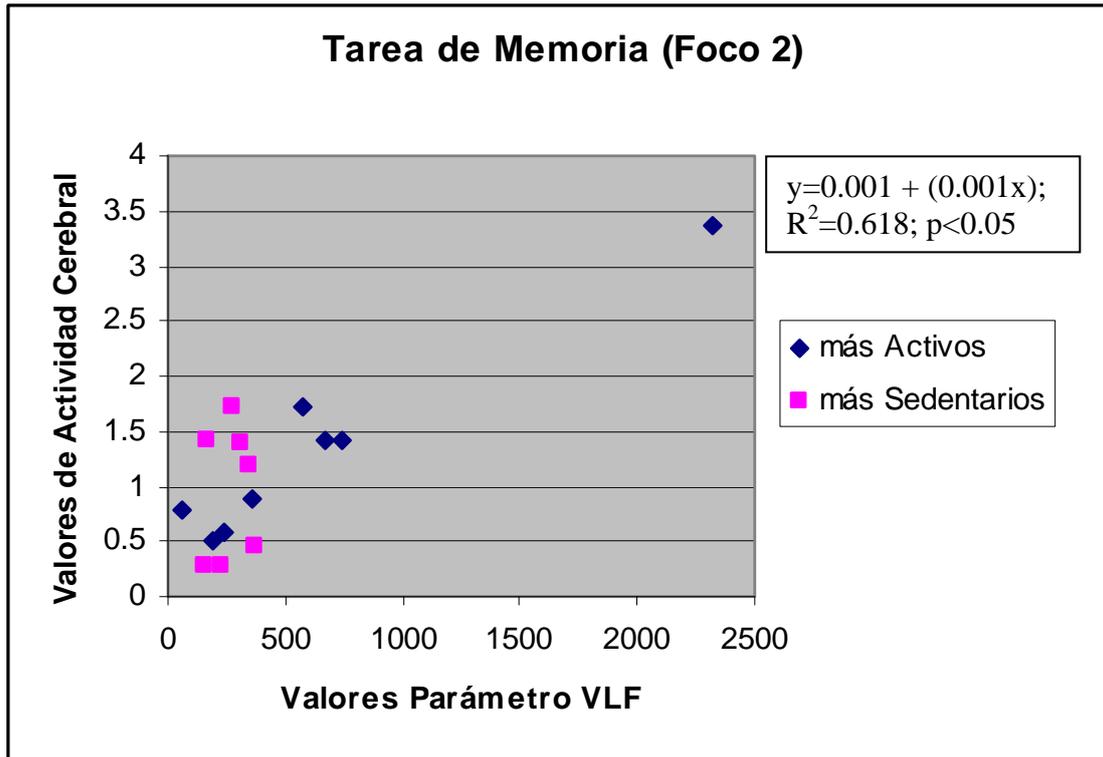




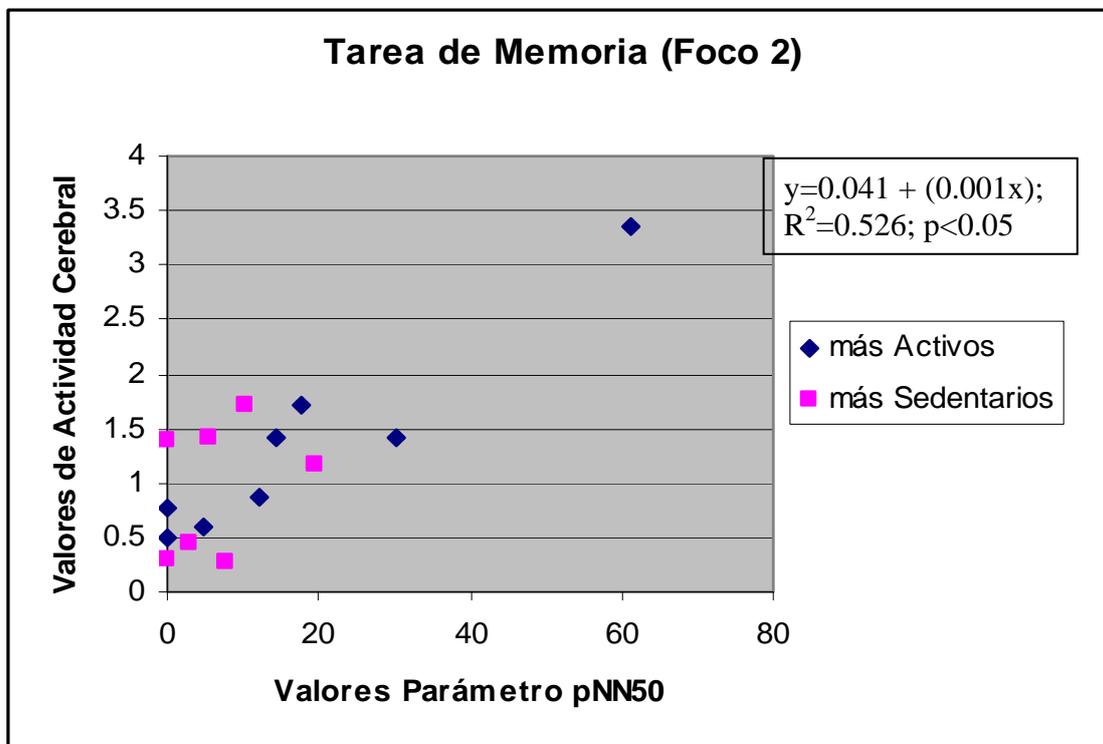
**Figura 43.** Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro pNN50 y la actividad cerebral en la tarea de *Memoria* (Foco 1).



**Figura 44.** Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro SDRR y la actividad cerebral en la tarea de *Memoria* (Foco 2).



**Figura 45.** Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro VLF y la actividad cerebral en la tarea de *Memoria* (Foco 2).



**Figura 46.** Gráfico de dispersión correspondiente a la relación significativa entre los valores del parámetro pNN50 y la actividad cerebral en la tarea de *Memoria* (Foco 2).

## CAPÍTULO 10

### 10. DISCUSIÓN.

En términos generales, el presente estudio tenía diferentes objetivos. En primer lugar, se trataba de estudiar las diferencias entre *Activos* y *Sedentarios* respecto a la calidad de vida, evaluada mediante un cuestionario de salud física y mental auto-percibida (objetivo desarrollado en el apartado 10.2). En segundo lugar, los resultados de esta investigación habrían de permitir conocer y mostrar las diferencias respecto a la ejecución en dos tipos de tareas cognitivas, entre dos grupos de personas mayores: aquellas que realizan actividad física de manera regular (denominadas *Activas*) y aquellas que no la realizan y mantienen un estilo de vida sedentario (denominadas *Sedentarias*). La discusión sobre este objetivo se desarrollará en el apartado 10.3. En tercer lugar, se trataba de investigar a través de una técnica de neuroimagen llamada magnetoencefalografía, los patrones de actividad cerebral mostrados por ambos grupos durante la realización de las tareas cognitivas asignadas. La discusión sobre este objetivo se desarrollará en el apartado 10.4. En cuarto lugar, se trataba de investigar la funcionalidad del Sistema Nervioso Autónomo mediante los parámetros de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) registrados durante un breve periodo de tiempo y con un marcado ritmo respiratorio. La discusión sobre este objetivo se desarrollará en el apartado 10.5. Finalmente, en el apartado 12 se discute sobre la aplicabilidad de los hallazgos obtenidos en esta investigación desde una perspectiva de mantenimiento y mejora del bienestar físico y mental de las personas mayores a través de la práctica regular de actividad física.

### 10.1. Niveles de Actividad Física

Los resultados relativos a la evaluación de los niveles de actividad física de los participantes del estudio mostraron diferencias significativas entre *Activos* y *Sedentarios*, tal y como esperábamos. Los participantes *Activos* tenían un consumo calórico a la semana superior a los participantes *Sedentarios*. La práctica de los distintos tipos de actividad física realizados por los participantes de ambos grupos (*Activos* y *Sedentarios*), ha contribuido a las diferencias entre las distintas maneras de evaluación que se han utilizado en la presente tesis doctoral. Los datos obtenidos tanto en la evaluación de la salud auto-percibida, en la medida de la actividad electromagnética y en la medida de la actividad cardíaca, han mostrado resultados más favorables para el grupo *Activo*. Al comparar a los participantes de los grupos extremos, si se vieron diferencias significativas entre los grupos, sugiriendo que la actividad física realizada por esos 8 participantes *más Activos* está más en consonancia con los niveles de actividad física que se recomiendan para las personas mayores (Elsawy y Higgins, 2010). Por lo tanto, los resultados contribuyen a la línea de estudios que pretenden aportar conocimientos sobre el tipo de actividad física que deben seguir los diferentes grupos de población, concretamente la gente mayor (Garcés de los Fayos, 2003; Palou, Ponseti y Borràs, 2003; USDHH, 2008). En este sentido, para saber qué actividad física es la más adecuada en gente mayor, hay que tener en cuenta que este grupo de población es muy heterogéneo. En el factor edad, hay claras diferencias entre las personas que tienen 65-70 años y las personas nonagenarias a pesar de que ambos grupos se consideran geriátricos (Gallo, 2003; en Palou y col., 2003). Asimismo, se debe tener en cuenta otros factores socio-demográficos como el nivel cultural, el ambiente en el que se vive, el género y el estado civil, ya que pueden facilitar o perjudicar el apoyo necesario a la hora de iniciarse en una práctica. A la hora de prescribir y/o iniciarse en una práctica de actividad física, conviene utilizar programas adecuados y personalizados confeccionados por los profesionales de la salud. Los programas adecuados a este grupo de población proporcionan valiosos instrumentos para conseguir un perfecto equilibrio físico, psíquico y social (Meléndez, 2000). Pasear 120 minutos o más cada día, disminuye las visitas a urgencias y las estancias hospitalarias en los ancianos económicamente débiles, por lo que ahorran costes médicos. Se ha visto que en los EEUU ciertas prácticas saludables, entre las que se encuentran el ejercicio en sus diferentes formas, disminuyen los gastos sanitarios, al mejorar el estado de salud de las

personas mayores, por lo que dichas prácticas deberían ser recomendadas a este grupo poblacional como objetivo de la política nacional de salud (Perkins y Clark, 2001; Stearns y col., 2001; en Marcos-Becerra y Galiano, 2003).

Siguiendo las recomendaciones del *American College of Sports Medicine* (ACSM), en gente mayor es básico e imprescindible trabajar con una actividad aeróbica en combinación con el trabajo de fuerza muscular. No hay que olvidar el trabajo del suelo pélvico (carente de musculatura a causa de la sobrecarga crónica a lo largo de los años) ya que cambia anatómicamente y aparece el riesgo de incontinencia (sobre todo en mujeres). En el *Anexo 7* se pueden ver dos tablas que resumen las recomendaciones a seguir para las personas mayores así como un ejemplo de qué tipo de actividades les puede aportar los beneficios necesarios (ver *Tablas 17 y 18*). Asimismo, resulta especialmente importante establecer un plan de actividad, es decir, una descripción de cómo, cuándo y dónde se va a realizar la actividad. Si los pacientes tienen características crónicas, el plan requerirá la integración de actividades para la prevención y el tratamiento. La actividad física debe ir incrementándose gradualmente y combinar la actividad de intensidad moderada con la vigorosa, pero siempre adaptada a la capacidad funcional de cada persona (UDHHS, 2008). Por lo tanto, la actividad física dirigida y controlada junto con unos buenos hábitos higiénicos y alimenticios, son los tres elementos que nos pueden proporcionar una buena calidad de vida.

## 10.2. Calidad de vida y actividad física.

Los datos obtenidos a través del cuestionario de salud física y mental auto percibidas *SF-12*, muestran resultados coincidentes con otros estudios (Bucheit, Simon, Charlux, Doutreleau, Piquard y Brandenberger, 2005, 2006) en el sentido de que los participantes *Activos* presentan puntuaciones más altas de salud y bienestar que los *Sedentarios*. Respecto a los dos componentes principales que evalúa el cuestionario (*componente físico y mental*), sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el *componente físico*. No obstante, en ambos componentes los *Activos* obtuvieron una puntuación promedio ligeramente superior que los *Sedentarios* (con una diferencia de 7.72 puntos para el *componente físico* y de 2.94 para el *componente mental*). Los resultados sugieren que la práctica de ejercicio físico programado y regular afecta positivamente al bienestar físico y psicológico de los practicantes. Asimismo, van en la línea que sugieren otros profesionales de la salud de

---

promocionar la acumulación sistemática y regular de actividades físicas cotidianas que impliquen esfuerzo, con una intensidad y duración adecuadas, como alternativa o complemento a la práctica físico-deportiva (ACSM, 2003).

En referencia al *componente físico*, los participantes *Activos* manifiestan tener una buena condición física que les permite afrontar con más capacidad las actividades cotidianas que implican esfuerzo. Estos resultados van en consonancia con otros estudios que subrayan la importancia del ejercicio físico para mejorar la capacidad aeróbica y disponer de mejor condición física y salud (Dannecker, Hausenblas, Connaughton y col., 2003). En cuanto al *componente mental* para la salud, aunque las diferencias entre grupos no han sido significativas, los *Activos* han puntuado ligeramente más alto que los *Sedentarios* y esto les permite afrontar las tareas cotidianas con un mayor control sobre los estados depresivos y de ansiedad. Estos resultados van en la misma línea de los estudios que destacan la función preventiva y rehabilitadora del ejercicio físico regular a partir de sus efectos antidepresivos y ansiolíticos (Guszkowska, 2004; así como en la mejora de la salud mental (Blaber, 2005; Adams, Moore y Dye, 2007).

En cuanto al género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres respecto a las puntuaciones del cuestionario SF-12. El hecho de que la muestra del estudio no estuviera equilibrada respecto al número de hombres y mujeres (recordemos que eran 6 hombres y 21 mujeres) ha podido influir a la hora de no obtener diferencias significativas respecto al género. Estos datos sugieren que los participantes del estudio, tanto hombres como mujeres, presentan buenas puntuaciones de salud física y mental acorde con lo que se espera para su edad. Hay que destacar que en los baremos correspondientes a las normas de la población de referencia proporcionados por el *IMIM*, también coincide que las puntuaciones del cuestionario *SF-12* siempre son superiores para los hombres que para las mujeres. Teniendo en cuenta que las mujeres son más sedentarias que los hombres en todos los grupos de edad, las mujeres podrían mejorar su salud, disfrutando de un mejor bienestar físico y psicológico incrementando sus niveles de práctica físico-deportiva y manteniéndolos regularmente.

En conjunto, los resultados muestran que los participantes *Activos* disponen de buena salud física y mental, y no se ven limitados a dejar de hacer actividades diarias por problemas físicos o emocionales. Su salud física les permite realizar esfuerzos

moderados y vigorosos, a la vez que realizan las actividades cotidianas con mejor bienestar psicológico que los *Sedentarios*.

### **10.3. Rendimiento cognitivo-conductual de Activos y Sedentarios.**

Respecto a la ejecución cognitivo-conductual realizada por los dos grupos, *Activos* y *Sedentarios*, los resultados obtenidos muestran que no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las tareas cognitivas (búsqueda visual y memoria). El nivel alto de respuestas correctas (superior al 90%) indica que los participantes fueron capaces de seguir las instrucciones, retenerlas en la mente y poner atención a las tareas. En contra de lo que se esperaba obtener (mayor número de respuestas correctas por parte de los *Activos*), se aprecia que ambos grupos tuvieron bastante éxito a la hora de responder correctamente a los estímulos presentados, incluso el grupo de *Sedentarios* obtuvo un porcentaje ligeramente superior de aciertos en la prueba de memoria. En los apartados que siguen a continuación se exponen con más detalles estas cuestiones.

#### **10.3.1. Tarea de *Búsqueda Visual*.**

Respecto a la tarea de búsqueda visual, tanto los participantes del grupo *Activo* como los del grupo *Sedentario* obtuvieron un porcentaje de respuestas por encima del 90%. Por lo tanto, se puede decir que casi alcanzan el 100% de eficacia en la ejecución de esta tarea cognitiva.

Los psico-fisiólogos defienden el argumento de que uno de los factores que más determina la eficacia de la búsqueda visual es el grado de similitud entre los estímulos que conforman la tarea, es decir, tanto entre el estímulo objetivo con el estímulo distractor, como entre los estímulos distractores entre sí (Wolber y Wascher, 2003). En este sentido, una tarea de búsqueda visual resulta especialmente fácil o eficiente cuando el estímulo objetivo difiere de su contexto por una característica visual básica (color, orientación, movimiento, tamaño, curvatura, forma, brillo, profundidad y propiedades tridimensionales) (Wolfe, 1998; Wolfe y Horowitz, 2004). En el presente estudio sucedía esto, es decir, el estímulo objetivo difería del contexto por la característica visual de la orientación, lo que facilitaba su rápido reconocimiento. Asimismo, también sucedía que, aunque el estímulo objetivo compartía una serie de características con los estímulos distractores (en cuanto al color, tamaño, profundidad y forma), los estímulos

distractores presentaban las mismas características visuales entre sí, dando origen a lo que se conoce como *homogeneidad de contexto*. Este hecho también facilita la tarea ya que, gracias a la capacidad de agrupamiento (*perceptual grouping*), cuando los estímulos distractores son homogéneos, se agrupan formando un conjunto y pueden ser rechazados rápidamente como no objetivos, facilitando la segregación del estímulo objetivo de su contexto. En cambio, cuanto más heterogéneos sean los distractores entre sí, más subgrupos forman entre ellos y es más difícil detectar el estímulo objetivo. Estos postulados se rigen por los principios que defiende la Teoría de Integración de Características (*Feature Integration Theory*, FIT; Treisman y Gelade, 1980), una de las teorías más influyentes y que sirvió de base a otras teorías posteriores sobre la eficacia de la búsqueda visual.

En estudios previos se ha comprobado que los estímulos irrelevantes que actúan como distractores, producen una captura de la atención de forma más marcada cuando comparten alguna de las características distintivas del estímulo objetivo (Arnott y col., 2001). Anteriormente se ha comentado que esto sucedía con nuestros estímulos. Sin embargo, debido a que la característica visual de orientación siempre acompañaba al estímulo objetivo, es probable que los participantes hayan ignorado de forma efectiva los estímulos irrelevantes mediante la adopción de un estado atencional específico que los prepare para buscar en la dimensión adecuada (en este caso la orientación). Este punto de vista es consistente con la propuesta que defiende que la captura atencional por una característica visual simple no es un proceso puramente automático, sino que puede ser modulado o incluso suprimido por el estado atencional de los sujetos (Arnott y col., 2001; Connor, Egeth y Yantis, 2004; Peterson y Kramer, 2001).

En definitiva, las similitudes entre las características del estímulo objetivo y los estímulos distractores favorecen la aparición del fenómeno de búsqueda visual llamado *top-down* (dirigido desde niveles superiores del Sistema Nervioso Central), el cual requiere un esfuerzo por parte del sujeto y presenta un curso temporal lento y sostenido. La acción de este fenómeno hace que la atención se desplace de manera voluntaria hacia estímulos por los cuales estamos interesados o ante los que hemos sido instruidos para responder. Por lo tanto, es posible que factores *top-down* hayan contribuido a que tanto los participantes *Activos* como los *Sedentarios* ignorasen el efecto distractor de los estímulos irrelevantes del contexto. En esta línea, estudios conductuales previos han demostrado que tanto sujetos jóvenes como ancianos son capaces de beneficiarse de una guía atencional *top-down* para reducir el efecto distractor de estímulos irrelevantes

(Colcombe y col., 2003; Madden y col., 2004; Whiting, Madden, Pierce y Allen, 2005). De hecho, en el contexto de la búsqueda de características simples, Whiting y colaboradores observaron que en condiciones en las que el atributo visual que define al estímulo objetivo se mantiene constante a lo largo de todos los ensayos (aspecto que ocurría en este estudio), se produce una facilitación o guía top-down de la atención que da lugar a una reducción significativa del tiempo de reacción con respecto a la condición en la que la característica que define al estímulo objetivo es variable.

En este estudio no se midió el tiempo de reacción de las respuestas, pero la eficacia en la ejecución cercana al 100% de aciertos, hace suponer que los participantes de ambos grupos utilizaron eficazmente una red de trabajo atencional que les permitió discriminar los estímulos irrelevantes fácilmente.

### **10.3.2. Tarea de Memoria.**

Respecto a la tarea de memoria, los resultados cognitivo-conductuales también mostraron una ejecución óptima por parte de ambos grupos, especialmente del grupo *Sedentario* (con un nivel de respuestas correctas por encima del 95%). Probablemente, el tipo de tarea utilizado, es decir, el tipo de proceso cognitivo relacionado con la memoria que se requería, pudo influir en que el grado de dificultad para su realización fuese más bajo.

En la tarea se presentaban cinco letras sueltas que hacían la función de estímulo objetivo. Los participantes debían memorizarlas y posteriormente reconocerlas entre un listado de más letras sueltas que servían como distractores. De acuerdo con otros autores (Petrini y col., 2009), el hecho de que la tarea de memoria fuera evaluada a través de un proceso de reconocimiento del estímulo objetivo y no un recuerdo espontáneo, pudo facilitar el alto número de respuestas correctas en ambos grupos.

Esto se debería tener en cuenta para futuras investigaciones, puesto que las diferencias causadas por la edad en pruebas de memoria, son más pronunciadas en tareas de recuerdo que en tareas de reconocimiento (Nyberg, Maitland y col., 2003), debido a que las demandas requeridas en los procesos de recuperación auto-iniciados son mayores en el proceso de recuerdo que en el proceso de reconocimiento. Por lo tanto, una réplica del presente estudio debería realizarse utilizando otro tipo de tarea de memoria, que requiera el procesamiento de información más compleja y más enfocada al recuerdo de dicha información almacenada. De esta manera, se podría investigar qué

tipo de redes neuronales utilizarían los participantes y si necesitarían activar redes adicionales que les sirvieran como recurso para obtener una buena ejecución.

#### **10.4. Actividad cerebral durante la ejecución de las tareas cognitivas.**

Aunque los participantes consiguieron un patrón similar de resultados conductuales, se observaron diferencias significativas respecto a la actividad cerebral. Ambos grupos tuvieron actividad neuronal en regiones cerebrales que ya esperábamos, pero los picos de actividad neuronal variaron en intensidad en función de si se trataba del grupo *Activo* o *Sedentario*, o bien del grupo *más Activo* o *más Sedentario*. En los apartados que siguen a continuación se exponen con más detalles estas cuestiones.

##### **10.4.1. Actividad cerebral durante la tarea de *Búsqueda Visual*.**

Durante la prueba de búsqueda visual, se encontraron diferencias en el patrón de actividad espacio-temporal dependiendo del nivel de actividad física. Concretamente, los resultados MEG mostraron que ambos grupos activaron áreas cerebrales relacionadas con las tareas de búsqueda visual (lóbulo frontal y temporal), pero el grupo *Sedentario* las activó en mayor medida que el grupo *Activo*.

Durante este tipo de prueba cognitiva, las áreas pre-frontales (en nuestro estudio corresponden al área 6 de Brodmann, corteza motora suplementaria y circunvolución precentral), han sido relacionadas con el mantenimiento de las representaciones individuales de los estímulos en la memoria operativa, para su posterior toma de decisiones y preparación de la respuesta (Madden y col., 2002). Asimismo, se ha encontrado que la activación del córtex pre-frontal (PFC) ejerce influencia sobre los procesos de control top-down en funciones visuales a nivel cortical (Giesbrecht y col., 2003; Nobre y col., 2003). En este sentido, una mayor activación en estas áreas frontales observada en gente mayor sugiere el inicio, en un mayor grado, de los mecanismos de control cognitivo necesario para la ejecución de la tarea. En nuestro estudio, el grupo *Sedentario* (activó en mayor medida esta región cerebral, lo cual sugiere que necesitó un mayor grado de activación neuronal que el grupo *Activo* para iniciar el proceso top-down necesario para captar, procesar y dar la respuesta cognitiva-conductual ante los estímulos. Los participantes más sedentarios de toda la muestra, los pertenecientes al grupo *extremo Sedentario*), también obtuvieron el mismo patrón de activación cerebral.

Los participantes de ambos grupos obtuvieron una ejecución bastante exitosa en cuanto a las respuestas correctas. Esto indica que se mostraron capaces de ignorar los estímulos irrelevantes, por lo que el mecanismo top-down de inhibición de dichos estímulos se mantuvo inalterado a pesar de la edad. Estos resultados sugieren que la capacidad de los participantes mayores para suprimir una respuesta atencional automática hacia el estímulo distractor, es similar a la que presentaría una persona joven. En esta línea, estudios previos han informado de una ejecución no afectada por la distracción en sujetos ancianos (Hommel y col., 2004; Whiting y col., 2005). En este sentido, nuestros resultados contradicen los supuestos básicos de las teorías del déficit de control inhibitorio en este contexto, que atribuyen el declive asociado a la edad en la ejecución de tareas de búsqueda visual, a una dificultad para inhibir de forma efectiva el procesamiento de la información distractora e irrelevante (Hasher y Zacks, 1988).

El hecho de que los participantes hayan mostrado activación unilateral en esta tarea cognitiva, acerca los resultados a los postulados de los modelos de *aislamiento hemisférico* e *inhibición hemisférica* (explicados en el apartado 3.3.2. de la *Parte Teórica*). En este sentido, haber reclutado zonas cerebrales propias de un solo hemisferio tanto por parte de los *Activos* como de los *Sedentarios*, ha contribuido a evitar posibles interferencias por la actividad del hemisferio no activo, facilitando así la rápida transmisión de información y una ejecución cognitiva óptima.

#### **10.4.2. Actividad cerebral durante la tarea de Memoria.**

Durante la prueba de memoria, también se observaron diferencias entre los grupos de actividad física en regiones previamente asociadas con los procesos de reconocimiento, tales como la región orbito-frontal (Maestú y col., 2008) y la región parietal (Simons y col., 2008). Los resultados de este estudio muestran dos picos de activación según el momento temporal de la tarea. A latencias tempranas se observó un pico de activación superior para el grupo *Activo* en regiones del córtex pre-frontal dorsolateral (DLPFC). Coincide con el estudio de Rypma y D'Esposito (2000), que también realizaron una tarea consistente en retener en la memoria letras sueltas y posteriormente indicar si se les habían presentado o no previamente. En este estudio, una mayor activación de esta área, el DLPFC, correlacionaba positivamente con un menor tiempo de reacción a la hora de contestar por parte de los sujetos jóvenes. En

cambio, una mayor activación de esta área por parte de los sujetos mayores indicaba realizar bien la tarea pero incrementando el tiempo de respuesta. Los autores concluyeron que con la edad, se reduce la actividad neuronal en el DLPFC. Por lo tanto, las personas mayores requieren mayores niveles de activación neuronal en esta área para conseguir discriminar correctamente los estímulos y conseguir una ejecución exitosa. Esto pasó en nuestro estudio, pero con el *grupo extremo de Sedentarios*. Es decir, los participantes más sedentarios de toda la muestra, activaron en mayor medida que los del *grupo extremo de Activos*, regiones del DLPFC necesarias para llevar a cabo los procesos cognitivos requeridos por la tarea. En cambio, el análisis de todos los participantes de la muestra (n=27, donde están incluidos los grupos extremos), mostró que en un primer orden temporal fueron los *Activos* los que mostraron mayor actividad cerebral en esta área, suficiente para realizar con éxito la tarea. Por su parte, los *Sedentarios*, para conseguir una buena ejecución en la tarea también activaron esta área, aunque en menor grado que los *Activos*. Pero a medida que avanzaba la prueba, o sea, en un segundo orden temporal, los *Sedentarios* también necesitaron activar en mayor medida que los *Activos* áreas del lóbulo occipito-temporal relacionadas con la percepción de formas y letras así como aspectos de memoria. Las áreas occipito-temporales son asociadas con el procesamiento de la escena visual, y son incluidas en la identificación de estímulos durante el proceso de captación del estímulo, siendo además moduladas por los procesos de top-down (Madden y col., 2002). La activación en mayor medida de estas áreas (específicamente la región occipital) podría haber facilitado que los *Sedentarios* mantuvieran durante más tiempo la concentración para discriminar correctamente el estímulo objetivo y retenerlo en la memoria, consiguiendo un porcentaje de respuestas correctas óptimo. Por el contrario, la mayor activación de estas áreas occipito-temporales por parte del *grupo más Activo* en comparación con el *grupo más Sedentario*, podría indicar la necesidad de utilizar esta red cognitiva de trabajo para mantener la concentración en los estímulos y facilitar el recuerdo, sobre todo porque en un primer orden temporal habían mostrado menor activación de las áreas frontales.

Estos patrones de activación son similares a los encontrados en otros trabajos. En esta misma línea, se ha sugerido que las personas mayores tienen dificultades para utilizar redes de trabajo a nivel frontal cuando se trata de codificar un estímulo de manera espontánea (Logan y col., 2002). Por eso, en las primeras fases de una tarea de memoria donde se debe almacenar una información, las personas jóvenes activaran en

mayor medida que las mayores áreas frontales, lo mismo que hicieron los participantes *Activos* de nuestro estudio. Los participantes *más Activos* no mostraron esto, sino lo contrario. Pero compensaron esa menor activación utilizando otras áreas occipito-temporales que ayudaron a la correcta ejecución de la tarea.

Otra explicación para los patrones de activación encontrados en nuestro estudio la tenemos en el uso de reglas mnemónicas. Aunque a los participantes no se les sugirió que pudieran aplicar alguna regla mnemónica, al acabar la prueba la mayoría de los participantes manifestó haber hecho asociaciones con las letras presentadas, hecho que, según ellos, les facilitó el posterior reconocimiento y recuerdo. El uso de reglas mnemónicas puede ser útil tanto para jóvenes como para mayores, aunque éstos últimos no llegan a tener el mismo nivel de ejecución que los primeros (Nyberg, Sandblom y col., 2003). No obstante, parece que los patrones de activación cambian en función de si se utiliza un recurso mnemónico. En este sentido, se produce una mayor activación en regiones occipito-parietales posteriores. Se sugiere que, la activación en regiones posteriores se relaciona con los procesos de reclutamiento de imágenes en el espacio. La ausencia de actividad en estas regiones posteriores en personas que no han utilizado un recurso mnemónico sugiere un fallo a la hora de reclutar estos procesos (por ejemplo, debido a un déficit de producción de estos recursos) (Maguire, Valentine, Wilding y Kapur, 2003). En el presente estudio, los *Sedentarios* activaron en mayor medida áreas posteriores occipitales, lo cual sugiere que necesitaron activar esta red de trabajo para igualar e incluso mejorar la ejecución de los *Activos*.

Tal y como pasó en la tarea de búsqueda visual, en esta tarea de memoria también se produjo una activación unilateral que contribuyó al éxito en la ejecución de la tarea. Por lo tanto, los participantes mostraron patrones similares a los obtenidos con los modelos de *aislamiento hemisférico* e *inhibición hemisférica*. Asimismo, a la hora de comparar los grupos extremos (los *más Activos* con los *más Sedentarios*), se apreció un patrón de activación similar al modelo *PASA* (explicado en el apartado 3.3.2.), es decir, ambos grupos activaron regiones occipito-temporales y frontales. Según este modelo, la gente mayor reduce la actividad occipito-temporal y para compensar los déficits producidos por la edad en esta región cerebral, a la vez activan en mayor medida que los jóvenes, regiones frontales. En nuestro estudio, este patrón de activación se cumplió en el grupo de los *más Sedentarios*, es decir, necesitaron activar en mayor medida que los *más Activos* áreas frontales. Por su parte, los *más Activos* mostraron más actividad en

regiones occipito-temporales y no necesitaron tanta activación frontal, obteniendo un patrón de activación similar al que obtendría una persona más joven.

#### **10.4.3. Consideraciones finales respecto a la actividad cerebral.**

En nuestro estudio, la actividad cerebral se ha observado unilateralmente, es decir, en uno de los hemisferios. Al no mostrarse bilateralidad, indicaría que los participantes de la muestra no han mostrado estar afectados por el declive cognitivo causado por la edad. Siguiendo los tres modelos explicativos del rendimiento cognitivo mencionados en el apartado 3.3.1. de la *Parte Teórica*, nuestros participantes han seguido los principios del *aislamiento hemisférico* y de la *inhibición hemisférica*, es decir, las funciones de cada hemisferio han sido aisladas en cada hemisferio correspondiente evitando así posibles interferencias provocadas por la acción de diferentes regiones cerebrales de ambos hemisferios. Esto ha llevado a que los participantes consiguieran un nivel de ejecución cognitivo exitoso. Si hubiéramos encontrado activación bilateral, reflejaría un fallo a la hora de reclutar unilateralmente la red cerebral de trabajo más eficiente y se produciría una competición hemisférica que daría lugar a una mayor dificultad para inhibir la actividad irrelevante e ineficiente del hemisferio menos apropiado para rendir en una tarea.

Ya se ha comentado que la ejecución respecto al número de respuestas correctas fue elevado para ambos grupos, *Activos* y *Sedentarios*, y también se ha comentado que una de los factores clave para este rendimiento probablemente haya sido por las características de la tarea. Cuando las tareas son simples, resulta más eficaz que la transmisión de información se realice en un solo hemisferio, tal y como ha pasado en nuestro estudio. En cambio, si la tarea hubiera requerido una alta demanda cognitiva, resultaría más eficaz una activación bilateral, ya que aportaría más ventajas para el rendimiento cognitivo.

Los resultados obtenidos en este estudio respecto a la activación cerebral de *Activos* y *Sedentarios* no permiten afirmar una relación causa-efecto de la práctica regular de ejercicio físico para un mejor rendimiento cognitivo (puesto que ambos grupos obtuvieron un buen rendimiento cognitivo). Sin embargo, sugieren que el rendimiento cognitivo se puede beneficiar de la práctica de ejercicio físico ya que acerca a la gente mayor a obtener patrones de activación similares a los que obtendrían personas más jóvenes. Los picos de activación mostrados por los participantes *más*

*Activos*, podrían ser apoyados por previos hallazgos fisiológicos. Los efectos fisiológicos de la actividad física han sido relacionados con la neurogénesis (Van Praag, 2008), la plasticidad sináptica (Ge y col., 2007), el aumento de las espinas dendríticas (Redila y col., 2006), mejora de la vascularización cerebral (Fabel y col., 2003), cambios en la función de los neurotransmisores (Radley y col., 2002) y la facilitación de los neurotróficos derivados en el cerebro (Cotman y col., 2007). Todos estos parámetros han podido influir en el aumento de la actividad magnética encontrada en este estudio. Una mejor plasticidad sináptica o una mayor densidad de las espinas dendríticas podrían beneficiar la consecución del potencial post-sináptico induciendo una corriente eléctrica sobre las dendritas que generan los campos magnéticos registrados con MEG. Adicionalmente, la supervivencia de neuronas transmisoras de dopamina se ha asociado con los factores neurotróficos derivados en el cerebro (Hyman y col., 1991). Como ya se indicó en la Parte Teórica, la práctica regular de ejercicio físico contribuye al mantenimiento y la mejora de estos efectos fisiológicos que van declinando a medida que envejecemos. Específicamente, los efectos beneficiosos de la actividad física pueden estar mediados por factores neurotróficos derivados en el cerebro, los cuales pueden estimular la división celular de células de proliferación temprana, y es importante para la cognición vista por el nivel de transmisión y plasticidad sináptica (Lu, 2003). Los neurotransmisores de dopamina han sido relacionados con la función del lóbulo frontal y los procesos relacionados con memoria y atención (Costa y col., 2009). El hecho de que nuestros participantes mostraran picos de activación en el lóbulo frontal en ambas tareas, podría estar relacionado con los efectos del ejercicio sobre factores neurotróficos. Para ambas tareas, la actividad en el lóbulo frontal está presente. Esto parece indicar que los efectos del ejercicio sobre funciones frontales ayudan a la mejora de los mecanismos de control cognitivo necesarios para la ejecución en tareas de atención y memoria. Hay que tener presente que las funciones ejecutivas son una de las principales habilidades cognitivas que sufren un declive con la edad (Davis y col., 2009).

Estudios previos han demostrado que el ejercicio mejora las funciones ejecutivas en gente mayor (Cotman y col., 2002; Kramer y col., 2005). Estos resultados van en la línea con nuestros hallazgos, en el sentido que la mayor activación del lóbulo frontal por parte del grupo *Activo* reflejaría una mejor eficiencia de los mecanismos de control cognitivo. Una hipótesis complementaria podría ser que la diferencia en el perfil de activación reflejaría un uso diferente de estrategias cognitivas. La mejora de la función frontal y la función ejecutiva permite el desarrollo de estrategias cognitivas para la

ejecución en tareas de atención y memoria. En los estudios que se han ido mencionando se ha comprobado los beneficios del ejercicio sobre funciones cognitivas particulares (tales como las funciones ejecutivas). Nuestro estudio sugiere que el ejercicio produce un efecto general sobre la actividad cerebral en, al menos, dos tareas cognitivas diferentes, sugiriendo que la mejora no es específica para cada tarea.

A pesar del declive cognitivo que ocurre a medida que cumplimos años, parece claro que el cerebro envejecido tiene una capacidad tremenda para explotar recursos cognitivos alternativos a los que demanda una tarea (Reuter-Lorenz, 2002). Por lo tanto, los resultados del presente trabajo se suman a la ya extensa línea de investigación que sugiere y propone la actividad física como un factor determinante para la prevención y mejora de los efectos limitantes que genera el proceso de envejecer. Una de las ventajas que proporciona el ámbito de la actividad física es el amplio abanico de posibilidades que existe, adecuándose perfectamente al tipo de personas (con sus necesidades, preferencias, limitaciones físicas y mentales) que se beneficiarán con su práctica.

Por lo tanto, las líneas futuras a seguir deberían ir focalizadas al estudio de intervenciones óptimas mediante técnicas de entrenamiento que fueran eficaces para la gente mayor, con fin de poder aplicar los efectos positivos que genera el entrenamiento en las funciones cognitivas básicas, a las demandas reales con las que se enfrentan las personas mayores en su vida cotidiana.

### **10.5. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Actividad Cerebral.**

En general, los resultados de nuestro estudio parecen indicar efectos positivos de la actividad física sobre la regulación de la función autonómica, ya que los participantes *Activos* han mostrado valores más altos en los parámetros del análisis de la VFC que indican mayor variabilidad. Como se ha comentado en el apartado de Resultados, los parámetros de la VFC se obtuvieron a partir del registro continuo de la actividad cardíaca en dos momentos temporales, un periodo de corta duración de 5 minutos (con los participantes estirados siguiendo las instrucciones que les pautaban la respiración) y durante el tiempo que duraba la ejecución de cada tarea cognitiva.

### 10.5.1. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (registro de corta duración).

El registro continuo de corta duración se ha realizado en un período de 5 minutos de reposo, sin tareas cognitivas programadas, para analizar los efectos de la actividad física practicada regularmente. Se espera que los participantes más activos presenten mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca y una mayor activación vagal, como resultado de la adaptación cardíaca a la práctica continuada de ejercicio físico aeróbico (Poher, Braun y Freedson, 2004). Se ha pautado la respiración a 12 ciclos por minuto para controlar los efectos de la arritmia sinusal respiratoria que, de esta manera, incidirá en todos los participantes en la banda de altas frecuencias -HF- (Scott y col., 2004).

Para el total de la muestra de nuestro estudio, los resultados no mostraron diferencias significativas entre *Activos* y *Sedentarios* respecto al análisis de la VFC en este período, en contra de lo que esperábamos, aunque los participantes *Activos* obtuvieron puntuaciones más altas que los *Sedentarios* en todos los parámetros que indicaban una mayor variabilidad cardíaca (ver *Tabla 16*), y van en la misma línea que resultados obtenidos en otros trabajos (Bucheit y col., 2005). Así, los participantes *Activos* mostraron valores más altos en los parámetros del dominio temporal RRmean, SDRR, RMSSD y pNN50. También mostraron valores más altos en la mayoría de parámetros del análisis espectral, como por ejemplo en el parámetro HF de altas frecuencias, indicativo de la influencia parasimpática, así como en los parámetros LF y LF/HF, indicativos de la influencia simpática, posiblemente como resultado de la práctica regular de ejercicio físico durante tiempo prolongado. A pesar de que el 80% de los *Activos* manifestó que ya realizaban suficiente ejercicio, el hecho de no encontrar diferencias significativas entre grupos sugiere que el tipo de actividad física realizada por estos participantes no es del todo suficiente para conseguir cambios a largo plazo en la función vagal. El hecho de que los valores de los parámetros del análisis de la VFC fueran consistentemente (aunque no significativamente) más altos en el grupo *Activo* se puede deber probablemente a la aportación del ejercicio practicado en la actualidad y a que una gran proporción de los *Activos* (un 60%) también se mantuvieron activos durante las diferentes etapas de la vida y, según los estudios, las personas que se han mantenido activas a lo largo de su vida, suelen presentar valores más altos de VFC que aquellas que no lo han sido (Bucheit y col., 2004).

En la misma línea, sí que se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos cuando se comparó a los grupos extremos en cuanto a la práctica de actividad física regular, es decir, a los participantes *más Activos* con los *más Sedentarios* (ver *Tabla 17*). Los resultados de esta comparación mostraron diferencias entre grupos en los parámetros RMSSD y LF, así como una tendencia a la significación en los parámetros HF y pNN50. Nuevamente, se observan valores consistentemente más altos en la mayoría de parámetros del análisis de la VFC para los participantes *más Activos*, relacionándose en general con una mayor variabilidad y un mejor control autonómico.

Por lo tanto, se ha observado que los participantes físicamente activos de manera regular de este estudio, mostraron una mejor capacidad funcional autonómica que los sedentarios. Estos datos son positivos en términos de salud ya que la dominancia del control vagal es indicativa de una mejor salud cardiovascular así como de una mejor condición física. Si el envejecimiento altera la función cardíaca autonómica, atenuando la actividad vagal (Karavirta y col., 2009), los datos nos sugieren que los participantes físicamente activos mostraron una funcionalidad del sistema cardiovascular más saludable, tanto para la respuesta a estímulos ambientales como para la adaptación al esfuerzo físico. No obstante, hay algunos aspectos a tener en cuenta a la hora de interpretar los parámetros de la VFC. En primer lugar, los registros de corta duración de la actividad cardíaca, valoran los cambios producidos en las oscilaciones de la VFC, oscilaciones que son causadas básicamente por un cambio en el tono vagal (Scott y col., 2004). Por lo tanto, en un trabajo futuro convendría realizar un registro continuo de mayor duración (por ejemplo de 24 horas) con el mismo tipo de participantes y en repetidas ocasiones. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que había una proporción más alta de mujeres en los dos grupos de participantes. En otro estudio, se encontró que las mujeres tienen valores más altos de HF y RMSSD así como valores más bajos de LF, VLF, SDNN y LF/HF que los hombres (Antelmi, de Paula, Shinzato, Peres, Mansur y Grupi, 2004). En nuestro estudio, no se puede afirmar que el género haya condicionado los valores de la VFC, pero es una variable a considerar para futuros trabajos. Finalmente, en gente mayor, la evaluación de la VFC debe ser interpretada con precaución ya que con la edad aumenta la aleatoriedad de los patrones del ritmo cardíaco y esto puede elevar el valor de los parámetros de variabilidad, haciendo que la modulación vagal del corazón parezca ser mejor de lo que en realidad es (De Meersman y Stein, 2007).

Por otra parte, los datos obtenidos en este trabajo son coherentes con los resultados de estudios que apoyan la práctica regular de actividad física como un factor de prevención para la salud. Está bien establecido que la VFC disminuye con la edad y que hay factores de riesgo asociados a la edad que pueden modificar y posiblemente perjudicar el declive en la VFC, tales como un estilo de vida sedentario y el incremento del peso. En la literatura se pueden encontrar evidencias del efecto positivo que tiene la reducción del peso sobre la modulación vagal, aunque en la mayoría de los trabajos la intervención incluye estrategias para perder peso y la realización de ejercicio (Akehi, Yoshimamtsu, Kurokawa, Sakata, Eto, Ito y col., 2001; Franchini, Malfatto, Sala, Silvestri, Fontana y LaFortuna, 2003). Asimismo, varios estudios sugieren que el ejercicio aeróbico ejerce un efecto beneficioso sobre la función autonómica en pacientes que presentan un trastorno cardiovascular (Uusitalo y col., 2004). Los trabajos de Bucheit y colaboradores (2004) demostraron que en personas de edad avanzada, el seguimiento a largo plazo de un estilo de vida físicamente activo (que incrementa el consumo energético diario y la intensidad de la actividad física), se asocia con una mayor VFC global y mayores índices relacionados con el control vagal, hecho que puede contrarrestar el declive relacionado con la edad producido sobre el control autonómico, que se observa más pronunciado si se mantiene un estilo de vida sedentario. En este sentido, en sujetos de mediana edad, el consumo energético ocasionado por la actividad física moderada y regular, se asocia con un mejor tono vagal (Bucheit y col., 2006). También se ha encontrado que el entrenamiento de resistencia mejora la capacidad aeróbica, el flujo sanguíneo y la función cardíaca autonómica (Tulppo, Hautala y Makikallio, 2003).

La VFC es una medida que proporciona información importante concerniente a los procesos fisiológicos de recuperación después del entrenamiento y puede servir como un indicador de la condición fisiológica apropiada para un entrenamiento. La evaluación de la VFC puede ayudar a determinar la elección de la intensidad de las sesiones de entrenamiento, basadas en el estatus de la regulación autonómica, es decir, del control vagal. Adamson y colaboradores (2004) encontraron que la tendencia a disminuir la VFC registrada día a día, se asociaba con la posterior hospitalización y/o muerte en pacientes cardíacos. Puesto que los trastornos cardíacos son comunes en la vejez, sería apropiada la medida de la VFC para la prescripción de la intensidad de las sesiones de entrenamiento en ejercicio físico, monitorizando diariamente el estatus de la función autonómica cardiovascular. No obstante, hay que tener en cuenta que la

prescripción del ejercicio deberá realizarse basándose en un programa individualizado y adaptado a las necesidades de cada persona puesto que será la mejor herramienta para evitar respuestas desfavorables al entrenamiento (Kiviniemi y col., 2007). A la hora de valorar la VFC como herramienta para el seguimiento de las personas activas, también se tendrían en cuenta otros posibles factores influenciadores en la VFC como las horas de sueño y/o los factores generadores de estrés.

### **10.5.2. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca durante el registro de las tareas cognitivas.**

Para analizar las posibles modulaciones fisiológicas del Sistema Nervioso Autónomo sobre los registros de actividad cerebral durante la realización de las dos tareas cognitivas, se registró la actividad cardíaca simultáneamente y se calcularon los parámetros de la VFC. Se ha utilizado un análisis estadístico de regresión para explicar los valores de MEG en las dos tareas, en función de los parámetros de VFC. No se han observado relaciones significativas para el total de la muestra, pero sí que se han detectado cuando se analiza la submuestra de 16 participantes con valores de actividad física extremos, los *más Activos* y los *más Sedentarios*. En este caso, la significación se encontró sólo para la tarea de memoria (ver *Tabla 18*). Recordemos que durante la prueba de memoria hubo dos momentos temporales de mayor activación cerebral por parte de los *más Sedentarios* primero, y luego por parte de los *más Activos*. Durante los dos picos de mayor activación cerebral, cuando los valores de activación son más elevados, también son más elevados los valores de los parámetros de la VFC. Concretamente, durante el primer pico de mayor activación cerebral (foco 1), cuanto más elevados son los valores también son más elevados los valores de los parámetros SDRR, LF, HF, VLF y pNN50. Mientras que, cuanto más alto son los valores durante el segundo pico de activación cerebral (foco 2), más altos son los valores en los parámetros SDRR, VLF y pNN50, encontrándose una tendencia a la significación en estos dos parámetros. Asimismo, se ha encontrado una tendencia a la significación en el parámetro RMSSD, para los dos picos de actividad cerebral. Estos resultados indicarían que una mayor activación cerebral se relaciona con una mayor VFC y una mayor función, tanto del sistema simpático (LF) como del parasimpático (HF). Esta interpretación es válida para el conjunto de los participantes con actividad física extrema, tanto los *más Activos* como los *más Sedentarios*. Así pues, para el conjunto de

participantes que forman estas submuestras, en los dos picos de mayor actividad cerebral se ha encontrado una relación sistemática entre la VFC y la actividad cerebral, encontrando significación en los mismos parámetros. La presencia del parámetro LF y su correlación con la actividad cerebral durante tareas cognitivas, coincide con los resultados de otros trabajos (Kim, Lipsitz, Ferrucci, Varadhan, Guralnik, Carlson y col., 2006). Este parámetro refleja la actividad simpática sobre el nodo sinusal y está asociado al sistema baroreflejo (el cual controla el aumento de la presión sanguínea). En este sentido, los resultados de trabajos realizados apoyan la noción de que durante la actividad mental, resulta más conveniente una disminución de la VFC y la inhibición que genera la función barorefleja (Duschek, Wenner, Kapan y Reyes del Paso, 2009). Esto se puede interpretar por la modulación *bottom-up* de la función cognitiva general a través de la actividad baroreceptora. El proceso de *bottom-up* implica la acción del sistema baroreceptor, además de ejercer control en la regulación de la presión sanguínea, modula la actividad nerviosa central, ejerciendo un efecto de inhibición generalizada en el cerebro. Este efecto incluye: desgaste de la excitabilidad cortical, reducción de la ejecución sensorio-motora, disminución del tono muscular e inhibición de sensibilidad al dolor. Si estuviéramos ante la ejecución de procesos cognitivos bajo condiciones ambientales que incluyeran presión para la persona (tiempo de la prueba, dificultad de la tarea), el organismo podría demandar un patrón de ajuste cardiovascular determinado, conveniente para satisfacer e incrementar las necesidades metabólicas. Este ajuste se conseguiría con la actividad del Sistema Nervioso Simpático, el cual genera la liberación de adrenalina en la sangre desde el córtex adrenal y de noradrenalina para ser segregada como neurotransmisor desde las neuronas post-gangliónicas (Garde, Laursen, Jorgensen y Jensen, 2002). La relación entre la función barorefleja y la ejecución cognitiva no sólo se restringe a tareas que requieren una elaboración cognitiva interna, sino también puede generalizarse a aquellas que requieren la detección e identificación de un estímulo externo, como ha sido en el caso de nuestro estudio. Los resultados del estudio de Gianaros, Ven der Veen y Jennings (2004) mostraron que las tareas que implican memoria de trabajo disminuían la actividad cardíaca parasimpática, teniendo en cuenta que el tipo de tareas utilizadas no evocaban ningún tipo de estrés en los participantes. Por su parte, el parámetro HF ha sido relacionado positivamente con el flujo sanguíneo en regiones cerebrales, particularmente en áreas pre-frontales (Thayer y col., 2009). De esta manera, una función vagal óptima facilitaría los niveles de flujo sanguíneo en el cerebro. Por lo tanto, una mejora de la vascularización cerebral podría

haber facilitado la alta actividad biomagnética encontrada en nuestro estudio durante la ejecución de las dos tareas cognitivas, principalmente observadas en regiones frontales. Además, nuestros resultados coinciden con los encontrados en el estudio de Hansen, Johnsen y Thayer (2003), en el que la presencia del parámetro HF relacionado con el tono vagal, así como una mayor VFC en general mostrada por un grupo de participantes en comparación con otro grupo de VFC más baja, se relaciona positivamente con una ejecución superior en pruebas de atención sostenida y memoria de trabajo. La buena ejecución del grupo de alta VFC en las dos tareas cognitivas podría ser explicada por el alto tono vagal asociado con la habilidad de auto-regulación, además de tener una mejor flexibilidad conductual y adaptabilidad en un ambiente amenazador. Mientras que el grupo de baja VFC podría haber sido más dependiente de la estimulación ambiental a la hora de ejecutar, por lo que el tipo de tarea parece haber sido relevante para los resultados encontrados en el estudio de Hansen y colaboradores, así como en nuestro estudio. Esperábamos una mejor ejecución conductual por parte de los *más Activos* en esta tarea de memoria y, en cambio, fue ligeramente inferior que la ejecución de los *más Sedentarios*; sería interesante comprobar el rendimiento cognitivo de ambos grupos con otro tipo de tareas, donde el ambiente fuera más amenazador o las características de la tarea fueran más estresantes para los participantes.

Las variaciones en los factores de la VFC, vistas a través de los parámetros SDRR, LF y HF), coinciden con las encontradas en el estudio de Duschek y colaboradores (2008) en el cual también fueron evaluados durante la ejecución de una tarea cognitiva y se relacionaron con el incremento de dicha ejecución. Estas modulaciones fisiológicas reflejan diferentes contribuciones de los sistemas simpático, parasimpático y baroreflejo sobre el ajuste cardiovascular para la demanda relativa a la actividad cognitiva. Como ya se mencionó anteriormente, las relaciones significativas se produjeron en la tarea de memoria, y no es de sorprender puesto que los procesos de memoria son sensibles a las modulaciones en el arousal simpático, analizado a través del parámetro LF. En este sentido, la estimulación adrenérgica produce una mejora en la memoria, mientras que el bloqueo adrenérgico perjudica los procesos de memoria; asimismo, la función atencional también se puede beneficiar con la liberación de catecolaminas, la cual puede inducirse con el ejercicio físico (Maheu, Joober, Beaulieu y Lupien, 2004). Siguiendo la investigación de Hansen, Johnsen, Sollers, Stenvik y Thayer (2004), que estudiaron la inducción de cambios en la VFC a través de un

programa de ejercicio aeróbico en el que la mitad de los participantes pudo completarlo y la otra mitad lo tuvieron que abandonar obligatoriamente, llegaron a la conclusión de que la VFC puede ser alterada por medio de programas de cambio de conducta y esta manipulación puede afectar a funciones cognitivas. La variable que manipularon fue la práctica de ejercicio aeróbico y los resultados obtenidos sugieren que practicar ejercicio físico puede estar asociado con mejoras en la función ejecutiva, y que ésta se puede identificar con las regiones cerebrales asociadas, incluyendo algunas de las que se relacionan con la VFC (Hillman, Erickson y Kramer, 2008). En nuestro estudio, para analizar posibles diferencias entre el grupo de *más Activos* y de *más Sedentarios*, deberíamos identificarlas visualmente en los gráficos de dispersión (*Figuras 39-46*). Aunque, en general para los *más Sedentarios* la nube de puntos parece más homogénea que en el grupo de *más Activos* (para estos últimos la nube parece más dispersa) en todos los parámetros analizados, no podemos llegar a la conclusión de que la actividad física ha sido relevante para explicar la relación entre la VFC y la actividad cerebral. Para continuar promoviendo la práctica de actividad física en gente mayor corroborando nuestras hipótesis, esperábamos encontrar una diferenciación más clara entre los participantes de los dos grupos extremos. Si bien es cierto que el grupo *más Activo* presenta una mayor dispersión, no se observan resultados claros, pudiéndose interpretar que el nivel de actividad física mostrado por los participantes *más Activos* no es suficiente (o no tiene el suficiente componente aeróbico) como para mostrar cambios en el sistema cardiovascular.

No obstante, los resultados de este trabajo aportan datos interesantes para continuar en la línea de promover la actividad física en gente mayor. Nuestros datos sugieren que la práctica sistemática de ejercicio aeróbico combinado con ejercicios que trabajen otros componentes de la condición física (como la flexibilidad y la fuerza muscular), realizados con la regularidad e intensidad adecuadas, puede aportar beneficios para el sistema cardiovascular. De esta manera, mejoraría la función vagal, el equilibrio del sistema autonómico, y lo que es más importante, la vascularización cerebral, la cual tiene una influencia directa en la preservación de la función neuronal y cognitiva. En futuros trabajos donde se emplee la medición de la VFC se deberán tener en cuenta algunas consideraciones como el género de los participantes, la edad y la hora del día en que se realiza la evaluación, variables que pueden influir en los parámetros del análisis de la VFC.

## 11. CONCLUSIONES.

1. Respecto al rendimiento cognitivo en las dos tareas estudiadas (memoria y búsqueda visual), no se han encontrado diferencias significativas debidas al nivel de actividad física de los participantes. No obstante, este factor parece influir en la actividad cerebral mostrada por los participantes durante la ejecución de las tareas a través de los recursos de procesamiento empleados, y de la regulación autonómica analizada a partir de la VFC.
2. Respecto a la tarea de búsqueda visual, el nivel de actividad física de los participantes fue determinante para los patrones espacio-temporales. Tanto los *Sedentarios* como los *más Sedentarios* activaron en mayor medida que los *Activos* y los *más Activos* áreas del lóbulo frontal y temporal, en latencias tardías, indicando que los primeros precisaban un mayor esfuerzo cognitivo.
3. Respecto a la tarea de memoria, el nivel de actividad física fue determinante para diferenciar patrones espacio-temporales. Los participantes *Activos* no precisan de tanto esfuerzo cognitivo como los *Sedentarios* para realizar la tarea de memoria. Esto se ha visto para la muestra total y las submuestras de grupos extremos:
  - a. Para el total de la muestra: Los *Activos* activaron en mayor medida que los *Sedentarios* áreas del córtex prefrontal dorsolateral a latencias tempranas, indicando mejor procesamiento del estímulo y retención en la memoria. En cambio, el grupo de *Sedentarios* activó en mayor medida áreas occipito-temporales a latencias más tardías, indicativo de un mayor esfuerzo cognitivo para retener el estímulo y dar la respuesta conductual.
  - b. Para las submuestras de grupos extremos, el grupo *más Sedentario* (obtuvo casi el 100% de respuestas correctas) activó en mayor medida que el *más Activo* áreas frontales a latencias muy tempranas, indicativo de un mayor esfuerzo cognitivo para memorizar los estímulos. El grupo *más Activo* no mostró tanto esfuerzo cognitivo en un primer momento, pero necesitó una mayor activación de las áreas temporo-occipitales a latencias tardías, indicando la utilización de esta red cognitiva de trabajo para facilitar el recuerdo y evocar los estímulos, como compensación de la menor activación de las áreas frontales en el primer orden temporal.

4. A partir del análisis de regresión, se ha constatado que la VFC puede relacionarse con la actividad cerebral, pero el nivel de actividad física de los participantes no ha sido determinante en esta relación. Los participantes de los grupos extremos de actividad física han mostrado una relación positiva y significativa entre la VFC y la actividad cerebral, sólo en la tarea de memoria. Para los dos picos de activación cerebral de la tarea de memoria, se sugiere que una mayor activación cerebral es influenciada tanto por una mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca (parámetros SDRR y pNN50), como por una mayor regulación de los sistemas simpático (LF) y parasimpático (HF). Esta regulación autonómica podría aumentar el flujo sanguíneo cerebral que, a su vez, podría favorecer el rendimiento cognitivo.
5. A partir del análisis de la variancia, el grupo *más Activo* ha mostrado una mejor variabilidad cardiaca (parámetro RMSSD) con una mayor influencia vagal (HF), que indicarían un mejor estado de salud que el grupo *más Sedentario*. El grupo *más Activo* también ha mostrado una mayor activación simpática (LF) que podría indicar una mejor adaptación al esfuerzo físico debida a la práctica continuada de actividad física.
6. La práctica de actividad física se relaciona con una buena percepción de bienestar tanto físico como psicológico, y con un estado de salud general óptimo. Los participantes *Activos* han obtenido puntuaciones más altas de salud física y mental que los *Sedentarios*, indicando un mejor afrontamiento de las actividades cotidianas que implican esfuerzo físico y un mayor control sobre los estados depresivos y de ansiedad.
7. El presente estudio ha sido pionero en la utilización de la magnetoencefalografía y el análisis de la VFC para evaluar los efectos de la práctica regular de actividad física en gente mayor. Se trata de técnicas objetivas y no invasivas muy prometedoras para realizar investigaciones futuras. A partir de nuestros resultados, para facilitar el análisis de las relaciones estudiadas, proponemos evaluar el nivel de actividad física con medidas objetivas que permitan discriminar más exactamente los grupos a comparar. Asimismo, proponemos el empleo de tareas cognitivas que requieran niveles de procesamiento cognitivo complejos, diseñando estímulos más heterogéneos para tareas de búsqueda visual, y con tareas no tan centradas en el reconocimiento de estímulos (ya que facilita el recuerdo) sino más bien implicando diferentes tipos de memoria.

## 12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y LÍNEAS FUTURAS.

La limitación principal del estudio fue el hecho de no evaluar la condición física de los participantes de manera objetiva, como por ejemplo, a través de una prueba de esfuerzo ergométrica. Esto habría permitido clasificar a los participantes en *Activos* y *Sedentarios* en función de parámetros fisiológicos indicativos de la condición física real (como el consumo de  $VO_2$  máximo y la producción de dióxido de carbono) y habría permitido contrastarlos con los datos aportados en el cuestionario *HPAQ*. Para ello, habría sido necesaria una prueba del nivel cardiorrespiratorio, realizando un ejercicio aeróbico con aparatos de ergometría como el cicloergómetro o el tapiz rodante (analizando el intercambio de gases mediante un analizador de gases conectado a un ordenador, y haciendo la calibración previa y posterior a la prueba) (Uusitalo y col., 2004); o bien mediante acelerómetros que los participantes habrían llevado puestos durante unas horas de evaluación (Bucheit, 2004). En este sentido, el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego donde se realizó el estudio no disponía de un laboratorio habilitado para tales pruebas de evaluación de la condición física. Puesto que la sesión experimental duraba una hora y media aproximadamente (con la entrevista y el registro magnetoencefalográfico) y los participantes debían desplazarse por la ciudad para llegar al centro de magnetoencefalografía, no se consideró oportuno realizar esta medida objetiva porque habría supuesto otro desplazamiento hacia un centro deportivo o laboratorio adecuado por parte de los participantes. Ello habría supuesto alargar esta fase de evaluación y registro, que estaba supeditada a las condiciones de una *beca de estancia para la investigación* obtenida por la investigadora, autora de esta tesis. En futuros trabajos, el reclutamiento de la muestra debería realizarse bajo estos criterios evitando la variabilidad en la práctica deportiva, es decir, seleccionando a personas que realizasen actividades físicas similares y con los mismos criterios de intensidad y frecuencia en la práctica.

Otro de los aspectos a mejorar en un trabajo futuro sería la evaluación del tiempo de reacción en las respuestas frente al estímulo. En este trabajo no se ha realizado dicha evaluación. Estudios previos ya han demostrado que los sujetos de edad avanzada muestran una ejecución más lenta y menos precisa que sujetos jóvenes en tareas que implican la búsqueda de objetos en una escena visual y otros estudios han revelado un enlentecimiento asociado a la edad en la velocidad de respuesta, evidenciando que el incremento observado en el tiempo de reacción puede deberse a un

enlentecimiento del proceso de selección atencional en sí mismo (Hommel y col., 2004; Madden, 1992; Madden y col., 1994; Madden y Whiting, 2004; McDowd y Shaw, 2000; Plude y Hoyer, 1986; Tales y col., 2004). Con estas evidencias, evaluar el tiempo de reacción entre participantes *Activos* y *Sedentarios* puede resultar interesante de cara a investigar si el ejercicio físico produce algún efecto. Puesto que el ejercicio físico induce mejoras en la capacidad cognitiva, esta variable puede ser un indicador para comprobar si se producen tales efectos.

Otro aspecto a mejorar hace referencia a las características de la tarea cognitiva a realizar. Por un lado, están las características de los estímulos objetivos. Estudios conductuales previos han demostrado que ciertas características visuales más llamativas de los estímulos tienen la capacidad de captar la atención de los sujetos hacia su localización, interfiriendo o enlenteciendo el procesamiento del estímulo relevante (Horstmann, 2002; Pashler, 1988; Theeuwes, 1991, 1992, 1994). Tal y como se apuntó anteriormente en la Discusión, las características del estímulo *objetivo* y *distractor* de las tareas cognitivas de este estudio han podido facilitar el rendimiento cognitivo; por lo tanto, tener en cuenta estas características de manera que impliquen la mayor dificultad posible para la persona, también podría ser una variable influyente a la hora de ver las posibles diferencias en el rendimiento de activos y sedentarios. Por otro lado, tal y como también se apuntó en la parte de Discusión de la VFC, el tipo de tarea cognitiva a realizar así como lo amenazante que suponga el contexto y la tarea en sí para la persona, pueden influir en el rendimiento cognitivo (Hansen y col., 2003). La valoración subjetiva que hicieron los participantes del estudio al acabar la sesión, cuando se les preguntaba por el nivel de dificultad de las tareas, fue considerar las tareas como fáciles, lo cual hace suponer que no les supuso demasiado estrés. Recapitulando, a la hora de analizar diferencias entre activos y sedentarios, sería más favorable aumentar la dificultad a la hora de discriminar entre los estímulos objetivos y distractores en las tareas cognitivas.

Otra limitación ha sido que los grupos no están equiparados en cuanto al género. El hecho de que en este estudio hubiera más mujeres que hombres se explica por la negativa de la mayoría de hombres a participar en el estudio, especialmente en la parte del registro magnetoencefalográfico. Las mujeres mostraron mucha más predisposición a realizar cualquier tarea que se les propusiese y además, de someterse al registro de la actividad cerebral. El objetivo de esta tesis no era hacer una comparación entre géneros, pero ya que las mujeres son más sedentarias que los hombres en todos los grupos de

edad, una línea interesante de investigación podría ser la comparación del rendimiento cognitivo de hombres y mujeres con distintos niveles de práctica física y diferente historial de actividad física realizada a lo largo de la vida.

### **13. CONSIDERACIONES FINALES.**

Esta tesis doctoral engloba la aportación de diferentes disciplinas como la *psicología de la actividad física* y la *psicología de la salud*, las técnicas de neuroimagen que se estudian en el marco de la *neurociencia*, y algunos aspectos psico-fisiológicos como la variabilidad de la frecuencia cardiaca que se podría incluir en el ámbito de la *psicobiología*. Todo ello se ha enmarcado en un grupo de población determinado, la gente mayor. Por eso, el modelo teórico escogido que sustenta las bases dentro del ámbito de la relación entre la actividad física y la salud es el modelo de “*Life-Span*”, según el cual las distintas etapas del ciclo vital podrían dar lugar, o bien a un proceso de enriquecimiento permanente o bien a uno de deterioro, en función del estilo de vida elegido. A pesar del inevitable envejecimiento, la etapa de la vida etiquetada como “*persona mayor*” podría continuar siendo, por tanto, como una etapa de enriquecimiento y calidad. Se acepta que el envejecimiento es un proceso determinado genéticamente y biológicamente, pero la acción del medio ambiente, del aprendizaje y del entrenamiento puede influir condicionando la calidad del envejecimiento en cada persona. Por este motivo, la actividad física ofrece un amplio abanico de posibilidades para la salud física y mental en las personas mayores, porque contribuye a que los individuos vivan mejor y con menor incapacidad durante la vejez, permitiendo cuestionarse y transformar las imágenes negativas de lo que significa ser “*viejo*” (Palou, 2003). Para las personas que centramos nuestro interés en este ámbito, el desafío consiste en ayudar a envejecer lo mejor posible, y la prevención es la mejor herramienta con la que puede contarse para mejorar la longevidad.

La elección de dos tareas cognitivas diferentes en este trabajo, ha venido determinada porque el carácter global del declive producido en la velocidad de procesamiento y la memoria operativa asociado al envejecimiento, podría hacernos suponer que las personas mayores tendrán problemas importantes para manejar sus asuntos cotidianos o para mantener buenos niveles de rendimiento laboral y cognitivo. Pero en cambio, las evidencias nos han mostrado que los mayores pueden funcionar

bien en su vida cotidiana. Se han identificado dos aspectos del envejecimiento cognitivo que probablemente juegan un papel importante en el mantenimiento del rendimiento en los entornos cotidianos, a pesar del declive de los recursos de procesamiento. El primero es la evidencia abundante acerca de que el conocimiento se mantiene durante toda la vida, e incluso aumenta con la edad. De esta manera, las personas mayores conservan gran parte de lo aprendido a lo largo de su vida, y ello les permite el acceso a una base amplia de conocimiento que es útil para la solución de problemas y necesidades de la vida cotidiana, compensando el deterioro en los mecanismos básicos de funcionamiento cognitivo. Un segundo elemento importante para el mantenimiento del rendimiento en tareas cognitivas cotidianas complejas es que las conductas frecuentes y familiares llegan a automatizarse, es decir, que son muy pocos los recursos cognitivos o el esfuerzo necesario para llevarlas a cabo. Esto sugiere que en situaciones muy habituales, en que la familiaridad y la automaticidad pueden contribuir significativamente al resultado, el rendimiento de las personas mayores no se verá afectado. Sin embargo, en situaciones que demandan procesamiento controlado y esfuerzo mental, la reducción de los recursos de procesamiento asociado a la edad será muy importante y se evidenciará en déficits comportamentales. Estas cuestiones realzan la importancia de la investigación realizada en situaciones de laboratorio, ya que dan pistas acerca de qué pautas pueden seguirse fuera en la vida cotidiana con el fin de mejorar el declive producido por la edad así como la calidad de vida.

Investigar en tareas de búsqueda visual y de memoria de trabajo puede resultar útil para mejorar aspectos propios de la vejez como la salud, la conducción o el rendimiento laboral, puesto que el envejecimiento puede afectar a los recursos cognitivos como manipular, recuperar y almacenar información, ocasionando más problemas a la hora de simultanear más de una tarea (en una situación de atención dividida). Gracias al avance tecnológico, los investigadores disponemos de más recursos para seguir ahondando en estas cuestiones. La técnica de magnetoencefalografía utilizada en este trabajo, así como la medición de la VFC a través de un ECG, son herramientas útiles y eficaces para evaluar a este grupo de población. Por lo tanto, tanto de manera independiente como integrándolas en una evaluación global, se proponen como instrumentos para determinar aspectos que pueden influir en el envejecimiento cognitivo, entre ellos la actividad física.

## REFERENCIAS.

- Abellán, A. (2009). Población mayor y territorio. En L. López, A. Abellán y D. Godenau. (Eds.). *Envejecimiento, despoblación y territorio*. León: Universidad de León. Área de publicaciones.
- Adams, TB., Moore, M.T., y Dye, J. (2007). The relationship between physical activity and mental health in a nacional sample of collage females. *Women health*, 45 (1), 69-85.
- Adamson, P.B., Smith, A.L., Abraham, W.T., Kleckner, K.J., Stadler, R.W., Shis, A., y col. (2004). Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: Prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation*, 110 (6), 2389-2394.
- Akehi, Y., Yoshimatsu, H., Kurokawa, M., Sakata, T., Eto, H., Ito, S., y col. (2001). VLCD weight loss improves heart rate variability in moderately obese Japanese. *Experimental Biology and Medicine*, 226 (5), 440-445.
- Alonso, J., Regidor, E., Barrio, G., Prieto, L., Rodríguez, C., y de la Fuente, L. (1998). Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Medicina Clínica de Barcelona*, 111, 410-416.
- American College of Sports Medicine (ACSM), 2003. ACSM Fitness Book, 3<sup>rd</sup> ed. Champaign, Il.: Human Kinetics, United States.
- Amo, C., Fernández-Lucas, A., Maestú, F., Sánchez-Mendieta, T., Campos-Castelló, J. ,y Ortiz, T. (2001). Epilepsia infantil por descargas rolándicas: diagnóstico mediante magnetoencefalografía. *Revista de Neurología*, 33, 338-340.
- Andres, R. (1979). *The normality of aging: The Baltimore longitudinal study*. (NIH Publication n° 79-1410). Washington, DC: National Institute on Aging Science Writer Seminar Series. U.S. Public Health Service.
- Antelmi, I., de Paula, S.R., Shinzato, A.R., Peres, C.A., Mansur, A.J., y Grupi, C.J. (2004). Influlence of age, gender, body mass index and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *The American Journal of Cardiology*, 93, 381-385.
- Arnott, S.R., Pratt, J., Shore, D.I., y Alain, C. (2001). Attentional set modulates visual areas: An event-related potential study of attentional capture. *Cognitive Brain Research*, 12, 383-395.
- Ball, K., Berch, D.B., Helmers, K.F., Jobe, J.B., Leveck, M.D., Marsiske, M., y col. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 13, 2271-2281.

- Baltes, P. B., Reese H. W., y Nesselroade, J. R. (1981). *Métodos de investigación en Psicología Evolutiva: Enfoque del ciclo vital*. Madrid: Morata.
- Baltes, P.B., y Staudinger, U.M. (1993). The search for a psychology of wisdom. *Current Directions in Psychological Science*, 2, 75-80.
- Baule, G.M., y McFee, R. Detection of the magnetic field of the heart. *American Heart Journal*, 66, 95-106.
- Bejma, J., Ramires, P., y Ji, LL. (2000). Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: Differential effects in the myocardium and liver. *Acta in Physiology Scandinave*, 169, 343-351.
- Bennett, DA., Schneider, JA., Bienias, JL., Evans, DA., y Wilson, RS (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 64, 834-841.
- Berntson, G.G., Bigger, J.T. Jr., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., y col. (1997). Heart rate variability: Origins, methods and interpretative caveats. *Psychophysiology*, 34, 623-648.
- Blasco, T. (1997). Asesoramiento psicológico en programas de ejercicio físico. En J. Cruz (Ed.), *Psicología del Deporte*. Madrid: Síntesis.
- Blaber, A.Y. (2005). Exercise: Who needs it?. *British Journal of Nursery*, 14 (18), 973-975.
- Buchheit, M., Simon, C., Charloux, A., Dotreleau, S., Piquard, F., y Branderberger, G. (2005). Heart Rate Variability and Intensity of Habitual Physical Activity in Middle-Aged Persons. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37, 1530-1534.
- Buchheit, M., Simon, C., Charloux, A., Dotreleau, S., Piquard, F., y Branderberger, G. (2006). Relationship between very high physical activity energy expenditure, heart rate variability and self-estimate of health status in middle-aged individuals. *International Journal of Sports Medicine*, 27, 697-701.
- Buchheit, M., Simon, C., Viola, A. U., Dotreleau, S., Piquard, F., y Branderberger, G. (2004). Heart Rate Variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36, 601-605.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology of Aging*, 17, 85-100.
- Cabeza, R., Grady, CL., Nyberg, L., McIntosh, AR., Tulving, E., Kapur, S., y col. (1997). Age-related differences in neural activity during episodic memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 17, 391-400.
- Cabeza, R., McIntosh, A.R., Tulving, E., Nyberg, L., y Grady, C.L. (1997). Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall. *Neuroreport*, 8, 3479-3483.

- Campisi, J., Kim, S.H., Lim, C.S., y Rubio, M. (2001). Cellular senescence, cancer and aging: Telomere connection. *Experimental Gerontology*, 36, 1619-1637.
- Capdevila, L.I. (2005). *Actividad Física y Estilo de Vida Saludable*. Girona: Documenta Universitaria.
- Capilla, A., Fernández-González, S., Campo, P., Maestú, F., Fernández-Lucas, A., Mulas, F., y col. (2004). La magnetoencefalografía en los trastornos cognitivos del lóbulo frontal. *Revista de Neurología*, 39, 183-188.
- Capilla, A., Pazo, P., Campo, P., Maestú, F., Fernández, A., Fernández-González, S., y col. (2005). Nuevas aportaciones a la neurobiología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad desde la magnetoencefalografía. *Revista de Neurología*, 40 (Supl. 1), S43-S0.
- Castillo, E.M., Simos, P.G., Wheless, J.W., Baumgartner, J.E., Breier, J.I., Billingsley, R.L., y col. (2004). Integrating sensory and motor zapping in a comprehensive MEG protocol: Clinical validity and replicability. *Neuroimage*, 21 (3), 973-983.
- Cervantes, J.C., Rodas, G., y Capdevila, L.I. (2009a). Heart rate variability and precompetitive anxiety in swimmers. *Psicothema*, 21, 531-536.
- Cervantes, J.C., Rodas, G., y Capdevila, L.I. (2009b). Perfil psicofisiológico de rendimiento en nadadores basado en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y en estados de ansiedad precompetitiva. *Revista de Psicología del Deporte*, 18, 37-52.
- Chiarello, C., y Maxfield, L. (1996). Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain Cognition*, 30, 81-108.
- Cleland, M. (2001). *The mediating effect of goal setting on exercise efficacy of efficacious older adults*. University of Oregon: Microform Publication.
- Colcombe, S., y Kramer, A.F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, 14, (2), 125-130.
- Colcombe, A.M., Kramer, A.F., Irwin, D.E., Peterson, M.S., Colcombe, S., y Hahn, S. (2003). Age-related effects of attentional and oculomotor capture by onsets and color singletons as a function of experience. *Acta Psychologica (Amst)*, 113, 205-225.
- Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 175, 664-666.
- Connor, C.E., Egeth, H.E., y Yantis, S. (2004). Visual attention: bottom-up versus top-down. *Current Biology*, 14, R850-R852.
- Conzelman, A. (1999). Plasticity, a central orientation of the research program "motor development over life-span". *Psychologie und Sport*, 6, 76-89.

- Cooke, W.H. (1998). Heart rate variability and baroreceptor responsiveness to evaluate autonomic cardiovascular adaptations to exercise. *Journal of Exercise Physiology*, 1, 3.
- Costa, A., Pepper, A., Dell'Angelo, G., Caltagirone, C., y Carlesimo, G.A. (2009). Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: effects of pramipexole and pergolide on working memory. *Neuropsychologia*, 47 (5), 1374-1381.
- Cotman, C.W., y Berchtold, N.C. (2002). Exercise: A behavioural intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends of Neuroscience*, 25 (6), 295-301.
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C. and Christie, L.A., 2007. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 30 (10), 464-472.
- Cournil, A., y Kirkwood, TBL. (2001). If you would live long, choose your parents well. *Trends Genetics*, 17, 233-235.
- Craik, F.I., y Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. En F.I.M. Craik y S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes*, pp. 191-211. New York: Plenum Press.
- Critchley, H.D., Corfield, D.R., Chandler, M.P., Mathias, C.J., y Dolan, R.J. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: A functional neuroimaging investigation in humans. *Journal of Physiology*, 523, 259-270.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J., y col. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control: Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126, 2139-2152.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G., y Rypma, B. (1999). The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage*, 10, 6-14.
- Dannecker, E.A., Hausenblas, H.A., Connaughton, D.P., y Lovins, T.R. (2003). Validation of a stages of exercise change questionnaire. *Research quarterly for exercise and sport*, 74 (3), 236-247.
- Davis, S.W., Dennis, N.A., Dasellar, S.M., Fleck, M.S., y Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The Posterior-Anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18 (5), 1201-1209.
- Deeny, S.P., Poeppel, D., Zimmerman, J.B., Roth, S.M., Brandauer, J., Witkowski, S., y col. (2008). Exercise, APOE, and working memory: MEG and behavioural evidence for Benefit of exercise in epsilon4 carriers. *Biological Psychology*, 78 (2), 179-187.
- Dekker, J.M., Schouten, E.G., Klootwijk, P., Pool, J., Swenne, C.A., y Kromhout, D. (1997). Heart rate variability from short electrocardiographic recording predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen study. *American Journal of Epidemiology*, 145, 899-908.

- De Meersman, R.E., y Stein, P. (2007). Vagal modulation and aging. *Biological Psychology*, 74, (2), 165-173.
- deToledo-Morrell, L., Evers, S., Hoepfner, T.J., Morrell, F., Garron, D.C., y Fox, J.H. (1991). A “stress” test for memory dysfunction. Electrophysiologic manifestations of early Alzheimer’s disease. *Archives of Neurology*, 48, 605-609.
- Devis, J., y Peiró, C. (1993). La actividad física y la promoción de la salud en niños /as y jóvenes: la escuela y la educación física. *Revista de Psicología del Deporte*, 4, 71 - 82.
- Dik, M.G., Deeg, D.J.H., Visser, M., y Jonker, C. (2003). Early life physical activity and cognition at old age. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 25, 643-653.
- Dishman, R.K., Nakamura, Y., García, M.E., Thompson, R.W., Dunn, A.L., y Blair, S.N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology*, 37, 121-133.
- Dixon, R.A., 2002. El concepto de ganancia y sus mecanismos en el envejecimiento cognitivo. En: Park, D. and Schwarz, N. (Eds.), *Envejecimiento cognitivo*. Médica Panamericana, Madrid, pp. 23-42.
- Dolcos, F., Rice, H.J., y Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience Biobehavioural Review*, 26, 819-825.
- Duncan, J. (1988). Boundary conditions on parallel processing in human vision. *Perception*, 17, 358.
- Duschek, S., Muckenthaler, M., Werner, N., y Reyes del Paso, G. (2009). Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biological Psychology*, 81 (2), 110-117.
- Elsawy, B., y Higgins, K. (2010). Physical Activity Guidelines for Older Adults. *American Family Physician*, 81 (1), 55-59.
- Enoka, R.M. (2002). *Neuromechanics of Human Movement*. Champaign, IL.: Human Kinetics.
- Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C.J., y col. (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 18 (10), 2803-2812.

- Facchini, M., Malfatto, G., Sala, L., Silvestri, G., Fontana, P., LaFortuna, C., y col. (2003). Changes of autonomic cardiac profile after a 3-week integrated body weight reduction program in severely obese patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 26 (2), 138-142.
- Fehrenbach, E., y Northoff, H. (2001). Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins. *Exercise Immunology Review*, 7, 66-89.
- Foster, D.H., y Westland, S. (1992). Fine structure in the orientation threshold function for preattentive line-target detection. *Perception*, 22, 6.
- Gallo, J. (2003). Calidad de vida con actividad física a medida. En P. Palou, X. Ponseti, y P.A. Borràs (Eds.), *Activitat física per a gent gran: una perspectiva multidisciplinar*, pp-125-130. Palma: Universitat de les Illes Balears.
- Gamelin, F.X., Berthoin, S., y Bosquet, L. (2006). Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to measure R-R intervals at rest. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38 (5), 887-893.
- Garcés de los Fayos, E.J. (Ed.) (2004). *Actividad física y hábitos saludables en personas mayores*. Murcia: Gráficas Cieza.
- Garet, M., Degache, F., Pichot, V., Duverney, D., Costes, F., Da Costa, A., y col. (2005). Relationship between daily physical activity and ANS activity in patients with CHF. *Medicine and Science in Sports Exercise*, 37 (8), 1257-1263.
- Ge, S., Yang, C.H., Hsu, K.S., Ming, G.L., y Song, H. (2007). A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. *Neuron*, 54 (4), 559-566.
- Gènova, R. (2009). Presente y futuro de la longevidad de la población española en el contexto de los países con alta esperanza de vida. En L. López Trigo, A. Abellán y D. Godenau (Eds.), *Envejecimiento, despoblación y territorio*, (pp. 333-345). León: Universidad de León. Área de publicaciones.
- Gianaros, P., Van der Veen, F., y Jennings, R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, 41, 521-530.
- Giesbrecht, B., Woldorff, M.G., Song, A.W., y Mangun, G.R. (2003). Neural mechanisms of top-down control during spatial and feature attention. *Neuroimage*, 19, 496-512.
- Gómez Redondo, R., y Boe, C. (2004). Longevidad creciente, Juventud recuperada y hacia la convergencia por sexo. Tendencias de la mortalidad en la población española, pp.105-134. En J. Leal (Ed). *Informe sobre la Situación Demográfica en España*. Madrid: Fundación F. Abril Martorell – ICO.

- Grady, C.L., Maisog, J.M., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mentis, M.J., Salerno, J.A., y col. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neurosciences*, *14*, 1450-1462.
- Guszkowska, M. (2004). Effects of exercise and anxiety, depression and mood. *Psychiatria Polska*, *38* (4), 611-620.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R., Knuutila, J., y Lounasmaa, O.V. (1993). Magnetoencephalography, theory, instrumentation and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.*, *65*, 314-498.
- Hämäläinen, M., y Ilmoniemi, R.J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computer*, *32*, 35-42.
- Hamer, M., y Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, *39*, 3-11.
- Hansen, A.L., Johnsen, B.H., Sollers, J.J., Stenvik, K., y Thayer, J.F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: The effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, *93* (3), 263-272.
- Haug, H., y Eggers, R. (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of Aging*, *12*, 336-338.
- Hasher, L., y Zacks, R.T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. En G.H. Bower (Ed.). *The psychology of learning and motivation*, vol. 2, (pp. 193-225). San Diego, CA: Academic Press.
- Hedelin, R., Wiklund, U., Bjerle, P., y Henriksson-Larsen, K. (2000). Cardiac autonomic imbalance in an overtrained athlete. *Medicine Science in Sports and Exercise*, *32*, 1531-1533.
- Hillman, C.H., Erickson, K.I., y Kramer, A.F. (2008). Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature review. Neuroscience*, *9*, (1), 58-65.
- Hommel, B., Li, K.Z., y Li, S.C. (2004). Visual search across the life span. *Developmental Psychology*, *40*, 545-558.
- Hon, E.H., y Lee, G.T. (1965). Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *87*, 814-826.
- Hood, D.A., Takahashi, M., Connor, M.K., y Freyssenet, D. (2000). Assembly of the cellular powerhouse: Current issues in muscle mitochondrial biogenesis. *Exercise Sports in Science Review*, *28*, 68-73.
- Hottenrott, K., Hoos, O., y Esperer, H. D. (2006). Heart rate variability and physical exercise. Current status. *Herz*, *31*, 544-552.

- Howard, J.H. Jr., Howard, D.V., Dennis, N.A., Yankovich, H., y Vaidya C.J. (2004). Implicit spatial contextual learning in healthy aging. *Neuropsychology*, 18 (1), 124-134.
- Hunter, S.K., Thompson, M.W., y Adams, R.D. (2001). Reaction time, strength and physical activity in women aged 20-89. *Journal of Aging and Physical Activity*, 9, 32-42.
- Hyman, C., Hofer, M., Barde, Y.A., Juhasz, M., Yancopoulos, G.D., Squinto, S.P., y col. (1991). BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 350 (6315), 230-2.
- INE (Instituto Nacional de Estadística) (2000).
- Israel, S. (1982). *Sport und Herzschlagfrequenz*. Leipzig: Barth.
- Johnsen, B.H., Thayer, J.F., Laberg, J.C., Wormnes, B., Raadal, M., Skaret, E., y col. (2003). Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*, 17, 75-87.
- Jonides, J., Schumacher, E.H., y Smith, E.E. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measures by PET. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 9, 462-475.
- Junqué, C., y Barroso, J. (1995). *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.
- Karavirta, L., Tulppo, M., Laaksonen, D., Nyman, K., Laukkanen, R., Kinnunen, H., y col. (2009). Heart rate dynamics after combined endurance and strength training in older men. *Medicine Sciences in Sports and Exercise*, 41 (7), 1436-1443.
- Khatri, P., Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Craighead, W.E., Herman, S., Baldewicz, T., y col. (2001). Effects of exercise training on cognitive functioning among depressed older men and women. *Journal of Aging and Physical Activity*, 9, 43-57.
- Kim, D.H., Lipsitz, L.A., Ferrucci, L., Varadhan, R., Guralnik, J.M., Carlson, M.C., y col. (2006). Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. *Journal of American Geriatric Society*, 54 (11), 1751-1757.
- Kinsbourne, M., y Hicks, R.E. (1978). Functional cerebral space: A model for overflow, transfer, and interferente effects in human performance. En M. Kinsbourne (Eds.). *Asymmetrical function of the brain*, (pp. 345-362). Cambridge, UK.: Cambridge University Press.
- Kirkwood, T. (2000). *El fin del envejecimiento. Ciencia y longevidad*. Barcelona: Metatemas.
- Kiviniemi, A.M., Hautala, A.J., Kinnunen, H., y Tulppo, M.P. (2007). Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *European Journal of Applied Physiology*, 101, 743-751.

- Knowlton, R.C., y Shih, J. (2004). Magnetoencephalography in epilepsy. *Epilepsia*, 45 (Supl. 4), 61-71.
- Kolb, B., y Whishaw, I.Q. (2006). *Neuropsicología Humana*. Madrid: Editorial Panamericana (5ª Edición).
- Kok, A., (2000). Age-related changes in involuntary and voluntary attention as reflected in components of the event-related potential (ERP). *Biological Psychology*, 54 (1-3), 107-143.
- Kramer, A., Colcombe, S., y McAuley, E. (2005). Fitness, aging and neurocognitive function. *Neurobiology of Aging*, 26S, S124-S127.
- Kramer, A., Erickson, K., y Colcombe, S. (2006). Exercise, cognition and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*, 101, 1237-1242.
- Kramer, A.T., Hahn, S., y McAuley, E. (2000). Influence of aerobic fitness on the neurocognitive function of older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 8, 379-385.
- Lane, R. D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., y Tayler, J.F. (2001). Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain and Cognition*, 47, 97-100.
- Laufs, U., Werner, C., Fürster, T., Widmann, T., Pöss, J., Roggia, C., y col. (2009). Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*, 120, 2438-2447.
- Lewis, M.J. (2003). Biomagnetism: A new tool in sport and exercise science. *Journal of Sports Sciences*, 21 (10), 793-802.
- Li, S. C., y Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. En L. G. Nilsson y H. Markowitsch (Eds.). *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 103-146). Seattle: Hogrefe & Huber.
- Lidón, M.B., y García, A. (2009). El papel del entorno próximo en la calidad de vida de las personas mayores autónomas. En En L. López Trigal, A. Abellán y D. Godenau (Eds.), *Envejecimiento, despoblación y territorio*, pp. 347-357. León: Universidad de León. Área de publicaciones.
- Lim, S., Kim, SK., Park, KS., Kim, SY, Cho, BY, Yim, MJ., y Lee, HK. (2000). Effect of exercise on the mitochondrial DNA content of peripherals blood in healthy women. *European Journal of Applied Physiology*, 82, 407-412.
- Linderberger, U., y Baltes, P.B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, 9, 339-355.

- Lobo, A., Ezquerro, V., Gómez-Burgada, F.G., Sala, J.M., y Seva-Diez, A. (1979). El Mini-Examen Cognoscitivo: Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 3, 189-202.
- Loewy, A., y Spyer, K. (1990). *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford University Press.
- Logan, J.M., Sanders, A.L., Snyder, A.Z., Morris, J.C., y Buckner, R.L. (2002). Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms with aging. *Neuron*, 33, 827-840.
- López, L., Abellán, A., y Godenau, D. (2009). Envejecimiento, despoblación y territorio. León: Universidad de León. Área de publicaciones.
- López-García, E., Banegas, JR., Graciani Pérez-Regadera, A., Gutiérrez-Fisac, JL., Alonso, J., y Rodríguez-Artalejo, F. (2003). Valores de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36 en población adulta de más de 60 años. *Medicina Clínica*, 120, 568-573.
- Lorenzo-López, L., Amenedo, E., y Cadaveira, F. (2008). Feature processing during visual search in normal aging: Electrophysiological evidence. *Neurobiology of aging*, 29 (7), 1101-1110.
- Lu, B. (2003). BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Memory*, 10, 86-98.
- Luck, S.J., y Hillyard, S.A. (1995). The role of attention in feature detection and conjunction discrimination: An electrophysiological analysis. *International Journal of Neuroscience*, 80 (1-4), 281-297.
- Luck, S.J., y Ford, M.A. (1998). On the role of selective attention in visual perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 825-830.
- Madden, D.J. (1990). Adult age differences in attentional selectivity and capacity. *European Journal of Cognitive Psychology*, 2, 229-252.
- Madden, D.J., Whiting, W.L., y Huettel, S.A. (2005). Age-related changes in neural activity during visual perception and attention. En: R. Cabeza, I. Nyberg, y D.C. Park, (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*, University Press, Oxford, pp. 157-185.
- Maestú, F., Campo, P., Del Río, D., Moratti, S., Gil-Gregorio, P., Fernández, A., y col. (2008). Increased biomagnetic activity in the ventral pathway in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1320-1327.
- Maestú, F., Fernández, A., Simos, P.G., Gil-Gregorio, P., Amo, C., Rodríguez, R., y col. (2001). Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 12, 3917-3922.

- Maestú, C., Gómez-Utrero, E., Piñeiro, R., y Sola, R.G. (1999). Magnetoencefalografía: Una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revista de Neurología*, 28 (11), 1077-1090.
- Maestú, F., González-Marqués, J., Marty, G., Nadal, M., Cela-Conde, C.J., y Ortiz, T. (2005). La magnetoencefalografía: Una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos. *Psicothema*, 17 (3), 459-464.
- Maguire, E.A., Valentine, E.R., Wilding, J.M., y Kapur, N. (2003). Routes to remembering: The brains behind superior memory. *Nature Neuroscience*, 6, 90-95.
- Maheu, F.S., Joober, R., Beaulieu, S., y Lupien, S.J. (2004). Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short and long-term declarative memory of emotionally arousing material. *Behavioral Neuroscience*, 118 (2), 420-428.
- Malik, M. (1996). Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
- Marcos-Becerro, J.F., y Boraita, A. (2004). El ejercicio y el envejecimiento del sistema cardiovascular. En J.F. Marcos-Becerro y D. Galiano (Eds.). *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp.115-131. Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte.
- Marcos-Becerro, J.F., y Galiano Orea, D. (2004). El envejecimiento y sus problemas. El ejercicio como solución de algunos de ellos. En J.F. Marcos-Becerro y D. Galiano (Eds.). *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp.431-440. Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte.
- Marcos-Becerro, J.F., y Lozano-Teruel (2004). Degradación de las proteínas. Envejecimiento y ejercicio. En J.F. Marcos-Becerro y D. Galiano (Eds.). *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp.101-114. Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte.
- Marcos-Becerro, J.F., y Miquel, J. (2004). Mitocondrias, envejecimiento, músculo y ejercicio. En J.F. Marcos-Becerro y D. Galiano (Eds.). *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp. 59-80. Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte.
- Márquez, S., y de Abajo, S. (2004). Papel del ejercicio en el bienestar psicológico de los ancianos. En J.F. Marcos y D. Galiano (Eds.), *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp. 413-430. Sevilla: Consejería de Turismo y Deporte.
- Martin, J.H. (1998). *Neuroanatomía*. (2ª Ed.) Madrid: Prentice Hall.
- Martínez de la Iglesia, J., Onís, M.C., Dueñas, R., Colomer, A., Taberné, A., y Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *MEDIFAM* (online), 12, 620-630.

- Martinez Sánchez, F. (2002). Emoción y salud. En F. Palmero, E.G. Fernández Abascal, F. Martínez y M. Chóliz (Coord.), *Psicología de la motivación y la emoción*. Madrid: McGraw Hill.
- Matthews, S., Paulus, M., Simmons, A., Nelesen, R., y Dimsdale, J. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage*, 22 (3), 1151-1156.
- McClelland, K.A. (1982). Self-conception and satisfaction: Integrating aged subculture and activity theory. *Journal of gerontology*, 37 (6), 723-732.
- Mc Craty, R., (1997). *Research Overview. Exploring the central role of the heart in human performance*. Boulder Creed, CA: Institute of Heart Math.
- Mc Craty, R., y Watkins, A.(1996). *Autonomic assessment Report. A comprehensive heart rate variability analysis*. Boulder Creed, CA: Institute of Heart Math.
- McDowd, J.M., y Shaw, R.J. (2000). Attention and aging: a functional perspective. En F.I.M. Craik y T.A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition*, 2ª ed. (pp. 221-292). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- McIntosh, A.R., Grady, C.L., Ungerleider L.G., Haxby, J.V., Rapoport, S.I., y Horwitz, B. (1994). Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *The Journal of Neuroscience*, 14, 655-666.
- Meléndez, A. (2000). *Actividades Físicas para Mayores. Las razones para hacer ejercicio*. Madrid: Gymnos.
- Mihalko, S.L., y McAuley, E. (2000). Strength training effects on subjective well-being and physical functions in the elderly. *Journal of Aging and Physical Activity*, 4, 56-58.
- Monteagudo-Piqueras, O., Hernando-Arizaleta, L., y Palomar-Rodríguez, J. (2009). Valores de referencia de la población diabética para la versión española del SF-12v2. *Gaceta Sanitaria*, 23, 6, 526-532.
- Morgan, W.P. (Ed.) (1997). *Physical Activity and Mental Health*. Washington DC: Taylor & Francis.
- Morilla, M. (2001). Beneficios psicológicos de la actividad física y el deporte. *Revista digital efdeportes*, 43.
- Mück-Weymann, M. (2002). Die Herzratenvariabilität als globaler adaptivitätsfaktor in psychoneurokardialen funktionskreisen. En D. Matke, (Eds): *Vom Allgemeinen zumn besonderen: störungsspezifische konzepte und behandlung in der psychosomatic*, (pp. 322-327). Frankfurt/Main: Verlag für Akademische Schriften.
- Muñoz, J. (2002a). *Psicología del envejecimiento*. Madrid: Pirámide.

- Muñoz, J. (2002b). Envejecimiento orgánico y perceptivo. En J. Muñoz, *Psicología del envejecimiento*, pp-43-51. Madrid: Pirámide.
- Muñoz, J., y Alix, C. (2002). Psicología del envejecimiento e intervención psicosocial. En J. Muñoz (Ed.), *Psicología del envejecimiento*, pp-19-26. Madrid: Pirámide.
- Napadow, V., Dhond, R., Purdon, P., Kettner, N., Makris, N., Kwong, K., y Hui, K. (2005). Correlating Acupuncture fMRI in the human brainstem with Heart Rate Variability. *27th Annual International IEEE EMBS CONFERENCE*, Shanghai, China.
- Nobre, A.C., Coull, J.T., Walsh, V., y Frith, C.D. (2003). Brain activations during visual search: Contributions of search efficiency versus feature binding. *Neuroimage*, 18, 91-103.
- Nyberg, L., Maitland, S.B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R.A., Wahlin, A., y Nilsson, L.G. (2003). Selective adult age differences in an age-invariant multi-factor model of declarative memory. *Psychology and Aging*, 18, 149-160.
- Nyberg, L., Sandblom, J., Jones, S., Stigsdotter Neely, A., Petersson, K.M., Ingvar, M., y Bäckman, L. (2003). Neural correlatos of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 13, 728-733.
- O'Connor, M.F., Gundel, H., McRae, K., y Lane, R.D. (2007). Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. *Neuropsychopharmacology*, 32, (10), 2184-2189.
- Oña, A. (2004). Factores psicológicos implicados en los programas de actividad física para la longevidad. En J.F. Marcos y D. Galiano. *Ejercicio, Salud y Longevidad*, pp. 391-412. Andalucía: Consejería de Turismo y Deporte.
- Ortiz, T., Martín-Llorente, C., Amo, C., Maestú, F., y Fernández-Lucas, A. (2003). Estudio magnetoencefalográfico en pacientes con deterioro cognitivo. *Revista de Neurología*, 36, 307-310.
- Ossenblok, P., de Munck, J.C., Colon, A., Drolsbach, W., y Boon, P. (2007). Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia*, 48 (11), 2139-2149.
- Otzenberger, H., Gronfier, C., Simon, C.H., Charloux, A., Ehrhart, J., Piquard, F., y Brandenberger, D.B. (1998). Dynamic heart rate variability: A tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 275, 946-950.
- Paffenbarger, R.S., Blair, Jr., Lee, I.M., y Hyde, R.T. (1993). Measurement of physical activity to assess Elath effects in free-living populations. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25, 60-70.

- Paffenbarger, R.S., Wing, A.L., y Hyde, R.T., (1978). Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *American Journal of Epidemiology*, 108 (3), 161-175.
- Palau-Baduell, M., Salvadó-Salvadó, B., Valls-Santasusana, A., Ortiz, T., y Muñoz-Yunta (2005). Estudio de los trastornos del espectro autista y trastornos del lenguaje mediante magnetoencefalografía. *Revista de Neurología*, 27, (48), S3-S12.
- Palou, P., Ponseti, X., y Borràs, P.A. (2003). *Activitat física per a gent gran: una perspectiva multidisciplinar*. Palma: Universitat de les Illes Balears.
- Papanicolau, A.C., Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., Willmore, L.J., Wheless, J.W., y col. (1999). Magnetoencephalographic zapping of the language-specific cortex. *Journal of Neurosurgery*, 90 (1), 85-93.
- Parasuraman, R., y Nestor, P.G. (1991). Attention and driving skills in aging and Alzheimer's disease. *Human Factors*, 33, 539-557.
- Park, D.C., y Schwarz, N. (2002). *Envejecimiento cognitivo*. Madrid: Médica Panamericana.
- Parra, J., y Velis, D.N. (2000). Nuevas técnicas en neurofisiología: magnetoencefalografía. Contribuciones de la magnetoencefalografía al estudio de la epilepsia. *Revista de Neurología*, 30, 364-370.
- Parrado, E., Cervantes, J.C., Pintanel, M., Rodas, G., y Capdevila, Ll. (2010). Perceived tiredness and heart rate variability in relation to overload during a field hockey world cup. *Perceptual and Motor Skills*, 110, 699-713.
- Parrado, E., Garcia, M. A., Ramos, J., Cervantes, J. C., Rodas, G., y Capdevila, Ll. (2010). Comparison of two devices to detect R-R intervals. *International Journal of Sports Medicine*, 31, 336-341.
- Pelham, HR. (1982). A regulatory upstream promoter element in *Drosophila* hsp 70 heat shock gene. *Cell*, 30, 5175-5228.
- Peterson, M.S., y Kramer, A.F. (2001) Attentional guidance of the eyes by contextual information and abrupt onsets. *Perception and Psychophysics*, 63, 1239-1249.
- Petrini, L., Hennings, K., y Arendt-Nielsen, L. (2009). The effect of visuo-spatial organisation in recognition memory tasks. *Perception*, 38 (5), 763-774.
- Pober, D.M., Braun, B., y Freedson, P.S. (2004). Effects of a single bout of exercise on resting heart rate variability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36 (7); 1140-1148.
- Pollmann, S.Z., y von Cramon, D.Y. (2003). The neural basis of the bilateral distribution advantage. *Experimental Brain Research*, 221, 322-333.

- Procter, R.W., y Van Zandt, T. (1994). *Human factors in simple and complex systems*. Boston: Allyn y Baton.
- Proctor, DN., Sinning, WE, Walro, JM., Sleck, GC., y Lemon, PW (1995). Oxidative capacity of human muscle fiber types: Effects of age and training status. *Journal of Applied Physiology*, 78, 2033- 2038.
- Pujol, J., López-Sala, A., Deus, J., Cardoner, N., Sebastian-Galles, N., Conesa, G., y col. (2002). The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 17, 670-679.
- Rabbitt, P. (1965). An age-decrement in the ability to ignore irrelevant information. *Journal of Gerontology*, 20, 233-238.
- Radley, J.J., y Jacobs, B.L., 2002. 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Research*, 955 (1-2), 264-267.
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional findings. En F.I.M. Craik y T.A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition*, 2<sup>a</sup> ed. (pp. 1-90). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Redila, V.A., y Christie, B.R. (2006). Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, 137 (4), 1299-1307.
- Reuter-Lorenz, P. (2002). Neuropsicología cognitiva del cerebro envejecido. En D.Park y N. Schwarz (Eds.), *Envejecimiento Cognitivo*. Madrid: Panamericana.
- Reuter- Lorenz, P.A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 394-400.
- Reuter-Lorenz, P., Jonides, J., Smith, ES., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., y col. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 174-187.
- Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., y Capdevila, L. (2008). Variabilidad de la frecuencia cardiaca: Conceptos, medidas y relación con aspectos clínicos (I). *Archivos de Medicina del Deporte*, 123, 41-47.
- Salthouse, T.A. (1991). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.
- Sarna, S., Sahi, T., Koskenvuo, M., y Kaprio J (1993) Increased life expectancy of world class male athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25, 491–495.

- Schulman, S.P. (1999). Cardiovascular consequences of the aging process. *Cardiology Clinic*, 17 (1), 35-49.
- Seipel, J.H., y Morrow, R.D. (1960). The magnetic field accompanying neuronal activity: A new for the study of the nervous system. *Journal of Washington Academy of Science*, 50, 1-4.
- Seshadri, S., Wolf, P.A., Beiser, A., Vasan, R.S., Wilson, P.W., Kase, C.S., y col. (2001). Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*, 161(19):2343-2350.
- Shapiro, P.A., Sloan, R.P., Bagiella, E., Kuhl, J.P., Anjilvel, S., y Mann, J.J. (2000). Cerebral activation, hostility and cardiovascular control during mental stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 48, 485-491.
- Simons, J.S., Peers, P.V., Hwang, D.Y., Ally, B.A., Fletcher, P.C., y Budson, A.E., (2008). Is the parietal lobe necessary for recollection in humans?. *Neuropsychologia*, 46, 1185-1191.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Maggio, W.W., Gormley, W.B., Zouridakis, G., Wilmore, L.J., y col. (1999). Atypical temporal lobe language representation: MEG and intraoperative stimulation mapping correlation. *Neuroreport*, 10 (1), 139-142.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., y Papanicolau, A.C. (1998a). Identification of language-specific brain activity using magnetoencephalography. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20 (5), 706-722.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., y Papanicolau, A.C. (1998b). Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15 (4), 364-372.
- Sitte, N., Merker, K., Von Zglinicki, T., y Grune, T. (2000). Protein oxidation and degradation during proliferative senescence of human MRC-5 fibroblasts. *Free Radicals. Biological Medicine*, 28, 701-708.
- Soufer, R., Bremner, J.D., Arrighi, J.A., Cohen, I., Zaret, B.L., Burg, M.M., y Goldman-Rakic, P. (1998). Cerebral cortical hyperactivation in response to mental stress in patients with coronary artery disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 6454-6459.
- Spiriduso, W. W. (1975). Reaction and movement time as a function of age and physical activity level. *Journal of Gerontology*, 30, 435-440.
- Stathi, A., Fox, K.R., y McKenna, J. (2002). Physical activity and dimensions of subjective well-being in older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 10, 76-92.
- Stearns, S.C., Bernard, S.L., Fasick, S.B. Schwartz, R., Konrad, T.R., Ory, M.G., y col. (2001). The economic implications of self-care: The effect of lifestyle, functional

- adaptations, and medical self-care among a national sample of Medicare beneficiaries. *American Journal of Public Health*, 90 (10), 1608-1612.
- Strasser, T. (1988). *Asistencia cardiovascular de los ancianos*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Suay, F. (Ed.) (2008). Efectes ansiolítics i antidepressius de l'exercici físic. En F. Suay, *Psicobiologia de l'esport i de l'activitat física*. València: Guada Impresor, SL.
- Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medical Weekly*, 134, 514-522.
- Sztajzel, J., Jung, M., Sievert, K., y Bayes de Luna, A. (2008). Cardiac autonomic profile in different sports disciplines during all-day activity. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 48, 495-501.
- Szymanski, M.D., Perry, D.W., Gage, N.M., Rowley, H.A., Walker, J., Berger, M.S., y col. (2001) Magnetic source Imaging of late evoked field responses to vowels: Toward an assessment of hemispheric dominance for language. *Journal of Neurosurgery*, 94 (3), 445-453.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
- Thayer, J., Hansen, A., Saus-Rose, E., y Johnsen, B. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function and cognitive performance: The neurovascular integration perspective on self-regulation, adaptation and health. *Annals of Behaviour Medicine*, 37 (2), 141-153.
- Themanson, J.R., y Hillman, C.H. (2006). Cardiorespiratory fitness and acute aerobic exercise effects on neuroelectric and behavioral measures of action monitoring. *Neuroscience*, 141, 757-767.
- Tovar-Spinoza, Z.S., Ochi, A., Rutka, J.T., Go, C., y Otsubo, H. (2008). The role of magnetoencephalography in epilepsy surgery. *Neurosurgery Focus*, 25 (3), 16.
- Treisman, A., y Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, 12, 97-136.
- Tsuji, H., Venditti, F.J., Manders, J.C., Evans, M.G., Larson, C.L., y Feldman, D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90, 878-883.
- Tubi, N., y Caley, A. (1989). Verbal and visuospatial recall by younger and older subjects: Use of matched tasks (Brief reports). *Psychology and Aging*, 4, 493-495.

- Tulppo, M.P., Makikallio, T.H., Seppanen, T., Laukkanen, R.T., y Huikuri, H.V. (1996). Vagal modulation of heart rate during exercise: Effects of age and physical fitness. *American Journal of Physiology*, 274, 424-429.
- Ungerleider, L.G., y Haxby, J.V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 157-165.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2008). Physical activity guidelines for Americans. <http://www.health.gov/paguidelines/guidelines>. Acceso 15 de Mayo, 2010.
- Uusitalo, A.L., Laitinen, T., Vaisanen, S.B., Lansimies, E., y Rauramaa, R. (2004). Physical training and heart rate and blood pressure variability: A 5-yr randomized trial. *American Journal of Physiology (Heart Circulatory Physiology)*, 286, H1821-H1826.
- Valero, M., Pintanel, M., Cervantes, J., Parrado, E., y Capdevila, Ll. (sometido a publicación). Exercise adherence and well-being in university students. *Perceptual and Motor Skills*.
- Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., y Gage, F.H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*, 25 (38), 8680-8685.
- Van Ravenswaaij-Arts, C., Kollée, L., Hopman, J., Stoeltinga, G., y Geijn, H.V. (1993). Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine*, 118, 436-447.
- Vaynman, S., Ying, Z., y Gomez-Pinilla, F. (2006). Revenge of the "sit": how lifestyle impacts neuronal and cognitive health through molecular systems that interface energy metabolism with neuronal plasticity. *Journal of Neuroscience Research*, 84, 699-715.
- Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, M., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., Quintana, J.M., y col. (2005). El cuestionario de salud SF-36 español: Una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 2, 135-150.
- Vrba J., y Robinson, SE. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 25, 249-271.
- Ware, JE. Jr., Kosinski, M., y Keller, SD. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34, 220-233.
- Ware, JE. Jr., y Sherbourne, CD. (1992). The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473-483.
- Weinberg, R., y Gould, D. (1996). *Fundamentos de psicología del deporte y el ejercicio físico*. Barcelona: Ariel.

- Weippert, M., Kumar, M., Kreuzfeld, S., Arndt, D., Rieger, A., y Stoll, R. (2010). Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t& and an ambulatory ECG system. *European Journal of Applied Physiology*.
- Whishaw, I.Q. (2003). Did a change in sensory control of skilled movements stimulate the evolution of the primate frontal cortex?. *Behavioural Brain Research*, 146 (1-2), 31-41.
- Whiting, W.L., Madden, D.J., Pierce, T.W., y Allen, P.A. (2005). Searching from the top down: Aging and attentional guidance during singleton detection. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 58A, 72-97.
- Wolber, M., y Wascher, E. (2003). Visual search strategies are indexed by event-related lateralizations of the EEG. *Biological Psychology*, 63, 79-100.
- Wolfe, J.M., (1998). Visual search. En. Pashler, H. (Ed.), *Attention*. pp. 13-73. Psychology Press, London.
- Wolfe, J.M., y Horowitz, T.S., (2004). What attributes guide the deployment of visual attention and how do they do it?. *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (6), 1-7.
- Woodruff-Pak, D.S. (1997). *The neuropsychology of aging*. Malden, MA: Blackwell.
- Wright, WE., y Shay, JW. (2002). Historical claims and current interpretations of replicative aging. *Nature Biotechnology*, 20, 682-688.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., y Lum, O. (1983). Development and validation of a geriatric depression scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17 (1), 37-49.
- Zarit, J.M., y Zarit, S.H. (1989). Envejecimiento Molar: Fisiología y Psicología del envejecimiento normal. En L.L. Carstensen y B. Edelstein (Eds.), *El Envejecimiento y sus Trastornos*. Barcelona: Martínez Roca.
- Zimmerman, J.E., Thiene, P., y Harding, J.T. (1970). Design and operation of stable rf-biased superconducting point contact, quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. *Journal of Applied Physiology*, 41, 1572-1580.
- Zipes, D.P. y Wellens, H.J. (1998). Sudden cardiac death. *Circulation*, 98, 2334-2351.
- Zouridakis, G., Simos, P.G., Breier, J.I., y Papanicolau, A.C. (1998). Functional hemispheric asymmetry assessment in a visual language task using MEG. *Brain Topography*, 11 (1), 57-65.