



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

**PERFIL DE HIERRO EN EL ADULTO MAYOR SANO: RELACIÓN CON  
LA COGNICIÓN Y EL ELECTROENCEFALOGRAMA**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA:**

**LIC. FRANCISCA FERNANDA SALCEDO DÍAZ**

**COTUTORAS**

**DRA. THALÍA FERNÁNDEZ HARMONY**

**DRA. GLORIA ADELINA OTERO OJEDA**

**LABORATORIO PSICOFISIOLOGÍA, UNAM JURQUILLA**

**COMITÉ TUTOR**

**DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO**

**DR. F. BERNARDO PLIEGO RIVERO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**QUERÉTARO, MÉXICO AGOSTO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Jurado certificamos que la tesis elaborada por: Francisca Fernanda Salcedo Díaz, cuyo título es: “Perfil de hierro en el adulto mayor sano: relación con la cognición y el electroencefalograma” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda\_\_\_\_\_

Secretario (Tutor)

Dra. Gloria Adelina Otero Ojeda\_\_\_\_\_

Vocal

Dr. Carmen Selene Cansino Ortiz\_\_\_\_\_

Suplente

Dr. F. Bernardo Pliego Rivero\_\_\_\_\_

Suplente

Dr. Mauricio Díaz Muñoz\_\_\_\_\_

Aprobado por el Comité Académico

\_\_\_\_\_  
Coordinador del Programa

## RESUMEN

El deterioro cognitivo y el enlentecimiento del electroencefalograma (EEG) se han asociado naturalmente al envejecimiento. En individuos con deficiencia de hierro se ha observado que bajas concentraciones del metal tienen un efecto negativo sobre el funcionamiento cerebral (enlentecimiento del EEG), lo cual se refleja en peor desempeño cognitivo; sin embargo, este efecto no ha sido explorado en adultos mayores sanos. En una muestra de 25 adultos mayores sanos, se exploró la relación entre la ferritina sérica (forma de depósito intracelular del hierro) y el funcionamiento cerebral, evaluado mediante pruebas conductuales: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV) y Batería de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2) y el EEG cuantitativo (qEEG), del cual se obtuvieron valores de potencia absoluta (PA) en banda estrecha (cada 0.39 Hz). Por medio de un análisis "Sparse", se obtuvieron 13 clasificadores variables de PA que, en conjunto, eran explicadas por la concentración de ferritina sérica. Con base en ellas se constituyeron dos grupos: Grupo 1 y Grupo 2, éste último presentaba mayor concentración de ferritina sérica y mayores valores de PA en frecuencias correspondientes a bandas rápidas (alfa 2 y beta1). Con respecto al desempeño cognitivo, el Grupo 2 mostró mayores puntajes que el Grupo 1, en subpruebas que evalúan funciones ejecutivas. Por lo tanto, una mayor concentración de ferritina asociada a mayor frecuencia electroencefalográfica, podría explicar un mejor desempeño en funciones ejecutivas en adultos mayores. Esto sugiere que el enlentecimiento del EEG y el declive cognitivo que se asocian al envejecimiento, podrían estar influidos entre otros por los depósitos de hierro y no estar necesariamente determinados por la edad del sujeto.

## ABSTRACT

Within the natural aging process are cognitive decline and a slower qEEG. It has been observed among some individuals with Iron deficiency, regardless the age, that the lower the iron concentrations are, the slower the qEEG measures will be. This direct negative correlation is also observed as a worse cognitive performance while the qEEG gets slower. However, this effect has never been explored before on a healthy elderly population. Therefore on a sample of 25 healthy older adults, the relationship between serum ferritin (intracellular iron deposits) and the brain electrical activity was explored. The conductual data was obtained through The Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition (WAIS-IV), The Executive Functions, and Frontal Lobes Neuropsychological Battery (BANFE-2) and eyes closed resting EEG recording. Conducting a Sparse analysis 13 variables were obtained from the PA values (taken every 0.39 Hz) and the ferritin concentrations because all together best explained the variability of the data. Based on the previous variables the sample divide into two groups (G1 Y G2) The results show that G2 has greater concentrations of ferritin as higher the PA values were, showing that the frequencies correspond to the alfa and beta bands. As for the cognitive performance, this same group showed higher scores, mainly on the executive function measures, compared to the G1. In conclusion, as higher the ferritin concentrations associated with a higher or faster qEEG frequencies the better the cognitive performance. This could explain the better performance of executive functions on the healthy elderly population. It might suggest that the slowing down of the EEG and the cognitive decline associated with aging could be influenced, among others, by iron deposits and not necessarily determined by the age of the subject.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca de maestría que me otorgó.

Becario No: 859816

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (proyecto PAPIIT-IN200817) por los fondos proporcionados para la realización de este estudio.

A la Dra. Thalía Harmony Baillet, responsable de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, INB, UNAM, por facilitar las instalaciones de la Unidad para el reclutamiento inicial de sujetos.

A cada uno de los sujetos participantes de este trabajo

A la Enf. Ángeles Zavala de la Unidad de Resonancia Magnética, INB, UNAM, por la extracción de sangre para el análisis del receptor soluble de la transferrina.

Lic. Felipe Matehuala encargado del área clínica de la Unidad de Biomecánica, por facilitar el servicio para hacer las medidas antropométricas de los sujetos.

A la M. en C. Adriana González Gallardo, responsable de la Unidad de Proteogenómica, INB, UNAM por facilitar la unidad para el análisis de sangre para el receptor soluble de la transferrina.

Al Dr. Francisco J. Valles Valenzuela, responsable de la Biblioteca del Campus Juriquilla, al MVZ. José Martín García Servín, responsable del Bioterio del INB, al Ing. Ramón Martínez Olvera, responsable de Cómputo del INB y a la Lic. Ma. de Lourdes Lara Ayala, responsable de Videoconferencias del INB, por el apoyo técnico ofrecido para la realización de esta tesis.

A la Dra. Nuri Aranda López, Unidad de Enseñanza, INB, UNAM, por el apoyo brindado durante la maestría y en el proceso de titulación de esta tesis.

A la Dra. Thalía Fernández, responsable del Laboratorio de Psicofisiología, INB, UNAM, por el uso de los equipos de electroencefalografía, la edición de los datos

electroencefalográficos, facilitación de su laboratorio para las entrevistas, aplicación de pruebas cognitivas como también haber apoyado la realización de este estudio y por su apoyo incondicional.

A los doctores Gloria Otero Ojeda y Bernardo Pliego Rivero, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México, por el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis.

A los doctores participantes del comité evaluador: Dra. Selene Cancino Ortiz, Dr. Mauricio Díaz Muñoz y Dra. Sofía Díaz Miranda

Al Dr. Mario A. Rodríguez Camacho, profesor del Laboratorio de Neurometría de FES-Iztacala, UNAM, por el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Jorge Bosch Bayard por el análisis de datos electroencefalográficos y la obtención de los clasificadores electroencefalográficos relacionados con la ferritina sérica y el coeficiente de intraclass.

A mis compañeros de equipo, Lic. Mauricio González López, M. Rodrigo Flores Gallegos, Dra. Carolina Villada Rodríguez por haber apoyado la realización de esta tesis.

A la Lic. Marisela Palomares Vázquez del Laboratorio Médico Polanco, Querétaro, por gestionar el análisis completo de sangre de los sujetos.

CTR Scientific: Laura Magdalena Díaz Cerda por gestionar los implementos para el análisis del receptor soluble de la transferrina.

A mis compañeros de laboratorio: Monserrat, Caty, Berta, Ricardo, Paulina, Lucero, Benito, Alex y Gina por todo su apoyo académico y emocional.

A mis amigas: Stephanie y Astrid por esa palabra de ayuda y la colaboración infinita.

A mi madre Isabel, que desde su vientre me llenó de valor para enfrentar cada obstáculo.

A mis Hermanas: Lorena, Paola, Daniela y Flavia, que con sus palabras y empuje siempre me acompañan.

A mis compañeros y amigos del “Caldero”: Lilia, Marcia, Anabella, Laura, Griselda, Paty, Paloma, Cristina, Edna, Marisa, Jou, Yaya, Carlos, Lalo y Jesús; por siempre regalarme esa palabra de aliento, risas al por mayor y apoyarme en las buenas y en las malas.

A mis pacientes, por la inspiración en realizar esta maestría

A mis estudiantes, por la inspiración, paciencia y acompañamiento que me han otorgado.

A mi querido y paciente hijo: Lautaro, sólo tu hijo sabes todo aquello que hemos tenido que explorar durante estos tres años, cambios de vida, de casa, de escuelas, traslados de un lugar a otro, cambios de amigos y por último con-vivir en una pandemia.

A todos ustedes queridos amigos GRACIAS!

### ***Cambia todo cambia (Mercedes Sosa)***

Cambia lo superficial  
Cambia también lo profundo  
Cambia el modo de pensar  
Cambia todo en este mundo,  
Cambia el clima con los años  
Cambia el pastor su rebaño  
Y así como todo cambia  
Que yo cambie no es extraño,  
Cambia el más fino brillante  
De mano en mano su brillo  
Cambia el nido el pajarillo  
Cambia el sentir un amante  
Cambia el rumbo el caminante,  
Aunque esto le cause daño  
Y así como todo cambia  
Que yo cambie no es extraño  
Cambia el sol en su carrera  
Cuando la noche subsiste

Cambia la planta y se viste  
De verde en la primavera,  
Cambia el pelaje la fiera  
Cambia el cabello el anciano,  
Y así como todo cambia  
Que yo cambie no es extraño,  
Pero no cambia mi amor  
Por más lejos que me encuentre  
Ni el recuerdo ni el dolor  
De mi pueblo y de mi gente  
Lo que cambió ayer  
Tendrá que cambiar mañana  
Así como cambio yo  
En esta tierra lejana  
Cambia todo cambia  
Cambia todo cambia  
Cambia todo cambia  
Cambia todo cambia  
Pero no cambia mi amor



# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>12</b>
2.1	HIERRO: FUNCIONES Y METABOLISMO .....	12
2.2	ABSORCIÓN DEL HIERRO .....	15
2.3	PERFIL DE HIERRO .....	16
2.3.1	<i>Ferritina</i> .....	16
2.3.2	<i>Transferrina</i> .....	17
2.3.3	<i>Índice de Saturación de Transferrina</i> .....	18
2.3.4	<i>Receptor Soluble de Transferrina</i> .....	18
2.3.5	<i>Hemoglobina</i> .....	18
2.4	EL HIERRO EN EL SISTEMA NERVIOSO .....	19
2.4.1	<i>Mielinización</i> .....	20
2.4.2	<i>Síntesis de Neurotransmisores</i> .....	20
2.4.3	<i>Circuitos Prefrontales</i> .....	22
2.5	ASPECTOS COGNITIVOS .....	25
2.5.1	<i>Funciones Ejecutivas</i> .....	25
2.5.2	<i>Inteligencia Cristalizada y Fluida</i> .....	26
2.5.3	<i>Aspectos Cognoscitivos del Envejecimiento</i> .....	26
2.5.4	<i>Papel del hierro en el desempeño cognitivo</i> .....	29
2.5.5	<i>Hierro y cognición en el adulto mayor</i> .....	30
2.6	EL ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG).....	31
2.6.1	<i>Descripción</i> .....	31
2.6.2	<i>Análisis Cuantitativo del EEG</i> .....	34
2.6.3	<i>Hallazgos electroencefalográficos en el envejecimiento</i> .....	37
2.6.4	<i>El Hierro y el Electroencefalograma en Reposo</i> .....	37
<b>3</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>4</b>	<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>40</b>
4.1	HIPÓTESIS EN RELACIÓN A LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL .....	40
4.2	HIPÓTESIS EN RELACIÓN A LA COGNICIÓN .....	40
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>41</b>
5.1	GENERAL .....	41
5.2	ESPECÍFICOS .....	41
	DETERMINAR EN ADULTOS MAYORES SANOS: .....	41
<b>6</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b> .....	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>42</b>
7.1	SUJETOS .....	42
7.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	42
	<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	42
	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	43
	<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	43
7.3	VARIABLES .....	43
7.4	INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN HEMATOLÓGICA Y SÉRICA .....	44
7.5	INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA .....	44
7.6	INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN COGNITIVA .....	44
7.6.1	<i>Escala de inteligencia de Wechsler para adultos versión IV (WAIS-IV)</i> .....	44
	<b>(Test de Wechsler, versión española, 2012)</b> .....	44

7.6.2	<i>Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)</i> .....	45
7.7	ANÁLISIS DE DATOS .....	46
	CONSIDERANDO QUE: .....	46
<b>8</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>49</b>
8.1	DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS .....	49
8.2	SELECCIÓN DE CLASIFICADORES DEL ELECTROENCEFALOGRAMA .....	49
8.2.1	<i>Análisis de Concordancia</i> .....	52
8.3	ANÁLISIS JERÁRQUICO DE CONGLOMERADOS .....	53
8.4	ANÁLISIS DE MEDIAS .....	54
8.4.1	<i>Electroencefalograma</i> .....	54
8.4.2	<i>Concentración de Ferritina Sérica</i> .....	57
8.4.3	<i>Pruebas Cognoscitivas</i> .....	58
<b>9</b>	<b>DISCUSION</b> .....	<b>60</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>66</b>
<b>11</b>	<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>68</b>
<b>12</b>	<b>ANEXO I</b> .....	<b>79</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> CLASIFICADORES. VARIABLES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS QUE CONFORMAN LA ECUACIÓN DISCRIMINANTE .....	50
<b>TABLA 2.</b> CLASIFICACIÓN DE SUJETOS EN CADA GRUPO .....	54
<b>TABLA 3.</b> CARACTERÍSTICAS DE CADA GRUPO .....	54
<b>TABLA 4.</b> COMPARACIÓN DE CLASIFICADORES ENTRE GRUPOS.....	56
<b>TABLA 5.</b> COMPARACIÓN DE PRUEBAS COGNITIVAS DE ACUERDO A LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ( $P \leq 0.05$ ) DE LAS PUNTUACIONES.....	59
<b>TABLA 6.</b> CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS CENTRALES Y COMPLEMENTARIAS DEL WAIS-IV TOMADO DE ROSAS ET AL., 2009.....	79
<b>TABLA 7.</b> MAPA CONCEPTUAL DE LA BATERÍA DE FUNCIONES EJECUTIVAS (BANFE) .....	81
<b>TABLA 8.</b> COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES TOTALES DE PRUEBA WAIS-IV, DE ACUERDO A LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ( $P \leq 0.05$ ) DE LAS PUNTUACIONES.....	82
<b>TABLA 9.</b> COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES TOTALES DE PRUEBA WAIS-IV, DE ACUERDO A LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ( $P \leq 0.05$ ) DE LAS PUNTUACIONES.....	83
<b>TABLA 10.</b> COMPARACIÓN DE LAS SUBPRUEBAS DEL BANFE, DE ACUERDO A LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ( $P \leq 0.05$ ) DE LAS PUNTUACIONES. ....	84
<b>TABLA 11.</b> COMPARACIÓN DE LOS ÍNDICES TOTALES DE PRUEBA BANFE, DE ACUERDO A LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ( $P \leq 0.05$ ) DE LAS PUNTUACIONES. ....	88

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> CORTEZA PREFRONTAL DORSOLATERAL .....	22
<b>FIGURA 2.</b> CORTEZA PREFRONTAL ORBITOFRONTAL.....	23
<b>FIGURA 3.</b> CORTEZA PREFRONTAL FRONTOMEDIAL.....	24
<b>FIGURA 4.</b> ESQUEMA DE COLOCACIÓN DE ELECTRODOS EN EL CUERO CABELLUDO DE ACUERDO AL SISTEMA INTERNACIONAL 10-20. ....	32
<b>FIGURA 5.</b> TRANSFORMADA DE FOURIER.....	35
<b>FIGURA 6.</b> POTENCIA ABSOLUTA DE ALFA (EN AZUL) .....	36
<b>FIGURA 7.</b> DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA DE LOS CLASIFICADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS QUE SE ASOCIAN A LA CONCENTRACIÓN DE FERRITINA SÉRICA, SEPARADOS POR BANDAS DE FRECUENCIA. A: DELTA, B: ALFA 2, C: BETA 1.....	51
<b>FIGURA 8.</b> COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRA CLASE (CCI).....	52
<b>FIGURA 9.</b> DENDROGRAMA RESULTANTE DEL ANÁLISIS DE CONGLOMERADOS .....	53
<b>FIGURA 10.</b> PUNTAJES Z DE POTENCIA ABSOLUTA (PA) DE LOS CLASIFICADORES POR CADA GRUPO.....	55
<b>FIGURA 11.</b> PROMEDIO DE LA CONCENTRACIÓN DE FERRITINA SÉRICA EN CADA GRUPO.....	57

## 1 INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural, paulatino, irreversible que dura toda la vida, en el cual se conjugan cambios anatómicos, fisiológicos y psicológicos (Gainza y Nivardo, 2004); según el informe de la ONU: “Perspectivas de la población mundial 2019”. En el año 2050 una de cada seis personas en el mundo tendrá 65 años o más, por lo tanto, el envejecimiento supone un reto social y sanitario, siendo una de las principales estrategias en el abordaje de los factores de riesgo, tales como los nutricionales (Montejano et al., 2014).

Los micronutrientes son vitaminas y minerales requeridos por el organismo, dentro de los cuales tenemos los oligoelementos tales como calcio, flúor, cobre, hierro, entre otros, que intervienen en diferentes procesos metabólicos (Reynaud, 2014).

El hierro es un metal versátil como catalizador biológico, envuelto en funciones esenciales como el transporte de oxígeno, cadena de transferencia de electrones, formación de mielina, síntesis de DNA y de neurotransmisores como serotonina y dopamina (Beard, 2003; Toxqui y De Piero, 2003; Youdum et al., 2010).

La deficiencia de hierro (con o sin anemia) y su relación con deterioro cognitivo y actividad eléctrica cerebral ha sido principalmente estudiada en lactantes, adolescentes y adultos (Jáuregui, 2014; Lozoff, 2007; Murray-Kolb , 2011; Otero et al., 2008). No obstante, en adultos mayores existen pocos estudios, de los cuales la mayoría se han llevado a cabo en sujetos institucionalizados y con anemia (Atti et al., 2006; Beard et al., 1997; Stephan et al., 2011). Por ello, consideramos oportuno indagar la relación entre el hierro, actividad cerebral y habilidad cognitiva en adultos autónomos de 60 años y más. Es importante destacar que este estudio se centra sobre la relación entre los niveles del hierro

corporal en su forma almacenada (ferritina) y el desempeño cerebral en adultos mayores sanos.

Dado que nos propusimos profundizar sobre los parámetros normales del hierro, del perfil de hierro seleccionamos estudiar solamente la ferritina sérica ya que constituye la forma del depósito intracelular del metal (Forrellat, et al., 2000). La ferritina sérica no sólo es un indicador de la reserva del hierro sino también de la posible existencia de daño celular, de inflamación y de estrés oxidativo (Toxqui et al., 2010).

Por ello, en este trabajo planteamos identificar en adultos mayores sanos autónomos no institucionalizados, la relación entre la ferritina sérica con respecto a la actividad eléctrica cerebral y también algunas funciones cognitivas.

## 2 ANTECEDENTES

### 2.1 Hierro: Funciones y Metabolismo

El Hierro es el cuarto metal más abundante en la tierra y el más abundante de los metales de transición. Es una molécula con un alto potencial de óxido-reducción, ya que tiene la capacidad de alternar entre el estado férrico ( $\text{Fe}_{3+}$ ) y el estado ferroso ( $\text{Fe}_{2+}$ ), por tal motivo forma parte de muchos procesos metabólicos (Anderson y Vulpe, 2010)

#### Potencial de óxido – reducción del Hierro\*

$$\text{Fe}_{2+} = -0.44 \text{ E}^{\ominus} \text{ (volts)}$$

$$\text{Fe}_{3+} = +0.77 \text{ E}^{\ominus} \text{ (volts)}$$

$$\Delta_{\text{abs}} = +1.21 \text{ E}^{\ominus} \text{ (volts)}$$

\* *En relación a un electrodo estándar de  $\text{H}_2$  bajo condiciones estándar: presión atmosférica 1.0 Atm, temperatura 23.5 oC y concentración 1.0 M. (Bard, et al., 1985)*

Por su potencial electroquímico este elemento participa como cofactor de innumerables enzimas, tales como los citocromos a, b y c, constituyentes de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria; y en la lipoxigenasa, enzima que participa en procesos de inmunidad, senescencia celular y cicatrización de heridas. Actúa también como modulador de la transcripción genética, activado por el grupo hemo del factor transcripcional HAP1; asimismo forma parte de la ribonucleótido-reductasa, enzima limitante en la síntesis de DNA. También es cofactor de la enzima tirosina hidroxilasa, enzima limitante del sistema dopaminérgico en la síntesis de catecolaminas, entre muchísimas otras funciones (Anderson y Vulpe, 2010; Ponka, et al., 2015).

Según Forrellat et al. (2000) el metabolismo del hierro incluiría procesos tales como:

- i. Regulación de la absorción intestinal
- ii. Transporte del hierro
- iii. Captación celular
- iv. Su propio almacenamiento (ferritina)
- v. Incorporación del metal a las proteínas
- vi. Reciclado del mineral
- vii. Excreción del hierro

Las proteínas tipo hemo (heme) contienen la mayor cantidad de hierro, entre ellas hemoglobina y mioglobina, respectivamente encargadas del transporte de oxígeno en los eritrocitos y su almacenamiento en miocitos. Citando a Forrellat et al. (2000), “del contenido total del hierro consumido (máximo de 20.0 mg/día, del cual es absorbido 3.5 a 4 mg en mujeres y 4 a 5 mg en hombres) el 65% se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15 % está contenido en enzimas y mioglobina, el 20% restante se encuentra como hierro de depósito (unido a ferritina y hemosiderina), y sólo entre el 0.1 y 0.2% se encuentra unido a transferrina, en sí misma el almacén de hierro circulante”.

El hierro requerido diariamente proviene de:

- a) La recirculación del mismo hierro corporal ya que no poseemos un sistema específico de excreción de este metal. Posterior a la muerte celular por medio de la fagocitosis de los eritrocitos senescentes y de todo tipo de células dañadas o muertas, se recaptura la mayor parte del hierro proteico contenido en los grupos hemo y en enlaces de coordinación con cisteína, de los cuales en respuesta a una dieta balanceada, se pierden diariamente 1-2 mg.
  
- b) La absorción intestinal por la ingesta diaria. En los niños, hasta los 12 meses de edad, el metabolismo del hierro depende en un 30% del

contenido en los alimentos. En los adultos, el 95% del mineral proviene de la recirculación del mismo (Forrelat et al., 2000).

La cantidad de hierro que se ingiere en la dieta normal varía entre 15 y 20 mg al día y de ese total sólo hasta 5.0 mg son absorbidos por día a través de las paredes del intestino delgado. El excedente se elimina por las heces. El hierro absorbido se liga a la transferrina y este complejo es distribuido sistémicamente en el organismo (Ponka et al., 2015). De acuerdo a las necesidades celulares particulares el complejo circulante hierro—transferrina se une a los receptores membranales de transferrina (RTf), y este complejo es internalizado a la célula por endocitosis. Al interior del endosoma el hierro férrico es liberado en el medio ácido de endosomas y se convierte a su forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), el que es transportado a través de la membrana del endosoma por medio del transportador de iones divalentes tipo 1 (DMT-1) (por sus siglas en inglés) y de ahí a los sitios de uso. Uno de ellos, retículo endoplásmico asociándose a innumerables proteínas durante la síntesis de estas. Esta asociación constituye entonces el "pool" fisiológico de hierro en uso. El resto pasa a ferritina, permaneciendo en esta última forma como el "pool" de depósito intracelular de hierro (Anderson y Vulpe, 2010; Forrelat et al., 2000; Ponka et al., 2015). Cuando se rebasan los niveles de almacenamiento, se forma la hemosiderina (Anderson y Vulpe, 2010). De esta manera, el hierro metálico nunca se encuentra en forma libre sino siempre asociado en los tres compartimientos fisiológicos mencionados: de transporte, de uso y de almacenamiento.

La principal función de la ferritina es garantizar el depósito intracelular de hierro que pueda emplearse posteriormente en diversas funciones celulares actuando como cofactor de enzimas, principalmente como parte del grupo hemo y en enlaces proteicos asociado a cisteína (Forrelat et al., 2000).

La homeostasis celular del hierro en el organismo es alcanzada a través de un complejo proceso de retroalimentación molecular regulado por biodisponibilidad y la demanda del metal y así alternando entre la activación genética, la transcripción de los genes implicados, la síntesis de proteínas y su



correspondiente modificación postranscripcional (Forrelat et al., 2000), es decir adición del hierro.

## **2.2 Absorción del Hierro**

En los vertebrados el hierro se encuentra asociado a proteínas de dos formas, como hierro tipo hemo y tipo no-hemo. El primero, unido al grupo hemo, como en hemoglobina y mioglobina y el segundo en enlaces de coordinación con cisteína. El hierro hemo presente en la dieta siempre es de origen animal y está presente en las carnes de bovinos, ovinos y cerdo así como en pescado, pollo y huevo. Principalmente debido a la existencia de un transportador intestinal de hierro hémico tiene mejor absorción que el hierro férrico de origen vegetal, presente en forma de sales de sulfato. Este se encuentra en espinacas, frijoles, avena, acelgas, etc. Se ha observado que el hierro tipo hemo presenta mayor solubilidad en la mucosa del duodeno (Toxqui y De Piero, 2003), por lo tanto, favorece la absorción del hierro no-hemo además de que se conoce un receptor y transportador específico para esta forma.

A pH neutral el hierro férrico es virtualmente insoluble, así que su absorción también depende de la composición ácida de la secreción intestinal, y la presencia de otros ácidos como los ácidos ascórbico y cítrico favorece su absorción. Se ha llegado a la conclusión de que el pH bajo es el mejor facilitador de la absorción del hierro tipo no-hemo (Forrelat et al., 2000).

Entre los factores que alteran y reducen la absorción del hierro se encuentran el consumo de té negro y café, que reducen su absorción en un 60% y 40%, respectivamente por su alto contenido de taninos. Por otra parte, los fitatos, que se localizan en las fibras del arroz, trigo y maíz constituyen potentes inhibidores de la absorción del hierro (Brune, et al., 1992).

La absorción del hierro también disminuye con la ingesta de bloqueadores  $H_2$ , tetraciclinas, leche, bebidas carbonatadas que contienen fosfatos y multivitamínicos con sales de calcio, fósforo o magnesio (Alleyne et al., 2008). Esto último, debido a que el DMT-1 funcionalmente ha sido implicado en el

transporte competitivo de la forma ferrosa del hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ), con los otros metales divalentes ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  y  $\text{Cu}^{2+}$ ) (Oluyemisi, Latunde-Dada y Simpson, 2010). También el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos ocasiona pérdidas patológicas de hierro a nivel digestivo por gastritis y esofagitis (Moreno, et al., 2009)

## **2.3 Perfil de Hierro**

Según la “*Guía de práctica en salud mexicana para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro*”, los exámenes clínicos completos para determinar la DH son: biometría hemática completa y perfil de hierro. Es importante señalar aquí que la DH no implica anemia y que en caso de DH los indicadores clínicos de los niveles de hierro corporales muy bien pueden estar dentro de los límites establecidos como no patológicos. Sin embargo, se ha demostrado que la DH es un factor de riesgo conduciendo a un desempeño psicomotor por debajo de lo óptimo y a la presencia de habilidades cognitivas disminuidas (Otero et al., 2008)

### **2.3.1 Ferritina**

Como ya se mencionó, las reservas estacionarias de hierro corporal se localizan asociadas a ferritina, una proteína intracelular. Esta consiste en un multímero de 24 subunidades, 2 ligeras (L) y 2 pesadas (H) forma esférica y que puede almacenar hasta 4,000 átomos de hierro en su forma férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ). La oxidación del estado  $\text{Fe}^{2+}$  al  $\text{Fe}^{3+}$  se realiza al interior del complejo en lo que se conoce como centro ferroxidante. Dependiendo del tejido y de la etapa de desarrollo, predomina en ese complejo la forma ligera (hígado humano) o la pesada (corazón humano). El origen genético es diferente para cada subunidad, estando codificada la forma L en el cromosoma 19 y la H en el cromosoma 11. En su forma altamente saturada se le conoce como oligoferritina y bajo condiciones de bajo almacenamiento de hierro o desprovista del metal es conocida como apoferritina. Esta proteína se localiza predominante en forma soluble en citosol y

algunas formas de reciente identificación se conocen en mitocondria y en el núcleo celular. Para fines clínicos y de diagnóstico general de la condición de almacenamiento de hierro corporal se ha determinado que existe una muy alta correlación entre su expresión celular y la forma sérica. Esta última es el monómero L, soluble y que generalmente contiene poco hierro. De ahí que su concentración en plasma sanguíneo es un indicador importante de la magnitud de las reservas totales de hierro corporal. La ferritina sérica facilita las mediciones cuantitativas en el monitoreo de la tendencia ya sea hacia la carencia o el exceso de hierro. Por otra parte, también se ha visto que es muy estable en adultos sanos (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2011; Wang et al., 2010)

En varones y mujeres postmenopáusicas, concentraciones de ferritina menores que 20 µg/dl, y en mujeres premenopáusicas concentraciones menores a 12 µg/dl confirman el diagnóstico de DH (British Committee for Standards in Hematology, 2009). Valores entre 13 y 99 µg/l son inciertos en términos de reserva de hierro (Eisenstaedt, et al., 2006). Sin embargo, valores mayores a 100 µg/dl definitivamente excluyen la DH. En términos de desempeño cognitivo no se ha investigado la relación de este con estos valores hacia la baja. Este, por lo tanto, es un trabajo pionero en ese sentido.

### **2.3.2 Transferrina**

En el organismo humano, el hierro circula como  $Fe^{+3}$  unido a la proteína transportadora del mismo transferrina. Esta capta el hierro de los sitios de absorción en la mucosa intestinal, enterocitos, y lo lleva a todos los órganos del cuerpo donde es utilizado.

En el individuo normal sólo la tercera parte de la transferrina se satura con hierro, estando el resto libre para unir y transportar cualquier eventual aporte. La actividad fisiológica de la transferrina se puede determinar eficazmente midiendo la capacidad total de fijación de hierro (TIBC, *total iron-binding capacity*). La TIBC se encuentra aumentada en anemias post-hemorrágicas, y ferropénicas en general, en insuficiencias hepáticas y fisiológicamente en los últimos meses del embarazo. Disminuye en cambio en la hemocromatosis, en ciertas anemias con disproteinemia (infecciosas, neoplásicas, nefropáticas, etc.) en las hepatopatías

crónicas, y en las grandes pérdidas proteicas del síndrome nefrótico (Dixon, 1973). La literatura registra 250-400 µg/dl como el rango normal de valores para transferrina.

### **2.3.3 Índice de Saturación de Transferrina**

Esta es la relación porcentual entre el contenido de hierro sérico y la capacidad total de unión del hierro a la transferrina, sus valores normales se hayan entre 20-50% (World Health Organization (WHO), 2004). Presenta una alta variabilidad producto de la poca disponibilidad del hierro sérico y la transferrina.

### **2.3.4 Receptor Soluble de Transferrina**

El receptor soluble de transferrina (sTrfR) ha sido propuesto para discriminar procesos inflamatorios. Los niveles séricos de sTrf están inversamente relacionados con las reservas de hierro. Es decir, los niveles elevados predicen DH y *viceversa*. Sus niveles de referencia oscilan entre 2.6 y 9.9 mg/dl y no existen reportes de diferencia entre hombres, mujeres en edad fértil, mujeres menopáusicas ni entre razas (Eisenstaedt et al., 2006). La prueba del sTrf es confiable para identificar la anemia por DH y de su diferenciación por otras causas de anemia (Eisenstaedt et al., 2006).

### **2.3.5 Hemoglobina**

La hemoglobina (Hg) es la proteína más abundante que contienen los eritrocitos y esta misma constituye el medio de transporte de oxígeno sistémico en el organismo. El estado de anemia está definido como una caída de los niveles de Hg por debajo de los niveles normales, los cuales dependen importantemente de la altura sobre el nivel del mar a la que el individuo resida (Guía de práctica clínica (GPC), 2010). A nivel del mar los niveles normales de la misma son: en hombres, 13.5 a 17.5 g/dl y en mujeres 12.0 a 15.5 g/dl. A alturas mayores la baja en la tensión de O<sub>2</sub> ambiental promueve una mayor síntesis de Hg.

Cuando la DH es suficientemente importante como para que no alcance para la síntesis de hemoglobina, aparece la anemia; de modo que la hemoglobina

no es un buen parámetro para evaluar la DH ya que la caída de hemoglobina aparece en la última fase de la DH.

## **2.4 El Hierro en el Sistema Nervioso**

El hierro participa en innumerables procesos metabólicos. En el SNC interviene como cofactor enzimático durante la síntesis, degradación y almacenamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina (Beard, 2003; Youdum et al., 2010). Los depósitos cerebrales del metal se han correlacionado directamente con los sitios de expresión de los receptores dopaminérgicos tipo D2 específicamente en todo el cuerpo estriado. También se sabe que el hierro, siendo un cofactor crucial en la oxidación mitocondrial, la síntesis de lípidos da lugar a un proceso de mielinización neuronal óptimo (Otero et al., 2012; Piñero y Connor, 2000; Youdim et al., 1983).

Los requerimientos de hierro en el cerebro son bastante altos, dado que este órgano consume hasta una cuarta parte de la energía corporal disponible. Esto es, la actividad cerebral impone grandes demandas de ATP (Piñero y Connor, 2000).

La barrera hematoencefálica (BHE) permite controlar la entrada de hierro al parénquima cerebral. Todo parece indicar que a partir de un transporte transcelular, es decir del endotelio vascular directamente a astrocitos, se transfiere el complejo hierro/transferrina. Una vez al interior del tejido cerebral la transferrina es distribuida a los oligodendrocitos y al plexo coroideo, secretándose únicamente de éste último hacia el fluido cefalorraquídeo. El hierro se integra a cada célula de acuerdo a sus requerimientos metabólicos y por ende a la distribución de receptores membranales de transferrina en su superficie. Posteriormente a la internalización del complejo hierro-transferrina, el metal pasa al depósito de ferritina intracelular (Vallée, 2017). De forma global, se encuentran mayores concentraciones de hierro en la sustancia blanca, y se han determinado concentraciones notablemente altas en los ganglios basales, núcleos profundos del cerebelo y sustancia negra, tendencia que aumenta con la edad (Beard J, 2003; Connor J., 1993; Piñero y Connor J., 2000; Youdim y Gerlach, 2010).

### **2.4.1 Mielinización**

Durante el neurodesarrollo, el hierro y la ferritina presentes en los oligodendrocitos son fundamentales en el proceso de mielinización. De hecho, las expresiones de ferritina y ARNm de la transferrina, son eventos tempranos en la diferenciación de los oligodendrocitos (Bloch, et al., 1985). Esto se ve apoyado porque el receptor de transferrina en el cerebro se haya principalmente expresado en los oligodendrocitos, por lo que se infiere que el hierro participaría importantemente en el proceso de mielinización neuronal (Connor J, 1993).

Una anemia ferropénica fetal o neonatal tiene consecuencias negativas en la formación de mielina y en estas etapas el suplemento de hierro no corrige completamente el retraso motor y/o cognitivo provocado por la deficiencia de mielina (Jáuregui, 2014). Por otro lado, la DH también modifica la síntesis de lípidos, siendo el nivel de peroxidación de éstos mayor en situación de DH. Bajo estas condiciones los niveles de citocromo C se ven disminuidos junto con una reducción en un 60% de los niveles de fosfatidilinositol. De acuerdo a esto es de esperarse una modificación severa en la síntesis de mielina, ya que en la composición final de las membranas bilipídicas el fosfatidilinositol se presenta en una proporción de 3:1 con respecto a otros fosfolípidos y lipoproteínas. Por lo tanto, al presentarse DH el componente lipídico se ve afectado negativamente, lo que implica una alteración en la producción de mielina y, como consecuencia, en la propagación del impulso nervioso (Yehuda, 1990).

### **2.4.2 Síntesis de Neurotransmisores**

El hierro interviene en procesos de síntesis, degradación y almacenamiento de neurotransmisores. En el caso de catecolaminas, es un cofactor de enzimas tales como tirosina hidroxilasa, constituyente en sí del paso limitante en la formación de dopamina, noradrenalina y adrenalina. También es cofactor de la enzima triptófano hidroxilasa, otra enzima limitante en la síntesis de serotonina, se relaciona directamente con la enzima monoamina-oxidasa, enzima crítica en la

degradación de los neurotransmisores antes mencionados (Beard J y Connor 2003; Youdim, et al., 1983).

Una de las formas para estudiar los fenómenos relacionados con el hierro, ha sido investigando lo que sucede en la anemia ferropénica y/o DH, ya sea en humanos o en modelos animales. Como se cita en Otero, et al. (2012), el sistema dopaminérgico es el único del cual se ha podido determinar una relación crucial con el estado del hierro corporal. Cuando éste baja en el cerebro más allá de un 15% de lo normal, sin que exista anemia declarada, se observan alteraciones biológicas y conductuales relacionadas con dicho sistema de neurotransmisión que se encuentra implicado en procesos cognitivos tales como las funciones ejecutivas (FE), que se especifican más adelante.

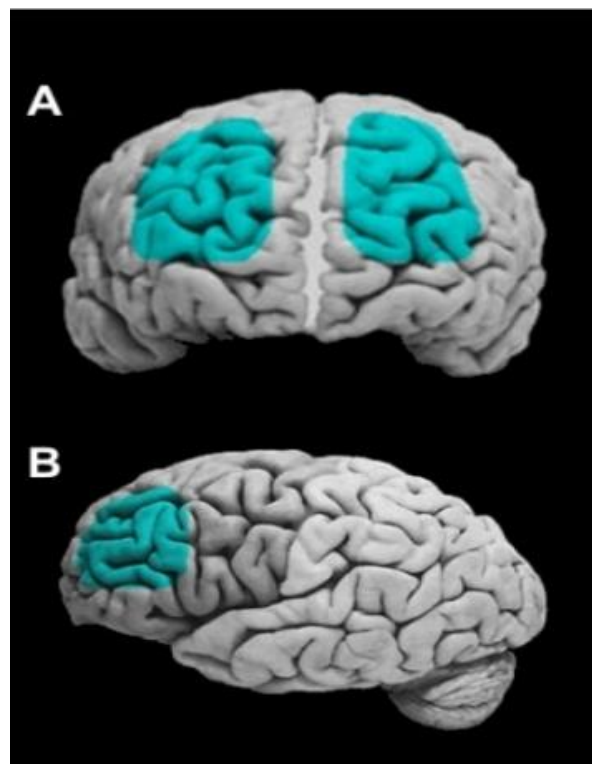
La DH en ratas se relaciona a una disminución generalizada de receptores a dopamina, tipo D1 y D2, en ganglios basales. Asimismo se han visto afectadas las enzimas transportadoras de dopamina, serotonina, noradrenalina (Lozzof, 2007). Beard J et al. (2003) han encontrado altos niveles plasmáticos de noradrenalina y una baja termorregulación. Igualmente Lozzof, (2007), en modelos de ratas fetal y neonatas con DH, se ha reportado que en el hipocampo existe una disminución en la formación de sinapsis y crecimiento y arborización dendrítica. Asimismo, Beard J y Connor J (2003) encuentran que la DH altera también el funcionamiento de la corteza frontal. El hipocampo participa en la memoria espacial y en otras funciones cognitivas y emocionales. También se ha señalado que, en roedores en gestación con restricción de hierro, además de limitación en el crecimiento se afecta el cuerpo estriado (Beard J, 2003), formando parte de los ganglios basales (putamen y caudado) que se relaciona con funciones ejecutivas (Flores y Ostrosky, 2012). En aquellas regiones cerebrales donde no se encontraron modificaciones en los depósitos de hierro, el sistema dopaminérgico quedó intacto (Beard J, 2003).

### 2.4.3 Circuitos Prefrontales

La corteza prefrontal (CPF) es considerada como la región primaria en la mediación de habilidades de un mayor orden cognitivo. Anatómicamente y funcionalmente se divide en tres regiones principales: CPF dorsolateral, medial y orbital o ventral (Flores y Ostrosky, 2012).

#### Corteza prefrontal dorsolateral

Corresponde a la porción más anterior (Figura 1), área 10 de Brodmann (AB), y es considerada una región supramodal o cognitiva ya que no procesa directamente información sensorial (Flores y Ostrosky, 2012). La CPF dorsolateral se ha asociado principalmente con las funciones ejecutivas antes mencionadas: habilidades de resolución de problemas, planificación, desarrollo de estrategias, y memoria de trabajo (Koziol y Budding, 2008).

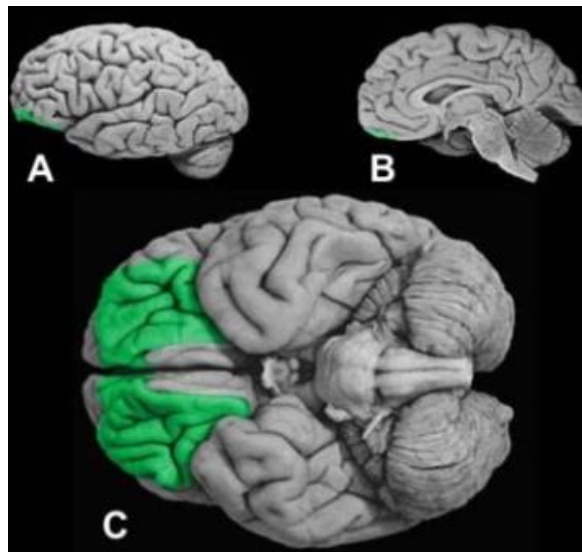


**Figura 1.** *Corteza Prefrontal Dorsolateral*



La CPF orbitofrontal presenta dos circuitos, uno medial y otro lateral (Figura 2) (Flores y Ostrosky, 2012). Se ha sugerido que el circuito medial de la CPF orbitofrontal integra y modula el entorno interno y visceral (Koziol y Budding, 2008). Nuevos estudios han identificado que las FE relacionadas con el factor “riesgo-beneficio” de una determinada decisión (emocional/motivacional) se encuentran fuertemente asociadas a la CPF orbitofrontal medial (Friedman et al., 2015; Flores y Ostrosky, 2012). Individuos con daño en la CPF orbitofrontal presentan conducta desinhibida. Se ha postulado entonces que se puede observar el buen funcionamiento de la CPF orbitofrontal por medio de pruebas neuropsicológicas que determinen el control autoinhibitorio.

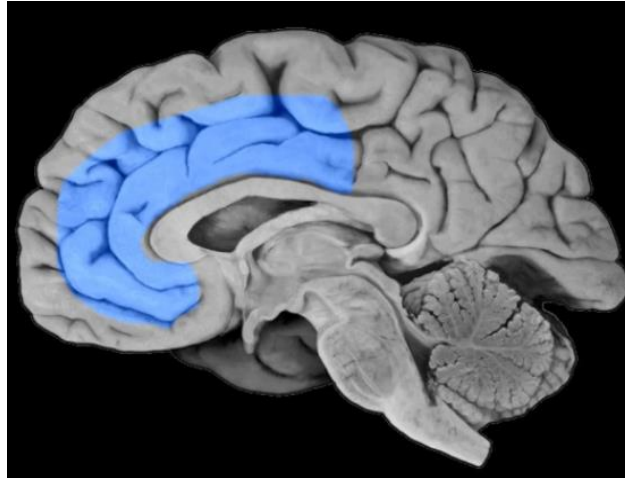
El circuito lateral (AB47 y AB12) se ha relacionado con el procesamiento de los matices negativos y positivos de las emociones (Flores y Ostrosky, 2012).



**Figura 2.** *Corteza Prefrontal Orbitofrontal*

### Corteza prefrontal medial

Flores y Ostrosky (2008) señalan que la CPF medial participa activamente en los procesos de inhibición, en la detección y resolución de conflictos, así como en la regulación y el esfuerzo atencional. Las porciones más anteriores se encuentran involucradas en los procesos de mentalización (Figura 3).



**Figura 3.** *Corteza Prefrontal Frontomedial*

## 2.5 Aspectos Cognitivos

### 2.5.1 Funciones Ejecutivas

Se consideran funciones ejecutivas (FE) a los procesos cognitivos o capacidades para planear, controlar y regular el pensamiento y la conducta permitiendo organizar, integrar y manipular la información adquirida (Friedman et al., 2006). Las FE son indispensables para organizar el comportamiento y conseguir objetivos a corto o largo plazo, regulando las emociones y el comportamiento. Permiten desarrollar actividades independientes, propositivas y productivas. (Anderson y Wardill, 2008; Flores y Ostrosky 2012).

Las FE incluyen los siguientes elementos:

- a) *Organización*: capacidad que permite situar los estímulos semánticos en categorías, también coordinar y secuenciar la información para conseguir un óptimo aprendizaje
- b) *Control inhibitorio*: permite autorregular la tendencia de generar respuestas impulsivas, siendo una función primordial para la conducta y la atención.
- c) *Flexibilidad mental y utilización de la retroalimentación*: cuando una respuesta o una hipótesis de un problema no resultan ser los adecuados para el contexto, entonces se requiere flexibilidad para no persistir con la misma respuesta.
- d) Generación de hipótesis

*Planeación*: selección de estrategias eficientes para la resolución de problemas.

*Abstracción*: actitud para percibir y analizar la información de manera más profunda.

*Memoria de Trabajo*: proceso mediante el cual la información se almacena y manipula temporalmente mientras es procesada.

*Atención sostenida*: capacidad para atender selectivamente un estímulo y mantener la atención en este durante un período prolongado.

### **2.5.2 Inteligencia Cristalizada y Fluida**

El modelo teórico sobre inteligencia fluida y cristalizada propuesto por Horn y Cattell, se diseñó para comprender las habilidades cognitivas en el envejecimiento (Matsuda y Masahiko, 1998).

La inteligencia cristalizada (Gc) hace referencia al conocimiento y habilidades adquiridas mediante la cultura y la educación formal a lo largo de la vida, se ha asociado a la capacidad de resolución de nuevos problemas, aplicando recursos previamente adquiridos (Cattell 1963; Hunt, 2001). En cambio, la inteligencia fluida (Gf) se define como la habilidad de adquirir nuevos conceptos y adaptarlos a situaciones desconocidas (Horn, 1985); complementando esta definición, Ramírez, et al. (2016) como el *“uso intencionado de diversas operaciones mentales en la resolución de problemas nuevos, la formación de conceptos e inferencias, clasificación, generación y evaluación de hipótesis, extrapolación y transformación de la información”*.

Se plantea que la Gf está representada por diferencias individuales en el funcionamiento cerebral y tendería a declinar con la edad, no así la Gc (Cattell y Horn, 1966; Hunt 2001), la que incluso puede llegar a incrementarse al pasar los años (Li Y, et al., 2013). Diversos estudios han intentado esclarecer la relación entre Gc y Gf. Citando a Russell, Babcock demostró que en sujetos con daño cerebral, la prueba de vocabulario se encuentra menos deteriorada que pruebas que requieren de un mayor pensamiento deductivo (citado en Russell, 2012). Asimismo, los estudios de Friedman et al. (2006), señalan que sujetos con daño frontal han presentado puntajes bajos para Gf y normales para Gc, infiriendo que la prueba de inteligencia WAIS es más sensible a la inteligencia cristalizada.

### **2.5.3 Aspectos Cognoscitivos del Envejecimiento**

La probabilidad de presentar deterioro físico y cognitivo aumenta con la edad, aunque muchos adultos mayores no experimentan deterioro físico ni cognitivo. Las enfermedades crónicas que afectan el funcionamiento cognitivo se

experimentan con frecuencia en adultos mayores. En la escala de Wescheler se propone que la edad produce un efecto en los patrones de algunas subpruebas de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler. Al menos hasta los 70 años los adultos mayores presentan puntuaciones más altas en pruebas de vocabulario e información. En cambio, muestran una relación negativa con la edad en pruebas de razonamiento tales como diseño de bloques y matriz de razonamiento; y descensos aún más precipitados en pruebas de velocidad de procesamiento como sustitución de símbolos de dígitos y búsqueda de símbolos (Drozdick et al., 2013). Otros autores mencionan que con la edad disminuyen también las capacidades de memoria de trabajo, atención y resolución de problemas (Li Y et al., 2013).

Las habilidades de inteligencia cristalizada aumentan o permanecen iguales hasta los 50 años y comienzan a disminuir a partir de los 70 años. Se ha postulado que la función Gf tiene su pico a la edad de 20 años, seguido de una meseta entre 20-50 años y terminando con una caída de habilidades más allá de los 55 años de edad (Li S. et al., 2004; Salthouse, 2004; Woodard, 2010).

Salthouse (2011) sugiere que algunas relaciones de la edad con ciertos procesos cognitivos se asocian a cambios neurobiológicos relacionados con la edad. Dichos cambios producidos por el envejecimiento normal son disminución del número y longitud de dendritas, menor número de axones, deterioro miélinico y pérdida de sinapsis. También se ha descrito una disminución en el volumen e integridad de la sustancia blanca, lo cual podría reducir la eficiencia de las redes neuronales (Anderson y Wardill, 2008). Esto también se ve reflejado en el electroencefalograma en reposo ya que aumentan las ondas lentas (Babiloni et al., 2006)

El modelo HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) plantea que durante la realización de tareas cognitivas la actividad prefrontal en adultos mayores presenta un patrón bilateral (ambos hemisferios), mientras que en jóvenes dicha actividad es asimétrica. Esto se explicaría como un fenómeno compensatorio, producto de déficits cognitivos asociados con la edad (Cabeza, 2002). Las alteraciones cognitivas relacionadas con la edad corresponden a

dominios específicos y además existe una variabilidad entre sujetos. Se presentan principalmente dos hipótesis al respecto:

*i. Retrogénesis de la sustancia blanca.* Las fibras mielinizadas tardíamente serían las más vulnerables a la degeneración con la edad y con la enfermedad. Invirtiendo el orden de adquisición de las funciones del desarrollo humano normal (De Ajuriaguerra et al., 1964; Reisberg et al., 1999).

*ii. Andamiaje del Envejecimiento Cognitivo.* Debido a los cambios estructurales y biológicos que ocurren con la edad, habría una reorganización cortical extendiéndose la actividad cerebral hacia los lóbulos frontales, disminuyendo la asimetría cortical (HAROLD) como mecanismo compensatorio para poder tener un adecuado desempeño cognitivo (Park y Bischof, 2013).

Como plantean Fernández, Pedraza y Gallo (2013), otro supuesto en esta misma teoría es la hipótesis de Reserva Cognitiva, la cual establece que las diferencias individuales en adaptabilidad y flexibilidad de las redes neuronales, subyacentes a los procesos cognitivos, pueden permitir lidiar mejor con los cambios cerebrales.

Un segundo enfoque para la evaluación del funcionamiento cognitivo adopta un modelo cualitativo flexible de pruebas de hipótesis, el cual indica que los cambios en los lóbulos frontales serían el reflejo del incremento en la prevalencia de enfermedades durante el envejecimiento, más que el reflejo de cambios cerebrales producto de este. Asimismo, nuevos estudios han desarrollado metodologías que excluyen cualquier patología en el adulto mayor y han estudiado subgrupos de edades, encontrando que las FE disminuyen únicamente en adultos mayores de 80 años (Anderson y Wardill, 2008).

Siguiendo los planteamientos de esta teoría, en cuanto a las funciones ejecutivas que se verían afectadas sobre los 80 años, se halla la flexibilidad cognitiva y aquellas tareas donde se deben fijar objetivos; la atención no se afecta, por lo tanto, pareciera que aquellas FE que se adquieren más tempranamente son

más resistentes al proceso del envejecimiento, mientras que las adquiridas tardíamente muestran deterioro relacionado con la edad, lo que apoyaría la teoría de la retrogénesis (Anderson y Wardill, 2008).

#### **2.5.4 Papel del hierro en el desempeño cognitivo**

La deficiencia de hierro se ha asociado con menores puntajes en dominios cognitivos específicos. Tanto en lactantes, niños, adolescentes como adultos, se ha visto un efecto negativo en atención, capacidades espaciales, memoria espacial y memoria selectiva (Otero et al., 2008). También en bebés se han reportado menores puntajes en inteligencia en general, comportamiento y emociones (Jáuregui, 2014; Murray-Kolb L, 2011). Niños entre 2 y 5 años mostraron menores puntuaciones en pruebas de percepción de sonidos ambientales, lenguaje receptivo, habilidades motoras gruesas, desventajas en la ejecución de tareas psicométricas y lenguaje expresivo (Beltrán, Matute, Vázquez y Zarabozo, 2011). Otero et al. (1999) estudiaron la relación entre niños con DH y la prueba WISC-R (prueba de Wechsler para niños) encontrando menores puntajes en las subpruebas de *Información*, *Comprensión* y *Diseño de bloques* como también en cada uno de los puntajes generales de la prueba. Las variables del perfil de hierro que tuvieron mayor significancia fueron hemoglobina, hierro y ferritina.

Los diferentes estudios concuerdan en que los efectos cognitivos del déficit de hierro son modificables y pueden mejorar con suplementos de hierro. Sin embargo, parece haber periodos críticos durante el desarrollo pues si la anemia ferropénica ocurre tempranamente en la vida y no es tratada oportunamente, parece ser que nunca habrá una recuperación completa a nivel cognitivo (Lozoff, 2011). Por ejemplo, Las deficiencias en memoria espacial y selectiva y los procesos de control inhibitorio y planeación no mejoraron con el suplemento de hierro (Lozoff, 2007).

### **2.5.5 Hierro y cognición en el adulto mayor**

En individuos mayores de 60 años se ha asociado la anemia con y sin DH (hemoglobina menor a 12 mg/dl en mujeres y de 13 mg/dl en hombres) al desempeño cognitivo. Cabe destacar que en todas estas investigaciones los individuos se hayan institucionalizados lo cual implica que al encontrarse menos activos esto probablemente influya en el nivel cognitivo. Algunos de ellos presentan además comorbilidades como diabetes e hipertensión. Los hallazgos muestran que los sujetos anémicos tienen mayor riesgo de padecer demencia, a partir de los criterios de DMS-III (Atti et al., 2006; Beard et al., 1997; Stephan et al., 2011) y de acuerdo a la escala general de funciones cognitivas (Denny et al., 2006; Shah et al., 2011). Otros estudios también encuentran relación entre el puntaje en el MMSE y la anemia en adultos mayores (Atkinson et al., 2005; Ng, Fenget al., 2008). En individuos anémicos las funciones ejecutivas también disminuyen (Chaves et al., 2006; Denny et al., 1997) así como la atención selectiva (Lucca et al., 2008) y la memoria (Deal et al., 2009). Particularmente en mujeres Shah et al. (2009) encontraron afectadas la memoria episódica y la memoria de trabajo.

En los últimos años varios estudios han señalado la relación entre enfermedad de Alzheimer y la acumulación de hierro en el cerebro, especialmente en el giro temporal superior y corteza frontal. Existe una disminución de receptores de transferrina y por tanto un aumento de ferritina, todo en conjunto incrementando el riesgo oxidativo (Ayton et al., 2015; Bartzokis et al., 2004; Bester et al., 2013; Faux et al., 2014; Glinka et al., 1997; Goozee et al., 2017; Piñero y Connor, 2000). En sujetos que padecen de Alzheimer se han encontrado niveles elevados de ferritina sérica (Faux et al., 2014). Se ha correlacionado también la EA con anemia aunque aún no se entiende tal relación. Algunos autores sugieren que la síntesis de hemoglobina se altera con EA y otros plantean que la anemia puede ser una de las causas de tal deterioro cognitivo (Andro et al., 2013)

Goozee et al. (2017) estudiaron a adultos mayores sanos, dividiendo la muestra entre quienes tienen menor y mayor riesgo de padecer EA, basados en



las concentraciones de proteína  $\beta$ -amiloide neocortical (NAL). Al comparar grupos encontraron que los sujetos diferían significativamente en los niveles de ferritina sérica, siendo mayor la concentración de ferritina en aquellos con mayor riesgo de desarrollar EA. Aunque la ferritina sérica no fue un buen predictor de NAL, al explorar la relación entre riesgo de desarrollar EA con la concentración de todas las variables del perfil de hierro, la ferritina fue el único elemento que distinguió entre alto y bajo riesgo.

## **2.6 El electroencefalograma (EEG)**

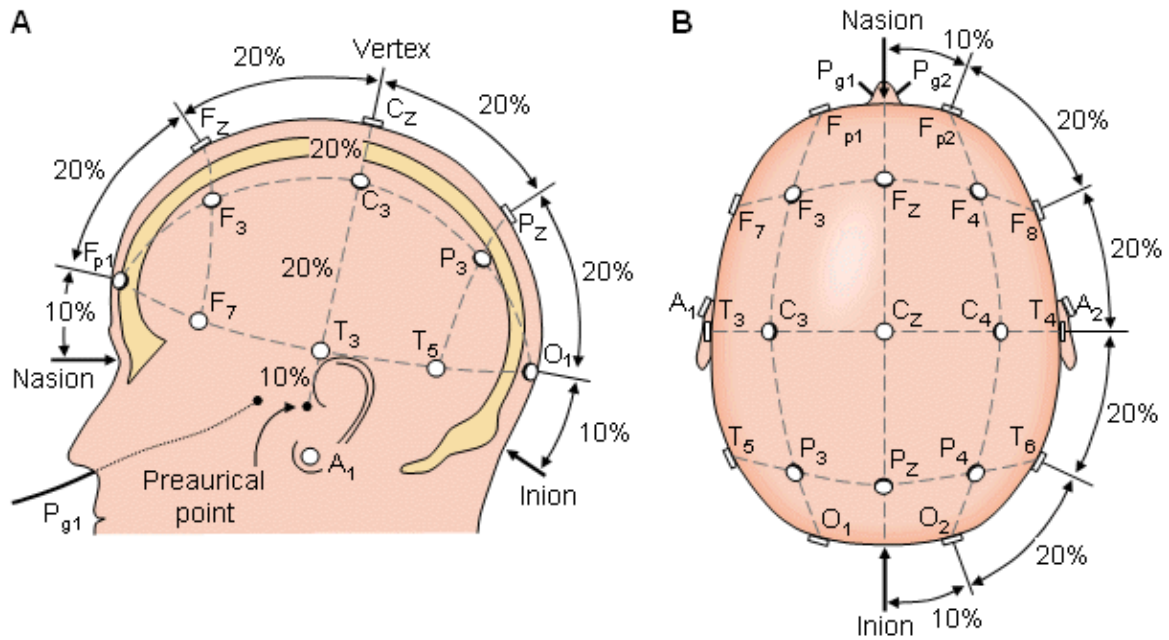
### **2.6.1 Descripción**

El EEG es una técnica de exploración funcional del SNC, no invasiva y de bajo costo que mide la actividad eléctrica cerebral cortical espontánea sobre el cuero cabelludo. El origen de dicha señal está dado principalmente por las neuronas piramidales de la corteza cerebral. De acuerdo a la disposición espacial de las neuronas en el plano de los pliegues de la corteza cerebral cada una de estas neuronas constituye un pequeño dipolo, cuya polaridad final depende de la actividad sináptica aferente excitatoria o inhibitoria (Ramos-Argüelles et al., 2009).

Para poder registrar la actividad eléctrica cerebral es necesario colocar electrodos en el cuero cabelludo. En afán de estandarizar la colocación de los electrodos, Jasper (1958) diseñó el ahora universalmente reconocido *Sistema Internacional 10-20*, el cual permite que independientemente del tamaño y forma de la cabeza, las estructuras subyacentes a determinado electrodo sean las mismas para todos los sujetos (Figura 4).

Existen dos tipos de montaje:

- i) bipolar, que registra la diferencia de voltaje entre dos electrodos colocados en el cuero cabelludo y;
- ii) referencial, que registra la diferencia de potencial entre un electrodo colocado en el cuero cabelludo y otro colocado en un sitio eléctricamente neutro como pueden ser los lóbulos de las orejas.



**Figura 4.** Esquema de colocación de electrodos en el cuero cabelludo de acuerdo al Sistema Internacional 10-20.

## **Ritmos del EEG**

Se considera un ritmo en el EEG a aquellos grafoelementos que aparecen regularmente y tienen forma y duración similar (Steriade, 1988). A continuación se describirán las características de los cuatro ritmos clásicos: delta, theta, alfa y beta bajo condiciones fisiológicas normales, es decir, en ausencia de patología.

### Ritmo Delta

Descrito por Grey Walter en 1936 (Owen,1997; Niedermeyer y Shomer, 2011), comprende a un grupo heterogéneo de ritmos con distintos mecanismos y niveles de origen dentro del tálamo y la neocorteza. Éste está asociado al sueño de ondas lentas y al control inhibitorio (concentración) durante algunas tareas. En el adulto normal sólo se observa en las fases de sueño de ondas lentas 3 y 4 y abarca frecuencias menores de 4 Hz. Su amplitud oscila entre 150 y 200  $\mu$ V.

### Ritmo Theta

Fue descrito por Walter y Dovey (1944). En niños se presenta en estado de vigilia, en cambio en el adulto normal no hay ritmo theta en estado de vigilia salvo si el individuo está realizando alguna tarea que involucre atención o memoria de trabajo. Es característico de las etapas 2 y 3 del sueño de ondas lentas y su frecuencia oscila entre 4 y 7 Hz.

### Ritmo Alfa

Fue descrito por Hans Berger en 1929. Este es el ritmo más frecuente en el adulto en estado de vigilia y en reposo. Se aprecia mejor con ojos cerrados en condición de relajación y se atenúa con la luz (apertura de ojos) y actividad mental. Se localiza principalmente en regiones occipitales con frecuencias entre 8 y 12 Hz. En adultos tiene una amplitud menor de 50  $\mu$ V, teniendo forma sinusoidal y modulado en amplitud de manera fusiforme (Steriade et al., 1990).

### Ritmo Beta

También fue descrito por Hans Berger, aparece cuando el sujeto en vigilia abre los ojos o realiza tareas mentales y se observa en regiones centrales y frontales con frecuencias que oscilan entre 13 y 30 Hz. (Steriade et al., 1990). En el adulto presenta amplitudes menores a 30  $\mu$ V.

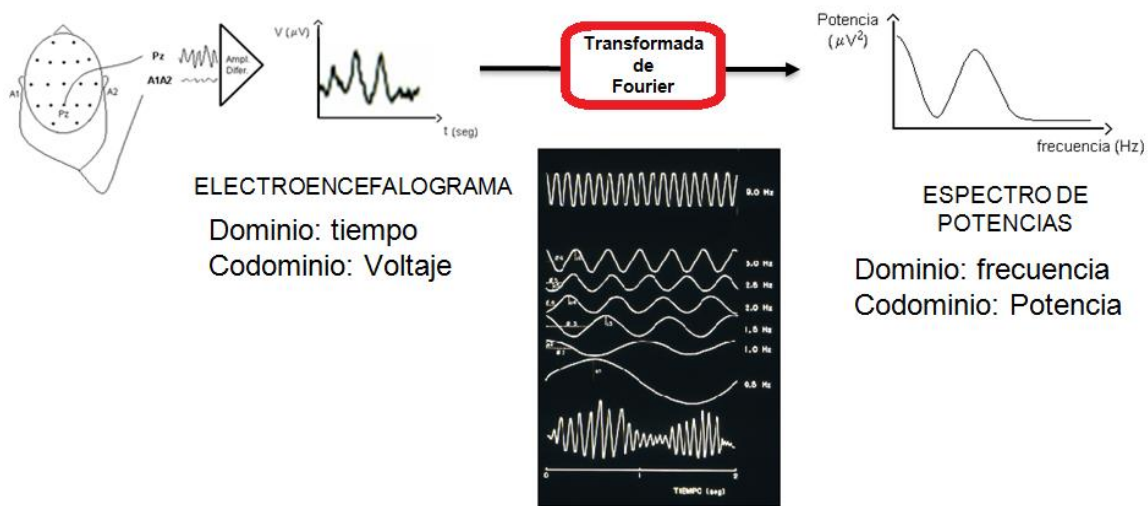
#### **2.6.2 Análisis Cuantitativo del EEG**

El análisis del EEG básicamente involucra la selección de segmentos *ad hoc* dentro de la extensión total del mismo registro. Condiciones *ad hoc* se refiere primordialmente a la ausencia de artefactos en el registro (ver más abajo) resultantes frecuentemente de movimientos corporales no deseados o de actividad eléctrica espuria proveniente de los aparatos mismos de registro o de la red eléctrica. Condiciones *ad hoc* también se refiere, por ejemplo, a la realización de una tarea mental y condiciones específicas de sueño o de vigilia y/o ambientales. Una vez seleccionado un número adecuado de segmentos libres de artefactos bajo las condiciones escogidas, en nuestro caso y de manera óptima 24 segmentos de 2.56 s de duración cada uno, lo que da cuenta de 61.44 s del registro total, se procede al análisis estadístico.

Los artefactos son señales cuyo origen no es cerebral. Entre ellas destacan los movimientos oculares, que introducen una actividad lenta cuando estos son pendulares. Si son de parpadeo, estos introducen una actividad de frecuencia alfa o theta. Otro tipo de artefacto son las contracciones musculares, los que dan origen al electromiograma. La actividad eléctrica muscular puede confundirse con actividad beta y generalmente se observa en regiones temporales y occipitales.

Lo que caracteriza al registro EEG son los diversos ritmos que se presentan (arriba descritos) que tienen una relación con la conducta. Dado que el principal descriptor de un registro de EEG es la frecuencia de sus oscilaciones (medida en Hz) y que el contenido de frecuencias del EEG es muy variable, se deben utilizar métodos de series de tiempo para analizarlo. El método más utilizado es calcular el Espectro de Potencias de la señal por medio de la transformada rápida de

Fourier (FFT por sus siglas en inglés). La señal de EEG (que se encuentra en el dominio del tiempo) puede convertirse en una señal en el dominio de las frecuencias al aplicarle la FFT. Haciendo una analogía con el prisma de Newton, que descompone a la luz blanca en todas las frecuencias del espectro de colores, la FFT descompone al EEG en todas sus frecuencias. Esta transformación permite resaltar las características dependientes de la frecuencia, en vez de las características dependientes del tiempo (Figura 5).



**Figura 5.** *Transformada de Fourier*

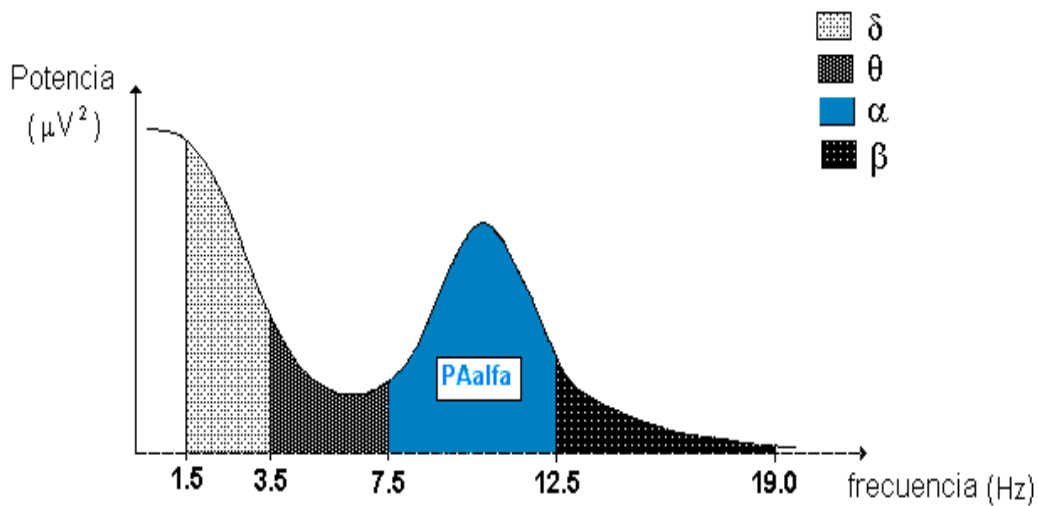
Transforma al EEG (señal en el dominio del tiempo) en un espectro de potencias (señal en el dominio de las frecuencias) mediante la descomposición de la señal en su frecuencia fundamental y sus armónicos. Nótese la analogía de la Transformada de Fourier con el prisma de Newton. La primera descompone a una señal compleja en su espectro de frecuencias; el prisma de Newton descompone la luz blanca (compleja, porque contiene a todos los colores) en los diferentes colores puros.

En el espectro de potencias del EEG se pueden hacer dos tipos de análisis: por banda estrecha (la banda puede ser tan estrecha como la frecuencia fundamental) o por banda ancha. Para hacer el análisis de banda ancha, se definen bandas de frecuencia (en el eje de las X). Comúnmente estas bandas se definen conservando los rangos de frecuencias de los ritmos. Las bandas clásicas son: delta (1-3.5 Hz), theta (3.6-7.5 Hz), alfa (7.6-12.5 Hz) y beta (12.6-30 Hz). Los límites de estas bandas varían ligeramente de un autor a otro. En ocasiones

es conveniente subdividir estas bandas; por ejemplo, alfa se puede subdividir en  $\alpha_1$  (asociada a atención) y  $\alpha_2$  (asociada a memoria semántica). Ver figura 56.

Entre las medidas más comúnmente empleadas están la potencia absoluta (PA) y la potencia relativa (PR) en una banda.

En el análisis de Banda Ancha del EEG se define la *potencia absoluta* (PA) de una banda como el área bajo la curva definida por los límites de frecuencia de dicha banda (Figura 6); la *potencia relativa* (PR) de una banda a su vez está determinada por el porcentaje de la PA de esa misma frecuencia con respecto a la suma total de PA de todas las frecuencias (100%).



**Figura 6.** Potencia Absoluta de Alfa (en azul)

Por otra parte, a partir de una base de datos normativa establecida por rango de edades se puede atribuir o no un criterio de normalidad al EEG de cada sujeto. De acuerdo a dicha norma, la PA se transforma a valores Z mediante la siguiente fórmula:

$$Z = (X - \mu) / \sigma$$

Donde X es el valor de PA del individuo y  $\mu$  y  $\sigma$  son la media y la desviación estándar, respectivamente, de los sujetos normales de la misma edad del individuo.

### **2.6.3 Hallazgos electroencefalográficos en el envejecimiento**

El envejecimiento conlleva cambios orgánicos que se pueden apreciar en un EEG en reposo, tales como disminución en la frecuencia (Chang, Schomer y Niedermeyer, 2011) y la amplitud del ritmo alfa en regiones occipitales (Coben et al., 1990). Asimismo, se pueden apreciar ondas theta dispersas, aparición ocasional de ondas delta, principalmente en derivaciones temporales y predominantemente en el hemisferio izquierdo (Gil-Nagel et al., 2002)

Los cambios vistos en el EEG de adultos mayores muestran modificaciones graduales: aparición de alfa frontal y disminución de su frecuencia y amplitud; enlentecimiento global de todo el EEG, e incrementos en PA delta (0.5-3.4 Hz) y theta (3.5-7.5 Hz). Según Chang et al. (2011) estos cambios son característicos de patologías degenerativas, vasculares o fibrilares pero no son propios de la vejez. Las frecuencias bajas de alfa están asociadas a procesos de atención, mientras que las altas de alfa reflejan procesos de memoria semántica (Klimesch, 1988). Sobre todo en el envejecimiento “natural” la potencia del ritmo de alfa occipital disminuye, lo que probablemente se asocie con cambios en el sistema colinérgico del cerebro anterior (Sarter y Bruno, 1998).

Cuando se comparan adultos mayores sanos con aquellos que padecen Alzheimer, se encuentra en el EEG en reposo que en éstos últimos presentan mayores potencias de delta y theta y menor potencia de alfa y/o de beta posterior (Rossini et al., 2007). Otros estudios han encontrado en sujetos con daño cognitivo leve (DCL) un incremento en la actividad lenta en regiones temporofrontales (Rodríguez-Valdés et al., 2008). En resumen, en el trastorno neurocognitivo, antiguamente llamado demencia y DCL, se observa un EEG con características exacerbadas de envejecimiento.

### **2.6.4 El Hierro y el Electroencefalograma en Reposo**

Los adultos y niños con DH presentan un EEG en reposo más “envejecido” que lo que corresponde a su edad, ya que presentan un aumento de la actividad

de ondas lentas y disminución de actividad alfa; también presentan una asimetría occipital o una asimetría frontal (Otero et al., 1999; Tucker, 1982 y 1984).

Luego de dar tratamiento con sulfato de ferroglicina a adultos con anemia ferropénica, el EEG tiende a normalizarse, así lo demuestran los estudios de (Kececi y Degirmenci, 2008). Ellos encuentran que disminuye la potencia del EEG en todas sus bandas exceptuando gamma. También identificaron que las áreas frontales no presentaron cambios en ninguna banda.

El EEG en reposo de bebés entre 3 y 12 meses de edad con anemia ferropénica muestra mayor PA Theta que los individuos control, y estos últimos presentan mayor PA alfa en regiones centrales posteriores. También se normalizó el EEG luego de administrarles hierro, aumentó la PA alfa occipital y de la línea media, mientras que la PA theta disminuyó en todas las derivaciones (Otero et al., 2019).



### **3 JUSTIFICACIÓN**

WHO (2015) afirma que hoy en día y por primera vez en la historia la mayoría de la población mundial tiene una esperanza de vida sobre los 60 años, aunque subraya que el alcance de una mayor longevidad dependerá en gran medida del nivel de salud poblacional. Varios estudios han relacionado los niveles de hierro corporal en el adulto mayor con el desempeño cognitivo-conductual (Beard et al., 1997, Atkinson et al., 2005; Atti et al., 2006; Denny et al., 2006; Chaves et al., 2006; Ng, Fenget al., 2008; Lucca et al., 2008; Deal et al., 2009; Shah et al., 2011; Stephan et al., 2011). En dichos estudios, sin embargo, la mayoría de los sujetos han sido individuos con comorbilidades que al momento del estudio se encontraban institucionalizados. Hasta ahora, desafortunadamente, no existen investigaciones sobre la relación entre la condición psicofisiológica del adulto mayor sano y los niveles corporales de hierro.

Se sabe que niveles subóptimos de hierro corporal, por ejemplo en casos de deficiencia de hierro (DH), inclusive subclínica y muy lejos de la anemia, alteran negativamente el desempeño psicomotor. Las investigaciones hechas en adultos mayores han establecido que la DH, con o sin anemia, tiene implicaciones negativas en los ámbitos físico, emocional y cognitivo. Tales hallazgos (Denny et al., 2006; Chaves et al., 2006; Lucca et al., 2008; Deal et al., 2009; Shah et al., 2011) muestran que en adultos mayores con DH y/o anemia se ven afectadas negativamente varias funciones cognitivas: atención, memoria, funciones ejecutivas y cognición en general.

Con respecto a los correlatos electroencefalográficos en reposo, los hallazgos muestran que tanto niños como adultos con DH presentan aumento de actividad lenta y disminución de actividad alfa. Sin embargo, después de tratamiento con hierro medicamentoso la actividad eléctrica cerebral tiende a normalizarse (Kececi et al., 2008; Otero et al., 2019). Cabe destacar que la gran mayoría de los estudios realizados en adultos no contempla a la población del adulto mayor.

Considerando que esta es cada vez más numerosa a nivel mundial, es importante prestar atención entonces al estado de salud cognitiva y psicofisiológica de este grupo etario con respecto a otros parámetros sanitarios como es el contenido de las reservas corporales de hierro y ello con vistas a mejorar su calidad de vida.

## **4 HIPOTESIS**

### **4.1 Hipótesis en relación a la actividad eléctrica cerebral**

Los adultos mayores sanos con mayor concentración de ferritina sérica, estando dentro de los límites clínicamente normales, tendrán un electroencefalograma más rápido, lo que se reflejará en:

- a) menores valores de PA theta.
- b) mayores valores de PA alfa.

### **4.2 Hipótesis en relación a la cognición**

Los adultos mayores sanos con mayor concentración de ferritina sérica, estando dentro de los límites clínicamente normales, tendrán mejor desempeño en las pruebas cognitivas WAIS IV (por sus siglas en inglés Weschsler Adult Intelligence Scale) y BANFE-2 (Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales).

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 General.**

Describir la relación entre los niveles corporales de hierro, el electroencefalograma en reposo y el desempeño cognitivo en el adulto mayor sano.

### **5.2 Específicos.**

Determinar en adultos mayores sanos:

- a) La asociación entre las variables del EEG, *i. e.*, las frecuencias alfa, beta, delta y theta, potencia absoluta, con la concentración de ferritina sérica dentro de límites clínicamente normales.
  
- b) El desempeño cognitivo y su relación con la concentración de ferritina sérica dentro de límites clínicamente normales.

## **6 TIPO DE ESTUDIO**

Descriptivo, relacional, observacional.

## **7 SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 Sujetos**

Se reclutaron 25 adultos mayores sanos, sobre 60 años con una media de 68 ± 5.74 años; 12 femeninos, a quienes se les aplicaron los reactivos del enunciado 7.2. Quienes cumplieron con dichos criterios de inclusión y las pruebas clínicas descritas a continuación.

### **7.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de inclusión**

- Edad: mayor o igual a 60 años
- Escolaridad mínima: Secundaria terminada.
- Diestros: para homogeneizar muestra en el uso de hemisferios.
- Con actividad física constante medida con la escala INACVIDIAM (Inventario de actividades de la vida diaria en el adulto mayor). (Acosta, 2011)
- Examen neurológico normal (Mini-mental)
- Examen psiquiátrico (Entrevista clínica) no debían satisfacer criterios para ninguna enfermedad psiquiátrica (demencia, delirium, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, amnesia, depresión, ansiedad, abuso de sustancias, etc).
- Mini-mental: Puntaje  $\geq 25$ .
- Escala de depresión geriátrica: Puntaje  $\leq 10$  (Fernández M et al., 2002).
- Abuso de alcohol con escala AUDIT: Puntaje  $\leq 8$  (Alcohol Use Disorder Identification Test)
- Shipley-2: Puntaje CA  $\geq 80$  y Puntaje CB  $\geq 80$ . Esta es una prueba de inteligencia breve, discrimina por edad proporcionando una medida rápida y confiable de la capacidad intelectual y el deterioro cognitivo por medio de subpruebas verbales y no verbales. (Shiple et al., 2014)
- Nivel de Colesterol, de normal a alto,  $\leq 239$  mg/dl.
- Carta de consentimiento informado firmada por el sujeto.

### **Criterios de exclusión**

- Historial de trauma craneoencefálico con pérdida de conocimiento.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular
- Presentar enfermedad psiquiátrica en la evaluación.
- Uso de ansiolíticos o medicamentos que afecten al SNC.
- Presentar diabetes, hipercolesterolemia, hipo o hipertiroidismo o hipertensión no controladas.
- Presentar Anemia
- Ferritina  $\leq 13$  mg/dl
- Anestesia general en el último año.

### **Criterios de eliminación**

- No concluir las evaluaciones.
- Presentar al momento de ya haber iniciado el protocolo, alguno de los criterios de exclusión.

### **7.3 Variables**

#### **Variable Independiente:**

- Concentración de ferritina sérica

#### **Variables dependientes:**

- Potencia en banda estrecha (cada 0.39Hz) para cada derivación del EEG en condición de reposo con ojos cerrados.
- Coeficiente Intelectual (CI) total del WAIS IV.
- Índices de Comprensión verbal, Razonamiento Perceptual, Memoria de trabajo, Velocidad de procesamiento e Índice Total del WAIS-IV.
- Subescalas de WAIS IV (Figuras incompletas, Vocabulario, Dígitos y símbolos, semejanzas, diseño de cubos, aritmética, matrices, retención de

dígitos, Información, Comprensión, Búsqueda de símbolos, sucesión de letras y números)

- Subescalas de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BANFE (Anexo 1, Tabla 6).

#### **7.4 Instrumentos de valoración hematológica y sérica**

A todos los sujetos participantes se les tomó una muestra de sangre y de la cual se determinó el perfil de hierro. Todo esto en forma privada en el Laboratorio Médico Polanco.

#### **7.5 Instrumentos de valoración electroencefalográfica**

A todos los sujetos se realizó un registro de EEG en reposo con ojos cerrados durante 10 minutos o más, empleando el Sistema MEDICID IV y el software TrackWalker 2. Se utilizó una gorra (electrocap) con 19 electrodos de plata colocados según el sistema internacional 10-20 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz). En este estudio se empleó como referencia los lóbulos de las orejas en cortocircuito.

#### **7.6 Instrumentos de evaluación cognitiva**

Se aplicó a cada sujeto la prueba de inteligencia WAIS-IV completa (Wechsler, 2012) y la prueba BANFE-2 (Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulo Frontal, (Flores, Ostrosky y Lozano, 2014))

##### **7.6.1 Escala de inteligencia de Wechsler para adultos versión IV (WAIS-IV) (Test de Wechsler, versión española, 2012).**

La escala puede administrarse entre los 16 y los 89 años y 11 meses de edad. Se obtienen 4 índices: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, a los se añade un índice de capacidad total utilizado en el ámbito clínico. La versión previa de esta prueba fue modificada de modo que la actual reduce la influencia de los cambios intrínsecos al envejecimiento sobre las puntuaciones de: velocidad de procesamiento,

agudeza visual y auditiva, habilidades motoras y fatiga (Drozdick et al., 2013), para profundizar en las subescalas, ver Tabla 1 del ANEXO.

#### Índice de Comprensión Verbal

Refleja la capacidad del individuo para comprender y utilizar el lenguaje verbal. Es una medida de la formación de conceptos, de la capacidad de razonamiento verbal y del nivel de conocimientos adquiridos del medio ambiente (Wechsler et al., 2012)

#### Índice de Razonamiento Perceptual

Mide la capacidad para interpretar, organizar y pensar adecuadamente utilizando predominantemente la información visual (Wechsler et al., 2012).

#### Índice de Velocidad de procesamiento

Es una medida de la habilidad de procesar información visual de forma rápida y eficiente. Los resultados en las pruebas que componen este índice sirven como indicador secundario de la velocidad motora (Wechsler et al., 2012).

#### Índice de Memoria de Trabajo

Mide la capacidad para aprehender y retener información a corto plazo, así como para llevar a cabo operaciones cognitivas sobre dicha información. (Wechsler et al., 2012).

### **7.6.2 Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)**

Es una prueba neuropsicológica que evalúa la integridad de las Funciones Ejecutivas en personas de habla hispana, desde los 6 años hasta los 80 años de edad, mediante 15 pruebas que exploran diversos procesos cognitivos, cuya función implica a tres áreas específicas de la corteza del lóbulo frontal: orbitomedial, prefrontal anterior y dorsolateral. De esta prueba puede obtenerse para cada subprueba un puntaje normalizado en la población mexicana. Los

autores proponen que la prueba proporciona un índice del funcionamiento de cada una de estas tres áreas corticales. Para mayor información, ver Tabla 2 del Anexo (Flores, Ostrosky y Lozano, 2014)

## 7.7 Análisis de Datos

Considerando que:

1. La literatura muestra que la ferritina sérica es un buen indicador del estado del hierro corporal, dado que constituye el depósito intracelular del mismo (Forrellat et al., 2000). Por lo tanto, de entre todas las variables del perfil del hierro, elegimos la concentración de ferritina sérica como la variable independiente para hacer el análisis ya que es una medida de alta correlación con la ferritina intracelular (ver en Antecedentes).

2. La PA de cada individuo, con corrección del poder geométrico (Hernández et al., 1994), constituye un buen indicador del funcionamiento cerebral (Forrellat et al., 2000). Por ello se calcularon los valores Z de la PA en cada derivación y para cada frecuencia (cada 0.39 Hz y sus armónicos hasta 19.5Hz, i.e., banda estrecha), utilizando las normas electroencefalográficas (Valdés et al., 1990) ya incluidas en el sistema de análisis *Track Walker 2* del aparato de registro EEG utilizado (Medicid IV, Neuronic Mexicana S.A., México). Las puntuaciones Z de la PA indican, en términos de desviaciones estándar, qué tanto se alejan (positiva o negativamente) los datos de cada individuo del promedio de valores normales de PA incluidos en el patrón normativo del sistema. La transformación Z se realizó por medio de la siguiente ecuación:

$$z(\text{PA}) = (\text{PA} - \mu) / \sigma$$

donde  $\mu$  y  $\sigma$  son la media y la desviación estándar, respectivamente, de la PA de las normas correspondientes a sujetos normales de la misma edad.



3. Usando el método de clasificación de "Sparse" (Bosch-Bayard et al., 2018), se calculó una ecuación de discriminación que contenía a las variables electroencefalográficas (zPA en banda estrecha) que en conjunto son las que mejor se explicaban por la concentración de ferritina. Cada una de las variables electroencefalográficas incluida en la ecuación fue seleccionada como clasificador al menos el 40% de las veces. Es importante resaltar que, tomadas de manera individual no tienen por qué ser explicadas por la concentración de ferritina.

4. El método de clasificación de "Sparse" permite reducir la dimensión del espacio de variables. En nuestro caso eso es muy importante porque se tienen 950 variables electroencefalográficas. El modelo que se estime deberá contener un conjunto pequeño de variables, cada una de ellas representada por una derivación con su respectiva frecuencia.

Para determinar el nivel de confiabilidad de este resultado se hizo un *Análisis de Concordancia* empleando el índice de correlación intraclase (Bravo y Potvin, 1991; McGraw y Wong, 1996; Shrout y Fleiss, 1979) entre los valores observados de la concentración de ferritina (eje X) y los valores de concentración de ferritina que predice el modelo (eje Y). El análisis de concordancia adquiere importancia en nuestro estudio porque la ecuación de discriminación contiene un conjunto de variables EEG que tomadas en conjunto podrían (o no) ser explicadas por la concentración de ferritina en la sangre.

El coeficiente de correlación intraclase (CCI), introducido originalmente por Fisher, es una formulación especial del coeficiente de correlación de Pearson ( $\rho$ ) basada en un modelo de análisis de varianza (Fisher, 1921). El CCI permite así evaluar la concordancia general entre dos o más métodos de medida u observación. Existe un consenso de interpretación de los resultados al aceptar las categorías propuestas por Fleiss (1986), así valores por debajo de 0.4 indican baja confiabilidad; valores entre 0.4 y 0.75 indican una confiabilidad entre regular y buena; y valores superiores a 0.75 se refieren a una confiabilidad excelente.

1. Se hizo un *Análisis de Conglomerados (Cluster Analysis)* (Rousseeuw, 1987) para explorar si la muestra podía ser separada en grupos con base en el conjunto de todas las variables EEG incluidas en el modelo. Se utilizó un *Análisis Jerárquico de Conglomerados* con el método de Ward y la medida usada fue la *distancia euclídeana al cuadrado*. De esta forma se formaron dos grupos a partir de las variables del EEG asociadas a la ferritina.
2. Se comparó a los grupos en cuanto a su desempeño cognitivo. Las variables empleadas fueron los índices del WAIS IV y los puntajes de las subpruebas del WAIS IV y del BANFE, ambas pruebas normadas por edad. El BANFE está también normado tomando en cuenta la escolaridad.

Primero se hizo un análisis de normalidad y de homogeneidad de varianza. Para aquellas variables con distribución Normal, se hizo una comparación de medias utilizando ANOVAs de un factor, y para aquellas variables que no tenían distribución Normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

## 8 RESULTADOS

### 8.1 Datos sociodemográficos

La muestra estuvo constituida por 25 sujetos, 12 del sexo femenino y edades entre los 60 y 79 años (media = 68.08 años, DE=5.47), quienes presentaron en promedio 15 años  $\pm$  2.53; en *Escala de Depresión Geriátrica (Fernández et al., 2002)*,  $27.88 \pm 1.45$ ; Shipley: CA  $104.63 \pm 8.20$  y CB  $105.63 \pm 11.17$ .

En cuanto a la concentración de ferritina sérica, el promedio de la muestra fue de  $137.46 \mu\text{g/dl} \pm 88.50 \mu\text{g/dl}$  DE.

### 8.2 Selección de Clasificadores del Electroencefalograma

Con el modelo de "Sparse" quedaron seleccionados 13 clasificadores. Cada clasificador es el valor Z de la PA a una frecuencia y una derivación específicas. De ahora en adelante se denota por la derivación y la frecuencia en cuestión. En la Tabla 1 se muestran las variables del EEG en reposo seleccionadas como clasificadores asociados a la concentración de ferritina sérica. En la banda delta y haciendo una correspondencia con la banda ancha (Figura 5-A), los clasificadores se ubicaron en regiones posteriores con predominio izquierdo (T5, T6, P3); en cuanto a las frecuencias más altas de la banda alfa (Figura 5 -B), éstas se localizaron hacia la región frontotemporal izquierda (F7, T3, T5) y en región posterior derecha (P4, O2, T6). En relación a las frecuencias más bajas de la banda beta (Figura 5-C), se ubicaron éstas en zonas temporal posterior (T5) y frontal (F7), ambas del hemisferio izquierdo.

**Tabla 1.** Clasificadores. Variables electroencefalográficas que conforman la ecuación discriminante

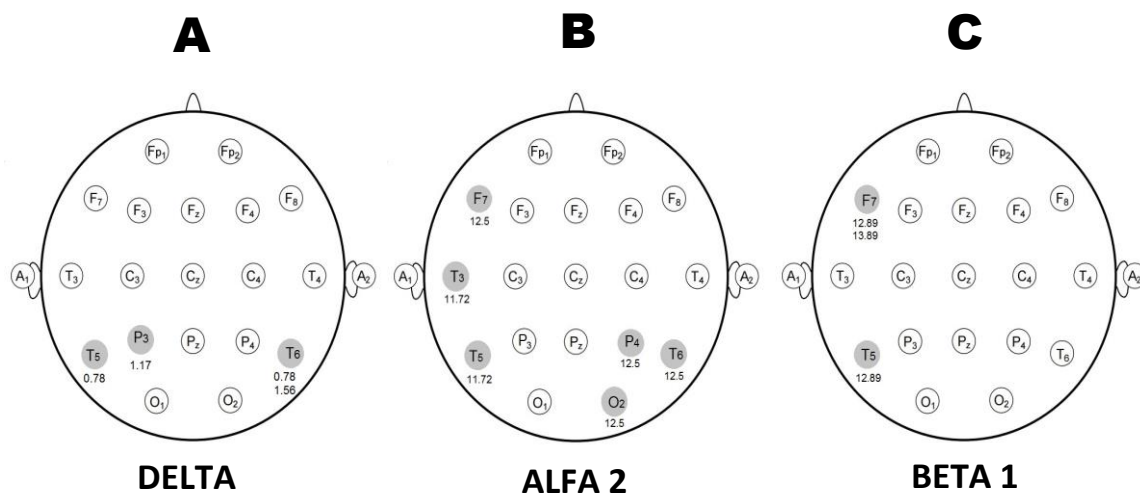
<b>Derivación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Banda Ancha</b>
T5	0.78	69.84	37.43	Delta
T6	0.78	66.67	4.38	
P3	1.17	55.88	9.44	
T6	1.56	47.83	12.0	
T3	11.72	47.62	9.92	Alfa 2
T5	11.72	46.3	11.36	
P4	12.5	45.31	6.11	
O2	12.5	43.86	6.49	
F7	12.5	43.08	15.80	
T6	12.5	41.54	8.22	
F7	12.89	41.07	9.20	Beta 1
T5	12.89	40.70	24.94	
F7	13.28	40.35	13.72	

Columna 1, derivación;

Columna 2 frecuencia de la variable EEG;

Columna 3, porcentaje de veces que la variable fue identificada como clasificador;

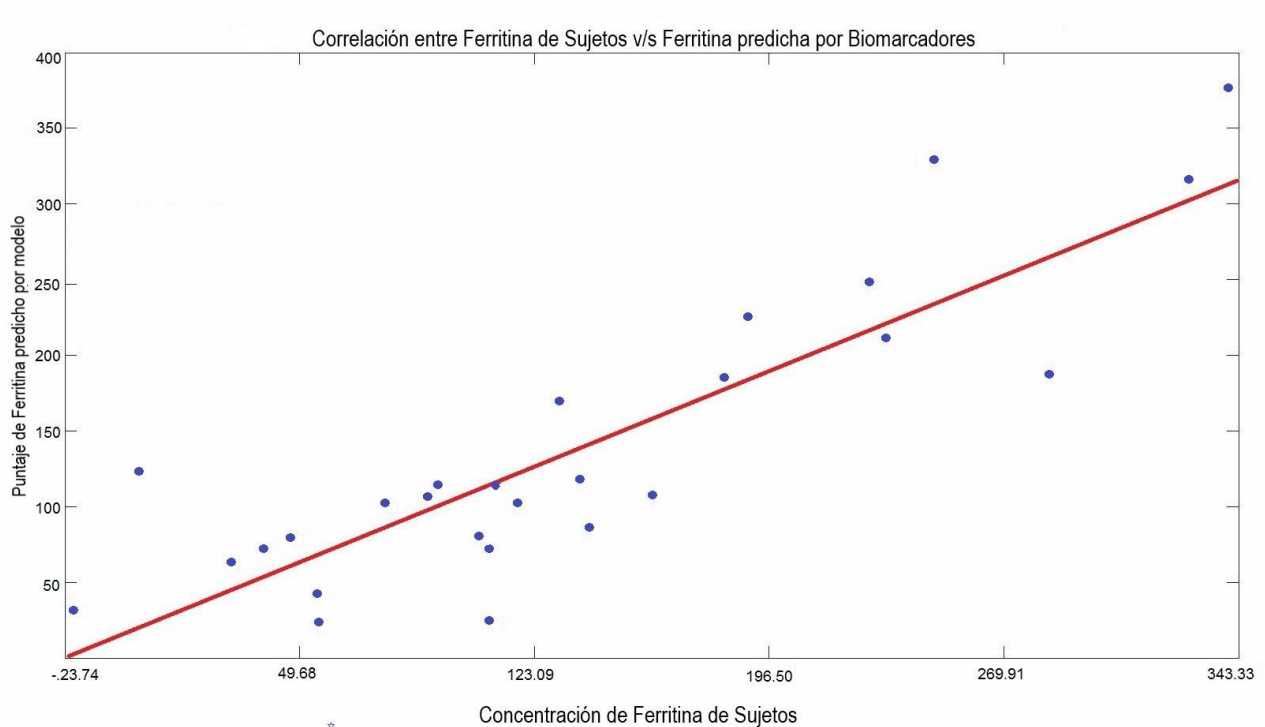
Columna 4, coeficiente Beta para cada variable en la ecuación discriminante.



**Figura 7.** Distribución topográfica de los clasificadores electroencefalográficos que se asocian a la concentración de ferritina sérica, separados por bandas de frecuencia. A: Delta, B: Alfa 2, C: Beta 1.

### 8.2.1 Análisis de Concordancia

El índice de correlación intraclase (ICC, *por sus siglas en inglés*) entre los valores predichos por el modelo de clasificadores y los valores observados de cada sujeto fue de 0.90, un valor casi perfecto que se califica como excelente. Asimismo, el intervalo de confianza se aproxima a 1.0 [0.79, 0.95], lo cual también confiere precisión al resultado. Finalmente este resultado indica que el conjunto de clasificadores seleccionados por el modelo, pueden ser predichos por la concentración de ferritina sérica (Figura 8).

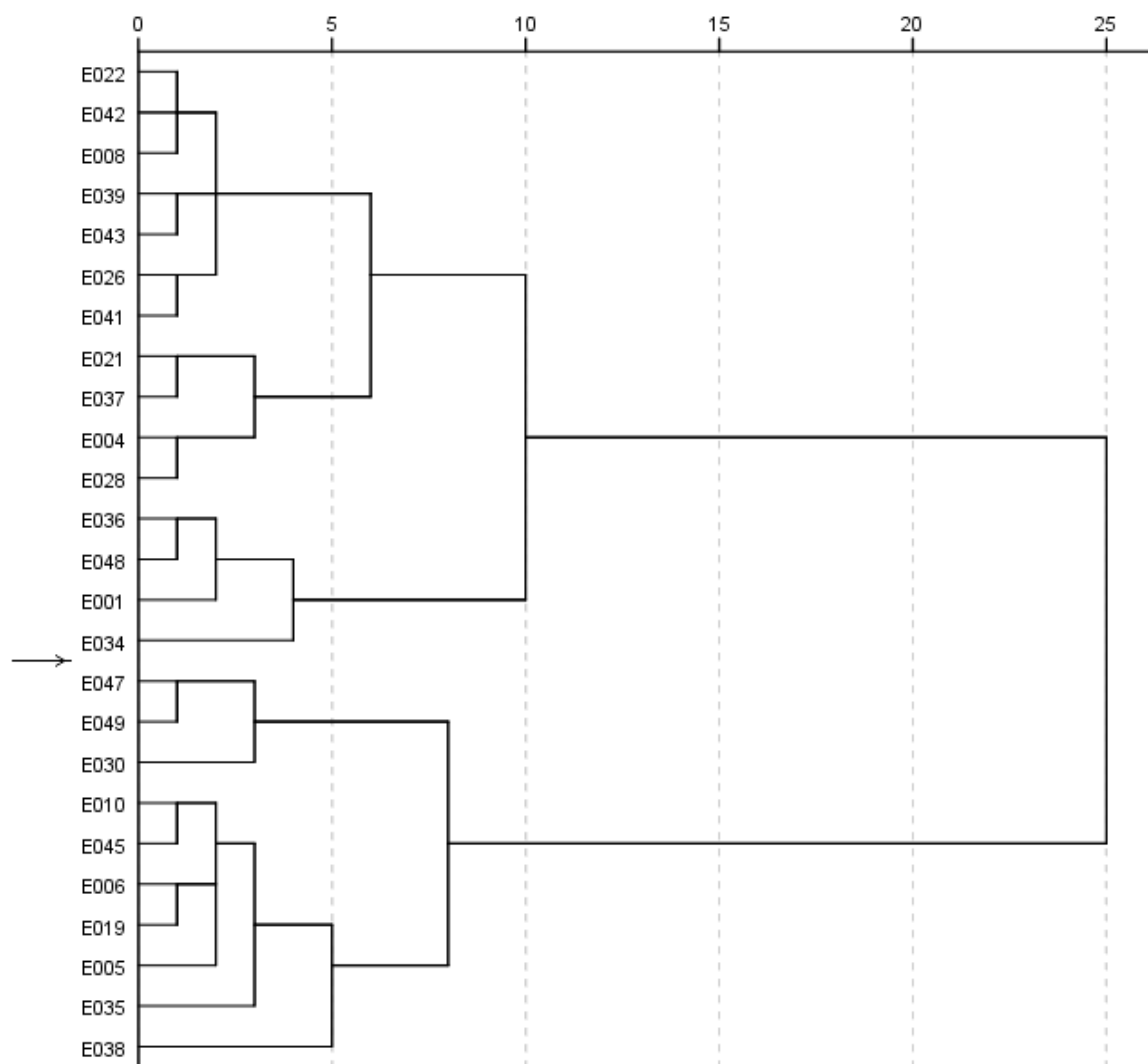


**Figura 8.** *Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI).*

CCI entre la concentración de Ferritina de los sujetos (abscisas) y los valores de Ferritina predichos por la ecuación de discriminación a partir de los valores espectrales normalizados del EEG (ordenadas) a partir de análisis de banda estrecha.

### 8.3 Análisis Jerárquico de Conglomerados

La Figura 9 muestra el resultado del análisis de conglomerados. Nótese que se formaron claramente dos grupos. En este análisis y clasificación no quedó ningún sujeto ni entre grupos ni fuera de grupos. El grupo 1 quedó conformado por 15 sujetos y el grupo 2 por 10 sujetos. Los individuos que integraron cada grupo se



muestran en la Tabla 2.

**Figura 9.** Dendrograma resultante del Análisis de Conglomerados

Con base en los clasificadores del EEG asociados a la concentración de ferritina. Nótese la clara separación de dos grupos indicada por la flecha a la izquierda.

**Tabla 2. Clasificación de Sujetos en cada Grupo**

<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
E001, E004, E008, E021, E022, E026, E028, E034, E036, E037, E039, E041, E042, E043 y E048	E005, E006, E010, E019, E030 E035, E038, E045, E047, E049

Por otro lado, se evaluó si existían diferencias sociodemográficas entre los grupos y evidenciando que los grupos formados, no difieren en cuanto a las variables consideradas en los criterios de inclusión. Ver Tabla 3

**Tabla 3. Características de cada grupo**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>p</b>
Género (M/H)	7/8	5/5	.877
Edad (años $\pm$ DE)	67.67 $\pm$ 5.1	68 $\pm$ 6.1	.884
Años de estudio (años $\pm$ DE)	14.60 $\pm$ 2.2	15.60 $\pm$ 2.91	.344
MMSE (media $\pm$ DE)	27.67 $\pm$ 1.3	28.2 $\pm$ 1.6	.380
GDS (media $\pm$ DE)	3.37 $\pm$ 3.4	4.3 $\pm$ 4.4	.716
AMAI (media $\pm$ DE)	183.3 $\pm$ 40.4	193.2 $\pm$ 37.9	.546
ShIPLEY CA (media $\pm$ DE)	103.3 $\pm$ 7.9	106.4 $\pm$ 8.3	.351
ShIPLEY CB (media $\pm$ DE)	106.5 $\pm$ 10.35	104.7 $\pm$ 12.3	.702

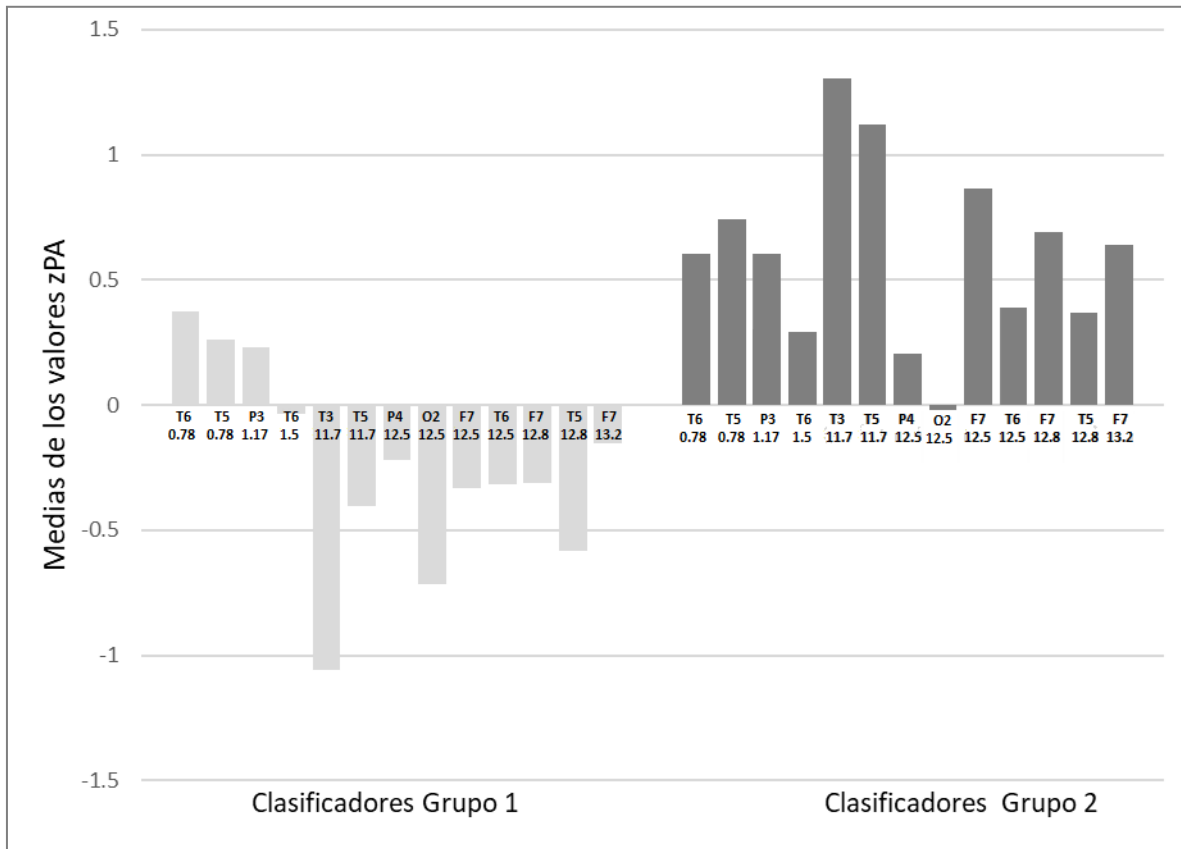
MMSE: Mini Mental State Examination de Folstein; GDS: escala general de depresión; AMAI: nivel socioeconómico; Shipley CA: prueba breve de inteligencia combinación A; Shipley B: prueba breve de inteligencia combinación B

## 8.4 Análisis de Medias

### 8.4.1 Electroencefalograma

Se hizo un ANOVA de un factor para cada uno de los 13 clasificadores. La Figura 8 muestra que el grupo 2 tiene valores significativamente mayores de PA que el grupo 1, en los clasificadores correspondientes a las frecuencias de las bandas alfa y beta (ver Tabla 4). (Dolnicar, 2002).





**Figura 10.** Puntajes z de potencia absoluta (PA) de los clasificadores por cada grupo.

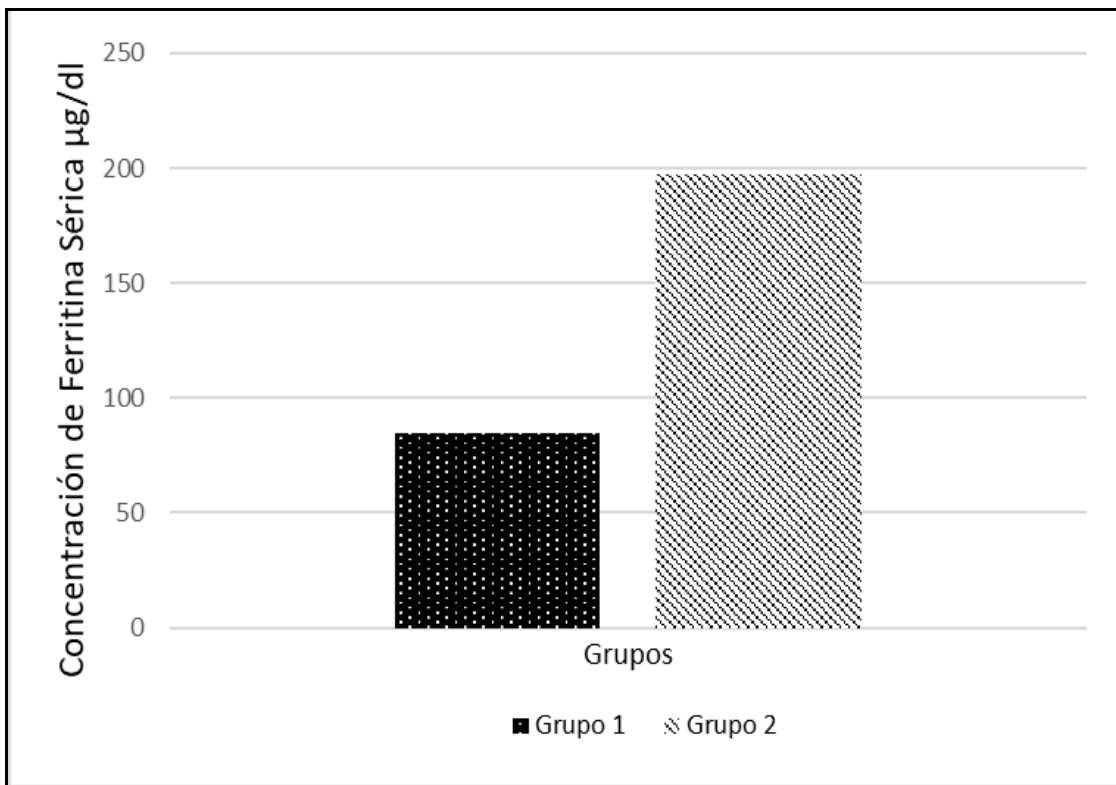
**Tabla 4. Comparación de Clasificadores entre Grupos**

Clasificador	Grupos	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza al 95%		P
				Límite inferior	Límite superior	
T3 11.72	1	-1.0587	.86080	-1.5354	-.5820	<b>.000</b>
	2	1.3040	.97875	.6038	2.0042	
T5 11.72	1	-.4053	1.07996	-1.0034	.1927	<b>.002</b>
	2	1.1220	1.08950	.3426	1.9014	
F7 12.5	1	-.3347	.79275	-.7737	.1043	<b>.003</b>
	2	.8650	1.04241	.1193	1.6107	
T6 12.5	1	-.3180	.75312	-.7351	.0991	<b>.034</b>
	2	.3900	.79482	-.1786	.9586	
F7 12.89	1	-.3100	.73932	-.7194	.0994	<b>.004</b>
	2	.6920	.81595	.1083	1.2757	
T5 12.89	1	-.5840	.85325	-1.0565	-.1115	<b>.021</b>
	2	.3710	1.06924	-.3939	1.1359	
F7 13.28	1	-.1540	.52809	-.4464	.1384	<b>.013</b>
	2	.6410	.95242	-.0403	1.3223	

N= 15, grupo 1; N = 10 grupo 2

#### 8.4.2 Concentración de Ferritina Sérica

La distribución de la variable concentración de ferritina sérica no fue normal, por lo tanto, la comparación de medias se realizó por medio de la prueba U de Mann Whitney. En la Figura 9 se muestran los resultados de esta comparación. El grupo 1 presentó una concentración de ferritina sérica de  $84.67 \mu\text{g/dl} \pm 37.47 \text{ DE}$  que fue significativamente ( $p = 0.003$ ) menor que la del grupo 2,  $197.55 \mu\text{g/dl} \pm 105.08 \text{ DE } \mu\text{g/dl}$ ).



**Figura 11.** Promedio de la concentración de ferritina sérica en cada grupo.

### **8.4.3 Pruebas Cognoscitivas**

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de acuerdo a las pruebas WAIS IV y BANFE. En el WAIS-IV tuvieron significativamente mayor puntaje los sujetos del grupo 2 que los del grupo 1 en las subpruebas de peso figurado (PF) y retención de dígitos (RD). La primera corresponde al área de razonamiento perceptual y la segunda a memoria de trabajo. En la prueba de funciones ejecutivas BANFE los sujetos del grupo 2 tuvieron también mayores puntajes en la subprueba porcentaje de riesgo en el juego de cartas (%RJC) y en la subprueba de tiempo de clasificación de cartas (TCC) (Tabla 5), lo cual implica mejor desempeño en flexibilidad (%RJC) e inhibición (TCC). Para ver los resultados de todas las pruebas y subpruebas, revisar ANEXO 1, Tablas 8, 9, 10 y 11.

En la prueba de peso figurado se evaluaron menos sujetos debido a que se encuentra estandarizada hasta los 69 años 11 meses. Por lo tanto, se excluyeron automáticamente los sujetos mayores a dicha edad. En la prueba de BANFE tuvimos que eliminar un sujeto (E036) del grupo 1 porque sus puntajes se encontraban 2 DE por debajo de toda la muestra.

**Tabla 5.** Comparación de pruebas cognitivas de acuerdo a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) de las puntuaciones.

Función Cognitiva	Grupo	N	Media	Desviación típica	Nivel de significancia
PF	1	12	10.08	2.392	<b>.041</b>
	2	6	12.67	2.160	
	Total	18	10.94	2.578	
RD	1	15	10.53	2.295	<b>.019</b>
	2	10	12.70	1.767	
	Total	25	11.40	2.327	
% RJC	1	14	8.64	2.44	<b>.008</b>
	2	10	11.60	2.503	
	Total	24	9.60	3.096	
TCC	1	14	7.36	4.58	<b>.019</b>
	2	10	11.40	2.459	
	Total	24	8.84	4.317	

WAIS IV

PF: Peso figurado;

RD: Retención de Dígitos;

BANFE

% RJC: porcentaje de riesgo en el juego de cartas;

TCC: tiempo de clasificación de cartas.

## 9 DISCUSION

En este trabajo nos enfocamos en la población de adultos mayores sanos. Aunque se ha propuesto que el deterioro cognitivo y el enlentecimiento del EEG son fenómenos asociados naturalmente al envejecimiento, existen detractores de esta propuesta. Alternativamente, se ha planteado que este deterioro está reflejando un cierto grado de patología cerebral y no constituye un envejecimiento normal sano (Anderson y Wardill, 2008; Chang et al., 2011). Tomando esto en consideración y el hecho de que los resultados cognitivos y electroencefalográficos en esta población tienen gran variabilidad, nos propusimos investigar si una posible causa que contribuye a tal variabilidad podría estar dada por diferencias en el perfil del hierro.

El perfil de hierro se determina a partir de un buen número de parámetros que incluyen todos aquellos de una biometría hemática: Hierro, Capacidad No Saturada de Fijación de Hierro, % de Saturación de Hierro de la Transferrina, Ferritina y Transferrina. En este trabajo se enfatizó el estudio de la ferritina sérica ya que esta proteína en sí misma constituye la forma general del depósito intracelular del metal (Forrellat et al., 2000). De ahí que la hipótesis de nuestra investigación era que los adultos mayores sanos con una mayor concentración de ferritina sérica tendrían un patrón de EEG en reposo en el que predominarían las frecuencias rápidas. En este mismo sentido, menores frecuencias lentas: mayor PA alfa y menor PA theta. Además esto se reflejaría en un mejor desempeño cognitivo.

De acuerdo con el patrón de expresión electroencefalográfico y al asociarse estadísticamente éste a la concentración de ferritina sérica, claramente se constituyeron dos grupos: grupo 1 y 2, este último presentó un 57% de mayor concentración de ferritina sérica que el primero. Tomando en cuenta y de manera muy importante, que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos resultantes del análisis anterior, en cuanto a criterios sociodemográficos incluidos en la Tabla 3, los resultados obtenidos son de muy alta confiabilidad. De este modo las diferencias manifiestas entre grupos tanto electroencefalográficas como

cognitivas podemos adjudicarlas a la concentración de ferritina sérica. Hay que recordar en este momento que la determinación de la concentración de ferritina en plasma sanguíneo tiene una correlación muy alta con la expresión de ferritina intracelular, siendo esta última el verdadero almacén corporal del hierro tisular.

En relación al EEG en reposo, la hipótesis se cumplió parcialmente. Sí identificamos una relación directa entre la concentración de ferritina sérica y la PA en las bandas de frecuencia alfa y beta. En cambio, no hubo relación entre la concentración de ferritina sérica y la PA theta. Es decir, a una mayor concentración de ferritina sérica estuvo asociada la actividad electroencefalográfica más rápida aunque la baja sólo parcialmente. Este es un punto que queda por investigar. Nuestros resultados concuerdan con los estudios de Otero et al. (2017) y de Kececi y Degirmenci (2008), quienes describen que una mayor concentración de ferritina está relacionada con menor PA theta y mayor PA alfa tanto en lactantes (Otero et al., 2017) como en adultos entre 20 y 60 años de edad (Kececi y Degirmenci, 2008).

En nuestro estudio corroboramos que el hemisferio izquierdo es más sensible a la reserva de hierro, así lo demuestran los estudios de Tucker et al. (1982 y 1984) y Dziembowska et al. (2019), en ambos casos se estudiaron las asimetrías electroencefalográficas interhemisféricas con y sin DH, hallando que a menor concentración de ferritina sérica existe mayor potencia del hemisferio izquierdo, si bien nosotros no calculamos la diferencia de potencia en cada derivación, sí encontramos que en adultos mayores sanos, las asociaciones entre las concentraciones de ferritina sérica ocurren principalmente en regiones frontotemporales del hemisferio izquierdo (Figura 7).

Al explorar el desempeño cognitivo de los participantes en nuestro estudio, los resultados que encontramos confirman la hipótesis. El grupo con mayor concentración de ferritina sérica tuvo un mejor desempeño cognitivo, específicamente en razonamiento perceptual y memoria de trabajo, medidos estos dos con la escala WAIS IV, asimismo, su desempeño fue mejor en flexibilidad e inhibición a partir de ser evaluados con la escala BANFE-2. Estos hallazgos concuerdan con los estudios de adultos mayores sobre anemia (hemoglobina  $\leq 12$

$\mu\text{g/dl}$  en mujeres y  $\leq 13 \mu\text{g/dl}$  en hombres) y funciones ejecutivas desarrollados por Denny et al. (2006), Shah et al. (2011) y Chaves et al. (2006) y con los estudios sobre dimensión de la carga de la memoria de trabajo realizados por Shah et al. (2009). Cabe destacar, por un lado, que la presencia de anemia no implica necesariamente que haya una deficiencia de hierro y, por otro lado, que produce múltiples efectos sistémicos. Dado que los estudios sobre hierro en adultos mayores están enfocados en sujetos anémicos institucionalizados y que en estos estudios generalmente se relaciona la deficiencia del metal con la presencia de demencia, no debemos tomarlos en cuenta para discutir nuestros resultados, obtenidos del estudio de adultos mayores sanos.

A continuación analizaremos cada una de las pruebas cognitivas en las cuales se encontraron diferencias significativas entre los grupos (uno con mayor concentración de ferritina sérica y el otro con menor concentración del metal):

#### *Prueba de Clasificación de Cartas (BANFE-2)*

Esta prueba evalúa la capacidad para generar una hipótesis de clasificación y sobre todo para cambiar de forma flexible el criterio de clasificación, forma parte de un conjunto de pruebas que se utiliza para evaluar funciones que dependen de la CPF dorsolateral (Flores, Ostrosky y Lozano, 2008).

Los resultados de nuestro estudio no reflejan diferencias significativas en los aciertos de esta prueba, sin embargo, el tiempo de clasificación fue un 35% menor en el grupo con mayor concentración de ferritina, lo cual implica que dicho grupo tiene mayor flexibilidad cognitiva, este mismo resultado se repite en el estudio sobre DH en mujeres de Dziembowska et al. 2019 con la tarea de RAVEN. Es importante señalar que no hubo diferencias significativas en lo que respecta a “errores perseverativos”, relacionados con daño frontal (Milner, 1963; Stuss y Alexander, 2000), tal vez porque ambos grupos están integrados por individuos sanos.



#### *Prueba de cartas "Iowa" (Banfe-2):*

Evalúa la capacidad para operar en una condición incierta y aprender relaciones de riesgo beneficio (Flores, Ostrosky y Lozano, 2008), es sensible al daño en la región orbitofrontal, específicamente ventromedial (Bechara et al., 1996). En nuestra investigación, el grupo con menor concentración de ferritina sérica presentó un 25% más de riesgo, lo cual sugiere que aunque la prueba haya sido normal, este grupo presenta aún así una dificultad, probablemente asociada a la corteza prefrontal orbitofrontal.

#### *Peso figurado (WAIS-IV):*

La prueba de peso figurado lleva al sujeto a interpretar, organizar y pensar de forma correcta la *información de tipo visual*; evalúa capacidades de razonamiento cuantitativo y analógico y de lógica deductiva o inductiva (Martínez et al., 2018). Esta prueba, forma parte de las subpruebas suplementarias del índice de razonamiento perceptual (IRP), por lo tanto no se utiliza para calcular tal índice sino que es una prueba complementaria aplicable sólo hasta los 69 años, no obstante en nuestro estudio, aún excluyendo a los sujetos mayores de 69 años de cada grupo, se evidenciaron diferencias significativas entre grupos, hallando una relación directa: a mayor concentración de ferritina sérica, mejor puntaje en la prueba de peso figurado (un 20.44% de más asertividad). Hallazgo que hasta el momento no se había relacionado con el metal.

#### *Retención de Dígitos (WAIS-IV):*

La prueba de retención de dígitos es una de las subpruebas que se emplean para calcular el índice de memoria de trabajo. Esta prueba mide esencialmente la *memoria verbal (auditiva) a corto plazo*, indicando también el estado de las habilidades de secuenciación, planificación, alerta y flexibilidad cognitiva, las cuales se ha reportado que normalmente declinan con el envejecimiento (Park y Schwartz, 2000).

El grupo de individuos con menor concentración de ferritina obtuvo 17% menos asertividad que el grupo con mayor concentración del metal. Nuestro

hallazgo se relaciona con el de Khedr et al. (2008), quienes encuentran en jóvenes con DH un desempeño cognitivo significativamente inferior al de controles sanos.

Los resultados presentados en esta tesis, sugieren que la ferritina sérica en los adultos mayores sanos, tiene una alta relación con el hemisferio cerebral izquierdo (medido por medio del EEG en reposo), hemisferio que expresa mayormente las habilidades cognitivas de lenguaje, planeación motora, flexibilidad cognitiva, representación abstracta, análisis temporal secuencial, memoria de trabajo y generalización (Previc H., 2000). A su vez encontramos que existe una relación directa entre el estado del almacén de hierro corporal y el funcionamiento de la corteza prefrontal. Esta región cerebral en su porción medial participa activamente en el proceso de inhibición (Badgaiyan y Posner, 1997) y la corteza prefrontal dorsolateral se ha relacionado a procesos de resolución de problemas y memoria de trabajo (Koziol y Budding, 2008). Los ganglios basales, la región cerebral con el mayores depósito de hierro (Piñero y Connor, 2000), y particularmente el cuerpo estriado, se han relacionado con el desempeño en las funciones ejecutivas (Flores y Ostrosky, 2012). Indirectamente también se confirma que el papel de las reservas de hierro con respecto a las habilidades cognitivas relacionadas con el hemisferio izquierdo en adultos mayores sanos se reduce a la memoria de trabajo y flexibilidad.

Una de las teorías con mayor alcance sobre neurociencia cognitiva del envejecimiento, es aquella que plantea que el envejecimiento afecta la integridad anatómica y funcional del cerebro y, como una consecuencia, los procesos cognitivos implicados (Cabeza et al., 2002). En esta línea, Wechsler (2012) establece que a partir de los 70 años existe una relación negativa de la edad con pruebas de razonamiento y, aún más negativa, con pruebas de velocidad de procesamiento. Otros autores también señalan que se afectan la memoria de trabajo, atención y resolución de problemas.

Anderson y Wardill (2008) proponen nuevas teorías cualitativas del envejecimiento. Estos autores plantean que las funciones ejecutivas disminuyen únicamente en aquellos adultos sobre los 80 años de edad, Chang et al. 2011 también plantea que el enlentecimiento del EEG en el envejecimiento sería

producto de daños vasculares cerebrales y no el efecto de la edad. Asimismo, algunos autores plantean que la inteligencia fluida, al estar vinculada a procesos biológicos tiende a declinar con la edad (Catell y Horn, 1966). Nuestros hallazgos se acercan a estas líneas de investigación, ya que sugieren que las dificultades en funciones ejecutivas (flexibilidad, inhibición y memoria de trabajo) en adultos mayores sobre 60 años y sanos están asociadas importantemente a cambios neurobiológicos relacionados con los depósitos de hierro corporal y no necesariamente con la edad de los sujetos.

El hierro es importante en el sistema nervioso central desde la etapa de la gestación ya que participa en el proceso de mielinización (Bloch et al., 1985; Connor, 1993) luego, a lo largo de la vida, el hierro se requiere en la síntesis de diversos neurotransmisores (Beard, 2003; Youdum et al., 2010) y procesos enzimáticos (Anderson y Vulpe, 2010; Ponka, Tenenbein y Eaton, 2015). El déficit de hierro provoca alteraciones en el sistema nervioso central. No se sabe hasta qué punto su déficit provoca daños, algunos de los cuales parece que son reversibles, pero otros no (Lozzof 2011 y 2017). Por lo tanto, es importante aclarar que una limitante de nuestro estudio, es el desconocimiento del historial clínico del perfil de hierro a lo largo de la vida de cada sujeto, lo cual podría estar influyendo en el estado cognitivo y funcionamiento cerebral actual de cada los participantes en este estudio.

Otra limitante del presente estudio es el tamaño de la muestra, a pesar de la fortaleza de los resultados obtenidos a partir del análisis de conglomerados. Dolnicar (2002) insiste en que el número de sujetos se relacione con el número de variables. La mayoría de los autores considera que al haber más de 5 variables clasificadoras, una regla adecuada es que, al menos, el número de individuos duplique el número de variables. Siguiendo esta regla, se habrían requerido 26 sujetos porque tenemos 13 variables; de modo que estuvimos en el límite pues en nuestro estudio contamos con 25 participantes. Pensamos que en futuros estudios el número de variables clasificadoras podría ser menor, a fin de que fuera viable proceder de forma similar.

Es importante destacar que nuestra investigación es pionera en cuanto al estudio de las habilidades cognitivas y la actividad eléctrica cerebral en adultos mayores de 60 años, sanos, no institucionalizados y su relación con la manifestación directa del estado de hierro corporal, esto es, la concentración de ferritina sérica. Sin embargo, para profundizar y dar una mayor especificidad topográfico-cerebral a los resultados actuales, en futuros estudios podría llevarse a cabo un análisis de fuentes del EEG, lo que nos permitiría determinar el origen de la actividad electroencefalográfica relacionada con la concentración de ferritina en sangre. Esto sería muy interesante ya que también nos permitiría relacionar de manera más clara el desempeño cognitivo con el origen de la actividad eléctrica cerebral, particularmente de la corteza orbitofrontal, que según la teoría (Bechara et al., 1996), podría estar alterada en aquellos sujetos con menor concentración de ferritina sérica. Sin restar importancia a los estudios que han explorado la cognición utilizando métodos conductuales, los PREs nos permitirían encontrar o resaltar mecanismos que las medidas conductuales no pueden detectar; además, dado que se producen en el rango de milisegundos, permiten hacer un análisis cronológico de los diferentes procesos cognitivos involucrados en una tarea; por lo tanto, podría ser posible aumentar el conocimiento sobre el efecto que podría tener una menor concentración de ferritina sobre los diferentes procesos cognitivos.

## **10 CONCLUSIONES**

La principal conclusión a la que hemos llegado con este estudio es que a mayor concentración de ferritina sérica en adultos mayores sobre 60 años de edad y sanos, existe una relación entre un electroencefalograma más rápido y un mejor desempeño cognitivo

En nuestra investigación los grupos son explicados únicamente por la concentración de ferritina sérica, y se observa de forma consistente que las pruebas cognitivas con diferencias significativas entre grupos, resultan ser las mismas que se deterioran al envejecer.

Los sujetos con menor concentración de ferritina sérica presentan dificultades en los procesos de inhibición y flexibilidad pero no en el resultado final de la tarea, lo cual implica que los efectos de una menor concentración de la reserva de hierro sobre la cognición, podrían pasar desapercibidos en pruebas de *screening* cognitivo como MMSE o Shipley.

A mayor concentración de ferritina sérica en adultos mayores sanos, existe un electroencefalograma más rápido y principalmente una relación de la ferritina sérica con el hemisferio cerebral izquierdo, se deduce entonces que en esta población los depósitos del metal se relacionan con mayor fuerza con las habilidades cognitivas de: memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva.

Estos hallazgos sugieren que el enlentecimiento del EEG y el declive cognitivo que se asocian al envejecimiento, podrían estar influidos entre otros, por los depósitos de hierro y no estar necesariamente determinados por la edad del sujeto.

Los hallazgos obtenidos sobre ferritina sérica en la población de adulto mayor sana, es de gran importancia, ya que los almacenes corporales de hierro pueden restablecerse de manera relativamente fácil a partir de una dieta adecuada o siguiendo una terapia medica de restitución. Por lo tanto es deseable que la persona mayor, alcance una concentración óptima de ferritina sérica como manifestación de salud general. Por el contrario, una manifestación de ferritina sérica por fuera de los límites clínicos deseables podría ser un indicio de alguna otra patología o deficiencia presente.

## 11 REFERENCIAS

- (OMS), O. M. (2011). *Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales*. Ginebra.
- Acosta, C. (2011). *Inventario de Actividades de la Vida Diaria del Adulto Mayor. INACVIDIAM.* . Ciudad de México: Manual Moderno.
- Anderson V, W. T. (2008). Assesment of executive functioning older adults. En P. J. Anderson , R. Jacobs, y V. Anderson, *Executive Functions and Frontal Lobes a Lifespan Perspective* (págs. 158-170). New York: Taylor and Francis Group.
- Atkinson, H., Cesari, M., y Kritchevsky, S. e. (2005). Prediction of combined and physical decline. *J Am Geriat Soc*, 53, 1191-1202.
- Atti, A., Palmer, K., Volpato, S., Zulianni, G., Winblad, B., y Fratiglioni, L. (2006). Anemia increased the risk of dementia incognitively intact elderly. *Neurobiology of aging*, 27, 278-284.
- Avila, A., y Bueno, A. (2014). Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Mediagraphic*, 3(1), 19-24.
- Ayton, S., Faux, N., y Bush, A. (2015). Alzheimer´s disease neuroimaging ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer´s disease otcomes and are regulated by APOE. *Nat Commun*, 6, 6760.
- Babiloni, C., Benuss, L., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., . . . Rossini. (2006). Apolipoprotein E and Alpha Brain Rhythms in Mild Cognitive.
- Bard, A. J., Parsons, R., y Jordan, J. (1985). *Standard Potentials in Aqueous Solutions*. New York: Marcel Dekker.
- Bartzokis, G., Tishler, T., Shin, I., y Lu, P. C. (2004). Brain ferritin iron as a risk factor age at onset in neurodegenerative diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1012, 224-236.
- Bausela, E. (2014). Funciones ejecutivas: nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *Acción Psicológica*, 11(1), 21-34.

- Beard, C., Kokmen, E., O'Brien, P., Aria, B., y Melton, L. (1997). Risk of Alzheimer's disease among elderly with anemia: population based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann. Epidemiol*, 7, 219-224.
- Beard, J. (2003). Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr.*, 1468S-1472S.
- Beard, J., y Connor, J. (2003). Iron status and neural functioning. *Annu. Rev. Nutr.*, 23, 41-58.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., y Damasio, A. (1996). Failure to respond automatically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cerebral cortex*, 6, 215-225.
- Beltrán, B., Matute, E., Vázquez, E., y Zarabozo, D. (2011). Effect of chronic Iron deficiency on neuropsychological domains in infants. *Journal of child neurology*, 000(00).
- Berger, H. (1929). Electroencephalogram in humans. *Archiv Fur Pediatric Und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Bester, J., Buys, A., Kell, D., y Pretorius, E. (2013). High ferritin levels have major effects on the morphology of erythrocytes in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 5, 88.
- Bosch-Bayard, J., Galán-García, L., Fernandez, T., Lirio, R., Bringas-Vega, M., Roca-Stappug, M., . . . Valdez-Sosa, P. (2018). Stable Sparse Classifiers Identify qEEG Signatures that Predict Learning Disabilities (NOS) Severity. *Front. in Neurosci.*, 11(749).
- Bravo, G., y Potvin, L. (1991). Estimating the reliability of continuous measures with Cronbach's alpha or the intraclass correlation coefficient: toward the integration of two traditions. *J Clin. Epidemiol*, 44, 381-390.
- British Committee for Standards in Hematology. (2009). *Guideline on the Administration of Blood Components*. Recuperado el 17 de diciembre de 2018, de <http://www.bcshguidelines.com/publishedHO.asp?Blood%20Transfusion>
- Brune, M., Rossander-Hultén, L., Hallberg, L., Gleerup, A., y Sandberg, A. (1992). Iron absorption from bread in humans: inhibiting effects of cereal fiber,

- phytate and inositol phosphates with different numbers of phosphate group. *Journal of Nutrition, Bethesda*, 122(3), 442-449.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
- Cattell, R. (1963). Theory of fluid and cristallized intelligence: a critical experiment. *Journal of educational psychology*, 54, 1-22.
- Chang, B., Schomer, D., y  
 Niedermeyer, E. (2011). Normal EEG and Sleep: Adults and Elderly. En D. Schomer, y F. Lopez Da Silva, *Nidermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Aplications and Related Fields* (págs. 183-214). New York: Lippincott Williams y Willis.
- Chaves, P., Carlson, M., Ferrucci, L., Guralnik, J., Semba, R., y Fried, L. (2006). Association between mild anemia and executive function impairment in community dwelling older women: the women's health and aging study. *J Am Geriatr Soc*, 35, 1429-1435.
- Coben, L., Chi, D., Snyder, A., y Storandt, M. (1990). Replication of a study of frecuency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's type. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 148-154.
- Connor, J. (1993). Cellular and regional maintenance of iron homesostasis in the brain: normal and diseased states. En P. Riederer, y M. Youdim, *Iron in Central Nervous System Disorder* (págs. 1-18). New York: Springer-Verlag.
- De Ajuriaguerra, J., Rey, M., y Bellet-Muller, M. (1964). a propos quelques problems posees par le deficit operatoire des viellards atteints de demence dengenerative en debut dévolution. *Cortex*, 1, 232-256.
- Deal, J., Carlson, M., Xue, Q., Fried, L., y Chaves, P. (2009). Anemia and 9 years domain specific cognitive decline in community dwelling older women: the women's health and aging study II. *J Am Geriatr Soc*, 57, 1604-1611.
- Denny, S., Kuchibhatla, M., y Cohen, H. (2006). Impact of anaemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med*, 119(4), 327-334.



- Dixon, K. (1973). Routine clinical measurements of transferrin in human serum. *Clin. Biochem*, 10(127).
- Drozdzick, L., Holdnack, J., Salthouse, T., y Cullum, C. (2013). Assessing cognition in older adults with the WAIS-IV, WMS-IV and ACS. En J. Holdnack, y L. Whipple, *WAIS-IV. WMS-IV and ACS, advanced clinical interpretation* (págs. 407-483). Elsevier.
- Dziembowska, I., Kwapisz, J., Izdebski, P., y Zekanowska, E. (2019). Mild iron deficiency may affect female endurance and behavior. *Physiology y Behavior*, 205, 44-50.
- Eisenstaedt, R., Penninx, B., y Woodman, R. (2006). Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Re.*, 20(4), 213-226.
- Faux, N., Rembach, A., Willey, J., Ellis, K., Ames, D., y Fowler, C. e. (2014). An anemia of Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 19, 1227-1234.
- Fernández, M., Andrade, C., Molina, J., Muñoz, P., Carretero, B., Rodríguez, M., y Silva, A. (2002). Validation of the Spanish versión of the geriatric depression scale (GDS) in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17(3), 279-287.
- Fernández, R., Pedraza, C., y Gallo, M. (2013). Neurogénesis hipocampal adulta y envejecimiento cognitivo. *Escritos de Psicología*, 6(3), 14-24.
- Fisher, R. (1921). On the probable error of coefficient of correlation deduced from a small sample. *Metron*, 1, 1-32.
- Fleiss, J. (1986). Stratification to control, for prognostic variables. En J. Fleiss, *The design and analysis of clinical experiments* (págs. 149-183). New York: John Wiley y Sons, INC.
- Flores, J., y Ostrosky, F. (2008). Neuropsicología de los lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58.
- Flores, J., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas: presentación. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 141-158.
- Flores, J., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2014). *Batería de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. BANFE-2*. Cd. de México: Manual Moderno.

- Forrellat, M., Gautier du Défaix, H., y Fernández, N. (2000). Metabolismo del Hierro. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología, Hemoter*, 16(3), 149-160.
- Gainza, V., y Nivardo, F. (2004). La mujer adulta mayor. *Av. Med Cuba*, 11(40), 30-2.
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Irirarte, J., y Kanner, A. (2002). *Manual de electroencefalografía*. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana.
- Glinka, Y., Gassen, M., y Youdim, M. (1997). Iron and neurotransmitter function in the brain. En J. Connor, *Metals and oxidative damage in neurological disorders* (págs. 1-22). Nwe York: Plenum.
- Goozee, K., Chatterjee, P., James, I., Shen, K., Sohrabi, H., Asih, P., . . . Martins, R. (2017). Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid- $\beta$  load. *Molecular Psychiatry*, 1-6.
- Guía de Práctica clínica (GPS). (2010). *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos*. México: Secretaria de Salud.
- Hernandez, J.L., Valdes, P., Biscay, R., Virues, T., Szava, S., Bosch, J., Riquenes, A. y Clark, I. (1994). A global scale factor in brain topography. *International Journal of Neuroscience*, 76,; 267-278.
- Hunt, E. (2001). Intelligence, historical and coneptual perspectives. En J. Neil, S. Baltes, y P. Baltes, *International encyclopedia of the social and behavior sciences*. Elsevier.
- Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 10(2), 370-375.
- Jáuregui, I. (2014). Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatric Disease an Treatment*, 10, 2087-2095.
- Kececi, H., y Degirmenci, Y. (2008). Quiantitative EEG and cognitive evoked potentials in anemia. *Neurophysiologie Clinique*(38), 137-143.
- Khedr, E., Hamed, S., Elbeih, E., El-Shereef, H., Ahmad, Y., y Ahmed, S. (2008). Iron states and cognitive abilities in young adults: neuropsychological and

- neurophysiological assessment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258, 489-496.
- Lanciego, J., Luquin, N., y Obeso, J. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2:a009621.
- Lanfranco, R., Manríquez, P., Avello, L., y Canales, A. (2012). Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chile*, 140, 1191-1200.
- Li, S., Lindenberger, U., Hommel, B., Gisa, B., Prinz, W., y Baltes, P. (2004). Transformations in the couplings among intellectual abilities and constituent cognitive processes across the life span. *Psychological Science*, 15(3), 155-163.
- Li, Y., Baldassi, M., Johnson, E., y Weber, E. (2013). Complementary cognitive capabilities, economic decision-making, and aging. *Psychol aging*, 28(3), 595-613.
- Lozoff, B. (2011). Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr*, 141(4), 740S-746S.
- Lozoff, B. (2007). Iron deficiency and child development. *Food and Nutrition Bulletin*, 28(4), S560-S571.
- Lucca, U., Tehamanti, M., y Mosconi, P. (2008). Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the 'health and anemia study. *PLoS ONE*, e1920.
- Martínez, A., García, A., Rosales, A., y Reyes, A. (2018). WAIS-III y WAIS-IV: comparación de los índices de organización perceptual y de razonamiento perceptual. *Rev Electrónica de Psicología Izatacala*, 21(4), 1506-1521.
- Matsuda, O., y Masahiko, S. (1998). Features of Alzheimer's Disease Crystallized and Fluid Intelligence in Elderly Patients With Mild Dementia of the Alzheimer Type. *International Psychogeriatrics*, 10, 147-154.
- McGraw, K., y Wong, S. (1996). Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychological methods*, 1(1), 30-46.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 9, 90-100.

- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A., Howerter, A., y Wager, T. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Montejano, A., Ferrer, R., Marín, G., Martínez-Alzamora, N., Sanjuan, A., y Ferrer, E. (2014). Nutrition-related risk factors in autonomus non institutionalized adult elderly people. *Nutr. Hosp.*, 30(4), 858-869.
- Moreno, J., Romero, M.,y Gutiérrez, M. (2009). Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*, 15(37), 4627-4637.
- Moretti, R., Torre, P., y Antonello, R. (s.f.). Basal ganglia and thalamus their role in cognition and behavior. How area basal ganglia and thalamus related to cognition and behavior? New York: Nova Science Publishers.
- Morrison, C., Rabipour, S., Taler, V., Sheppard, C., y Knoefel, F. (2019). Visual event-related potentials in mild cognitive impairment and alzheimer´s disease: a literature review. *Current Alzheimer Research*, 16, 67-89.
- Murray-Kolb, L. (2011). Iron Status and Neuropsychological Consequences in Women of Reproductive Age: ¿What Do We Know and Where Are We Headed? . *The Journal of Nutrition*, 141(4), 747S–755S.
- Ng, T., Feng, L., Niti, M., y Yap, K. (2008). Albumin, haemoglobin, BMI and cognitive performance in older adults. *Age Aging*, 37, 423-429.
- Oluyemisi, G., Latunde-Dada, y Simpson, R. (2010). Regulation of Iron Absorption and Distribution. En S. Yehuda, y D. Mostofsky, *Iron Deficiency and Overload* (págs. 3-30). New York: Humana Pres.
- Organization, W. H., y Development, D. (2004). *Assessing the status of populations*. Ginebra: WHO library.
- Otero, G., Aguirre, D., Porcayo, R., y Fernández, T. (1999). Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Intern. J Neuroscience*, 99, 113-121.
- Otero, G., Fernández, T., Pliego-Rivero, B., y Mendieta, G. (2019). Iron therapy substantially restores qEEG maturational lag among iron-deficient anemic infants. *Nutritional Neuroscience*, 29, 363-372.

- Otero, G., Pliego, B., y Mendieta, G. (2012). *La deficiencia de hierro y el sistema nervioso central*. Alemania: Académica Española.
- Otero, G., PLiego-Rivero, F., Procayo, M., y Mendieta-Alcántara, G. (2008). Working memory impairment and recovery in iron deficient children. *Clin. Neurophysiol*, 119(8), 1739-1746.
- Owen, E. (1997). Proceedings of the 5th International Workshop on Artificial Life. En C. Langton (Ed.), *Grey Walter: The Pioneer of Real Artificial Life, Holland* (págs. 34-44). Cambridge: MIT Press.
- Park, D., y Bischof, G. (2013). The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 109-119.
- Park, D., y. Schwarz, N. (2000). *Cognitive Aging: A Primer*, Psychology Press, Taylor and Francis Group, USA.
- Peña del Agua, A. (2004). Las teorías de la inteligencia y la superdotación. *Aula Abierta*, 84, 23-38.
- Piñero, D., y Connor, J. (2000). Iron in the Brain: An Important Contributor in Normal and Diseased States. *Neuroscientist*, 6(6), 435- 453.
- Ponka, P., Tenenbein, M., y Eaton, J. (2015). Iron. En G. Nordberg, B. Fowler, y N. M., *Handbook on the toxicology of metals. Volume II Specific Metal* (págs. 879-902). Londres: Elsevier.
- Previc, F. (1999). Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition*, 41, 299-350.
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R., y Alonso, M. (2009). Basic techniques of electroencephalography: principles and clinical applications. *An. Sist. Sanit. Navarra*, 32(3), 69-82.
- Reisberg, B., Franssen, E., Hasan, S., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L., . . . Kluger, A. (1999). Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatric Clin Neurosci*, 249(3), 28-36.
- Reynaud, A. (2014). Requerimiento de micronutrientes y oligoelementos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 161-170.

- Ricardo-Gacell, J., y Rueda, W. (2009). Electroencephalogram and event related potentials in obsessive compulsive disorder. *Salud Mental*, 31, 173-181.
- Rodríguez-Valdés, R., Manrique-Suárez, V., Álvarez-Amador, A., Galán-García, L., Fernández-García, Y., López-Cánovas, L., Riverón, A.M. y Bobes-León, M.A. (2008). Análisis espectral del electroencefalograma en sujetos con deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 46, 267-272.
- Rosas, R., Tenorio, M., Pizarro, M., Cumsille, P., y Bosch, A. (2014). Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile. *PSYKHE*, 23(1), 1-18.
- Rossini, P., Rossini, S., Babiloni, C. y John, P. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 83, 375-400.
- Rousseeuw, P. (1987). Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 20, 53-65.
- Russell, E. (2012). Neuropsychological battery patterns. En E. Russell, *The scientific foundation of neuropsychological assessment* (págs. 135-191). Elsevier.
- Salthouse, T. (2004). What and when of cognitive aging. Current directions in psychological science. *Psychological Science*, 13(4), 140-144.
- Sarter, M., y Bruno, J. (1998). Cortical acetylcholine, reality distortion, schizophrenia, and Lewy body dementia: too much or too little cortical acetylcholine? *Brain Cogn.*, 297-316.
- Shah, R., Buchman, A., Wilson, R., y Leurgans, S. (2011). Haemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease; prospective cohort analysis. *Neurology*, 77, 219-226.
- Shah, R., Wilson, R., Tang, Y., Dong, X., Murray, A., y Bennett, D. (2009). Relation of haemoglobin to level of cognitive function in older people. *Neuroepidemiology*, 32, 40-46.
- Shibley, W., Gruber, C., Martin, T., y Klein, A. (2014). *Escala breve de inteligencia. Shibley-2*. Ciudad de México: Manual Moderno.

- Shrout, P., y Fleiss, J. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86, 42-428.
- Stephan, B., Brayne, C., Savva, G., y Matthews, F. (2011). Occurrence of medical comorbidities in mild cognition impairment: implication for generalisation of MCI research. *Age Ageing*, 40, 501-507.
- Steriade, M., y Llinas, R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *The American Physiological Society*, 68(3), 649-724.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R., y Lopes da Silva, F. y. (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythms activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 76, 481-508.
- Stuss, D., y Alexander, M. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychology Research*, 63, 289-298.
- Toxqui, L., y De Piero, A. (2003). Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicancias en el estado oxidativo y salud cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 25(3), 350-365.
- Toxqui, L., De Piero, A., Courtois, V., Bastida, S., Sánchez-Muniz, F., y Vaquero, M. (2010). Iron deficiency and overload. Implications in oxidative stress and cardiovascular health. *Nutr. Hosp.*, 25(3), 350-365.
- Tucker, D., H., S., Penland, J., Dawson, S., y Milne, D. (1984). Iron status and brain function: serum ferritin levels associated with asymmetries of cortical electrophysiology and cognitive performance. *The american journal of clinical nutrition*, 39, 105-113.
- Tucker, D. H. S., Swenson, R., Sawler, B., y Penland, J. (1982). Longitudinal study if brain function and depletion of iron stores in individual subjects. *Physiology y Behavior*, 29, 737-740.
- Valdés P., Biscay, R., Galán, L., Bosch, J., Szava, S., Virués, T. (1990). High-resolution spectral EEG norms topography. *Brain Topography*, 3, 281-282.
- Vallée, L. (2017). Fer et neurodéveloppement. *Archives de Pédiatrie*, 24, 5S18 - 5S22.

- Villemagne, V., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K., y Salvado, O. (2013). Amyloid beta deposition, neurodegeneration and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 12, 357-367.
- Walter, W., y Dovey, V. (1944). Electro-encephalography in cases of sub-cortical tumour. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 7, 57-65.
- Wang, W., Knovich, M., Coffman, L., Torti, F., y Torti, S. (2010). Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta*, 1800, 760-769.
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección*. Madrid: NCS Pearson.
- Woodard, J. (2010). Geriatric neuropsychological assessment. En P. Lichtenberg, *Handbook of assessment in clinical gerontology* (págs. 461-501). Elsevier.
- Yehuda, S. (1990). Neurochemical Basis of Behavioural Effects of Brain Iron Deficiency in Animals. En J. Dobbing, *Brain, behavior, and iron in the infant's diet* (págs. 63-76). London: Springer Verlag.
- Youdim, M., y Gerlach, M. (2010). Iron Deficiency and Excess in the Brain: Implications for Cognitive Impairment and Neurodegeneration. En S. Yehuda, y D. Mostofsky, *Nutrition and Health: Iron Deficiency and Overload* (págs. 95-123). New York: Humana Pres.
- Youdim, M., Ben-Shachar, B., Ashkenazi, R., y Yehuda, S. (1983). Brain iron and dopamine receptor function. *Adv Biochem Psychopharmacol.*, 309-321.



## 12 ANEXO I

**Tabla 6.** *Características de las Pruebas Centrales y Complementarias del WAIS-IV tomado de Rosas et al., 2009*

Tipo	Subprueba	Entrada	Proceso Cognitivo	Conducta esperada	Factores de Influencia
<b>Índice de Comprensión Verbal</b>					
<b>Centrales</b>	Analogías	Estímulos verbales complejos	Conocimiento lexical, abstracción y categorización verbal	Expresión verbal simple	Flexibilidad cognitiva, "negativismo" (no se parecen en nada) e interés de lectura
	Vocabulario	Estímulos verbales simples	Conocimiento lexical, conceptualización verbal y evocación de la información desde memoria semántica	Expresión verbal compleja	Oportunidades culturales, experiencia con otras lenguas, curiosidad intelectual, interés en la lectura e interés en la lectura
	Información	Estímulos verbales complejos	Evocación de información desde almacenes de memoria de largo plazo, recuperación de conocimiento adquirido	Expresión verbal simple	Alerta hacia el ambiente, oportunidades culturales, contacto con otras culturas, curiosidad intelectual e interés en la lectura.
<b>Suplementaria</b>	Comprensión	Estímulos verbales complejos	Abstracción y comprensión de situaciones sociales, juicio moral.	Expresión verbal compleja	Oportunidades culturales, desarrollo de la conciencia y la norma social, flexibilidad cognitiva y negativismo.
<b>Índice de Razonamiento perceptual</b>					
<b>Centrales</b>	Construcción de Cubos	Estímulos visuales y auditivos complejos	Procesamiento perceptual (vía visual integración de información visoespacial) y generación de estrategias para manipular información no verbal. Comprensión de instrucciones verbales	Coordinación mano ojo, integración visoespacial	Flexibilidad cognitiva, interés, negativismo ("no alcanzan los cubos"), interés en la lectura y experiencia con juegos similares.
	Matrices de Razonamiento	Estímulos visuales y auditivos complejos	Resolución de problemas no verbales sin influencia de la velocidad. Razonamiento fluido. Comprensión de instrucciones verbales.	Coordinación mano ojo	Tipo de estilo cognitivo (dependiente o independiente del campo), ceguera al color, flexibilidad cognitiva, nivel de motivación, negativismo y persistencia conductual.
	Rompecabezas Visuales	Percepción visual de estímulos complejos y percepción auditiva de	Resolución de problemas no verbales, sin influencia de la velocidad de procesamiento visual	Coordinación mano ojo	Flexibilidad cognitiva, nivel de motivación, "negativismo" (esto es imposible), persistencia conductual, ansiedad, preocupación por presión

<b>Tipo</b>	<b>Subprueba</b>	<b>Entrada</b>	<b>Proceso Cognitivo</b>	<b>Conducta esperada</b>	<b>Factores de Influencia</b>
		estímulos complejos			del tiempo, impulsividad, habilidad para automonitoreo
	Balanzas (solo de 69 a 65 años)	Estímulos visuales y auditivos complejos	Resolución de problemas no verbales, sin influencia de la velocidad, razonamiento fluido. Comprensión de instrucciones verbales	Coordinación mano ojo	Flexibilidad cognitiva, nivel de motivación, "negativismo" (ninguna va ahí), persistencia, habilidad para transformar el set, problemas en funciones ejecutivas, ansiedad o preocupación por la presión del tiempo, impulsividad, habilidad para automonitoreo
<b>Suplementaria</b>	Figuras Incompletas	Estímulos visuales y auditivos complejos	Resolución de problemas no verbales. Comprensión de instrucciones verbales y acceso al léxico	Expresión verbal simple. Coordinación ojo mano	Nivel de alerta frente al ambiente, estilo cognitivo (dependiente o independiente del campo), atención sostenida y capacidad de trabajo bajo presión
<b>Índice de Memoria de Trabajo</b>					
<b>Centrales</b>	Retención de dígitos	Estímulos verbales simples	Memoria de trabajo verbal, codificación memoria a corto plazo	Respuesta verbal simple	Habilidad para recibir estímulos pasivamente, span atencional, ansiedad, distractibilidad, flexibilidad cognitiva, habilidades de aprendizaje, presencia de TDAH y negativismo.
	Aritmética	Estímulos verbales complejos e información de aritmética	Memoria de trabajo verbal, solución de problemas presentadas por canal auditivo verbal	Respuesta verbal simple	Span atencional, atención sostenida, tendencia a la distractibilidad, presencia de dificultades en el aprendizaje y capacidad de trabajo bajo presión.
<b>Suplementaria</b>	Secuenciación de números y letras (solo de 69 a 65 años)	Estímulos verbales simples	Memoria de trabajo verbal y codificación de información de memoria a corto plazo	Respuesta verbal simple	Span atencional, ansiedad, atención sostenida, flexibilidad cognitiva, dislexia u otras dificultades del aprendizaje, negativismos y persistencia.

**Tabla 7.** *Mapa Conceptual de la Batería de Funciones Ejecutivas (BANFE)*

<b>Función General y Área</b>	<b>Dimensiones</b>
Metafunciones CPF Anterior	Metamemoria Comprensión de sentido figurado Categorías abstractas
Funciones Ejecutivas CPF Dorsolateral	Fluidez verbal Productividad Flexibilidad mental Planeación visoespacial Planeación secuencial Secuenciación Inversa
Memoria de Trabajo CPD Dorsolateral	Memoria de trabajo visual autodirigida Memoria de trabajo verbal ordenamiento Memoria de trabajo visoespacial secuencial
Funciones Ejecutivas CPF Dorsolateral y Frontomedial	Control Inhibitorio Seguimiento de reglas Procesamiento riesgo-beneficio

**Tabla 8.** Comparación de los índices totales de prueba WAIS-IV, de acuerdo a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) de las puntuaciones.

Subprueba	Grupo	N	Media	Desviación típica	Sig.
SE	1	15	14.07	1.751	0.09
	2	10	12.90	1.370	
	Total	25	122.48		
VB	1	15	12.47	2.560	0.38
	2	10	13.30	1.767	
	Total	25	108.76	15.541	
IN	1	15	12.47	2.475	0.371
	2	10	13.40	2.547	
	Total	25	109.44	12.490	
CM	1	15	13.33	3.677	0.664
	2	10	13.90	2.079	
	Total	25	111.64	10.778	
DC	1	15	11.80	3.212	0.62
	2	10	12.40	2.413	
	Total	25	110.84	24.824	
MT	1	15	10.53	2.696	0.083
	2	10	12.40	2.221	
RC	1	15	10.33	2.498	0.313
	2	10	11.30	1.947	
PF	1	12	10.08	2.392	0.41
	2	6	12.67	2.160	
FI	1	15	9.53	3.091	0.242
	2	10	10.80	1.476	
RD	1	15	10.53	2.295	0.19
	2	10	12.70	1.767	

AR	1	15	10.73	2.631	0.267
	2	10	12.00	2.867	
BS	1	15	11.53	1.685	0.66
	2	10	11.80	1.033	
CL	1	15	11.8667	1.68466	0.456
	2	10	12.4000	1.77639	

SE: semejanzas; VB: vocabulario; IN. información; CM: comprensión ; DC: diseño de cubos; MT: matriz de razonamiento; RC: registros ; PF: peso figurado; FI: figura incompleta; RD: retención de dígitos; AR: aritmética; BS: búsqueda de símbolos ; CL: claves

**Tabla 9.** Comparación de los índices totales de prueba WAIS-IV, de acuerdo a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) de las puntuaciones.

<b>Función Cognitiva</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Sig.</b>
ICV	1	15	123.00	13.427	.80
	2	10	121.70	9.889	
	Total	25	122.48	11.927	
IRP	1	15	106.33	17.430	.35
	2	10	112.40	12.122	
	Total	25	108.76	15.541	
IMT	1	15	105.60	12.094	.06
	2	10	115.20	11.272	
	Total	25	109.44	12.490	
IVP	1	15	111.80	10.818	.93
	2	10	111.40	11.296	
	Total	25	111.64	10.778	
CIT	1	15	106.20	30.150	.26
	2	10	117.80	11.811	
	Total	25	110.84	24.824	

ICV: Índice de Comunicación Verbal; IRP: Índice de razonamiento perceptual; IMT: Índice de memoria de trabajo; IVP: Índice de velocidad de procesamiento; CIT: Índice Total

**Tabla 10.** Comparación de las subpruebas del BANFE, de acuerdo a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) de las puntuaciones.

<b>Función</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Sig.</b>
<b>Cognitiva</b>					
LAB.A.Orm	1	14	9.86	2.316	.885
	2	10	10.00	2.404	
	Total	24	9.92	2.302	
% R.JC.Orm	1	14	8.64	2.437	<b>.008</b>
	2	10	11.60	2.503	
	Total	24	9.88	2.833	
T.T.JC.Orm	1	14	10.21	3.309	.792
	2	10	9.80	4.315	
	Total	24	10.04	3.677	
E.STR.A.Orm	1	14	11.43	1.950	.585
	2	10	10.80	3.584	
	Total	24	11.17	2.697	
T.STR.A.Orm	1	14	11.29	1.939	.257
	2	10	10.00	3.464	
	Total	24	10.75	2.691	
A.STR.A.Orm	1	14	11.36	1.151	.685
	2	10	11.10	1.912	
	Total	24	11.25	1.482	
E.STR.B.Orm	1	14	10.79	3.704	.508
	2	10	11.70	2.541	
	Total	24	11.17	3.239	
T.STR.B.Orm	1	14	9.07	3.198	.355
	2	10	10.40	3.658	
	Total	24	9.63	3.386	
A.STR.B.Orm	1	14	10.50	3.858	.499
	2	10	11.50	2.953	
	Total	24	10.92	3.476	
E.M.CC.Orm	1	14	8.36	3.650	.840
	2	10	8.70	4.547	
	Total	24	8.50	3.956	
C.S.C.A.PreAn	1	14	10.64	3.455	.343
	2	10	12.00	3.266	
	Total	24	11.21	3.375	
T.REF.PreAnt	1	14	9.64	2.678	.324

	2	10	10.60	1.578	
	Total	24	10.04	2.293	
A.REF.PreAn	1	14	10.64	1.646	.848
	2	10	10.50	1.958	
	Total	24	10.58	1.742	
E. P.Met.PrefAnt	1	14	9.14	3.110	.254
	2	10	10.50	2.273	
	Total	24	9.71	2.820	
E.N.Met.PrefAnt	1	14	10.43	2.377	.191
	2	10	9.10	2.378	
	Total	24	9.88	2.419	
A.SA.MT	1	14	7.00	5.008	.164
	2	10	9.70	3.743	
	Total	24	8.13	4.637	
P.SA.MT	1	14	9.21	3.534	.603
	2	10	10.00	3.682	
	Total	24	9.54	3.538	
T.SA.MT	1	14	6.07	3.562	.090
	2	10	8.50	2.915	
	Total	24	7.08	3.463	
A.40-3.MT	1	14	13.50	2.534	.486
	2	10	12.80	2.150	
	Total	24	13.21	2.359	
T.40-3.MT	1	14	10.79	4.693	.429
	2	10	12.20	3.490	
	Total	24	11.38	4.210	
A.100-7.MT	1	14	13.79	3.683	.354
	2	10	12.20	4.517	
	Total	24	13.13	4.036	
T.100-7.MT	1	14	10.64	3.296	.771
	2	10	11.10	4.332	
	Total	24	10.83	3.679	
A.SC.MT	1	14	10.93	4.428	.276
	2	10	12.60	1.897	
	Total	24	11.63	3.633	
T.SC.MT	1	14	11.14	3.394	.561
	2	10	11.90	2.601	
	Total	24	11.46	3.050	
E1.OA.MT	1	14	11.00	1.754	.566
	2	10	10.50	2.461	

	Total	24	10.79	2.043	
E2.OA.MT	1	14	4.86	5.082	.755
	2	10	5.50	4.673	
	Total	24	5.13	4.821	
E3.OA.MT	1	14	3.36	4.378	.864
	2	10	3.70	5.314	
	Total	24	3.50	4.681	
SM.MTVE.MT	1	14	12.29	3.292	.897
	2	10	12.10	3.635	
	Total	24	12.21	3.362	
P.MTVE.MT	1	14	10.57	.646	.398
	2	10	10.80	.632	
	Total	24	10.67	.637	
O.MTVE.MT	1	14	9.71	3.074	.991
	2	10	9.70	2.908	
	Total	24	9.71	2.941	
P.L.FE	1	14	9.71	3.625	.336
	2	10	8.50	1.650	
	Total	24	9.21	2.978	
T.L.FE	1	14	4.79	4.611	.607
	2	10	5.80	4.826	
	Total	24	5.21	4.625	
A.CC.FE	1	14	10.93	3.689	.769
	2	10	11.40	4.033	
	Total	24	11.13	3.757	
P.CC.FE	1	14	11.57	2.027	.786
	2	10	11.30	2.830	
	Total	24	11.46	2.340	
PD.CC.FE	1	14	13.00	1.468	.431
	2	10	12.20	3.327	
	Total	24	12.67	2.390	
T.CC.FE	1	14	7.36	4.584	<b>.019</b>
	2	10	11.40	2.459	
	Total	24	9.04	4.288	
TC.CS.FE	1	14	13.29	3.245	.286
	2	10	14.70	2.946	
	Total	24	13.88	3.139	
PA.CS.FE	1	14	9.71	3.124	.337
	2	10	8.60	2.066	
	Total	24	9.25	2.739	



PT.CS.FE	1	14	9.36	2.468	.083
	2	10	11.10	2.079	
	Total	24	10.08	2.430	
A.FV.FE	1	14	10.14	3.009	.513
	2	10	9.40	2.171	
	Total	24	9.83	2.665	
P.FV.FE	1	14	11.29	1.637	.251
	2	10	10.10	3.247	
	Total	24	10.79	2.449	
M.TH3.FE	1	14	8.71	3.049	.079
	2	10	10.70	1.767	
	Total	24	9.54	2.734	
T.TH3.FE	1	14	16.57	23.848	.503
	2	10	11.40	1.265	
	Total	24	14.42	18.135	
M.TH4.FE	1	14	7.57	3.837	.614
	2	10	8.40	4.006	
	Total	24	7.92	3.844	
T.TH4.FE	1	14	7.79	4.117	.429
	2	10	9.20	4.417	
	Total	24	8.38	4.210	

LAB A. Om: Laberinto Aciertos orbitomedial; % RJC. Om: Porcentaje de riesgo en el juego de cartas orbitomedial; T.T.JC. Om: Tiempo total en el juego de cartas orbitomedial; E.STR.A.Om: errores stroop A orbitomedial; T.STR.A.Om: Tiempo Stroop A orbitomedial; A.STR.A.Om: aciertos stroop A orbitomedial; E.STR.B.Om: errores stroop B orbitomedial; T.STR.B.Om: tiempo stroop B orbitomedial; A.STR.B.Om: aciertos stroop B orbitomedial; E.M.CC.Om: errores de mantenimiento clasificación de cartas; C.S.C.A.Om: clasificación semántica orbitomedial; T.REF.PreAn: Tiempo refranes preanterior; A.REF.PreAn: aciertos refranes preanterior; E.P.Met.PrefAnt: errores positivos metamemoria preanterior; E.N.Met.PrefAnt: errores negativos metamemoria pre anterior; A.SA.MT: aciertos señalamiento autodirigido memoria de trabajo; P.SA.MT : perseveraciones señalamiento autodirigido memoria de trabajo; T.SA.MT: tiempo señalamiento autodirigido memoria de trabajo; A-40-3.MT: acierto resta 40-3, memoria de trabajo; T-40-3.MT: tiempo resta 40-3 memoria de trabajo; A-100-7. MT: aciertos resta 100-7 memoria de trabajo; T-100-7.MT: tiempo resta 100-7 memoria de trabajo; A.SC.MT: aciertos sumas consecutivas memoria de trabajo; T.SC.MT: tiempo suma consecutiva memoria de trabajo; E1.OA.MT : ensayo 1 ordenamiento alfabético memoria de trabajo; E2.OA.MT: ensayo 2 ordenamiento alfabético memoria de trabajo; E3.OA.MT: ensayo 3 ordenamiento alfabético memoria de trabajo; SM.MTVE.MT: secuencia máxima memoria trabajo visoespacial memoria de trabajo : P.MTVE.MT: perseveraciones memoria trabajo visoespacial memoria de trabajo; O.MTVE.MT: omisiones memoria trabajo visoespacial memoria de trabajo; P.L.FE: planeación laberinto funciones ejecutivas; T.L.FE: tiempo laberinto funciones ejecutivas; A.CC.FE: aciertos clasificación de cartas funciones ejecutivas; P.CC.FE: perseveraciones clasificación de cartas funciones ejecutivas; PD.CC.FE. perseveraciones dirigidas clasificación de cartas funciones ejecutivas; T.CC.FE: tiempo clasificación de cartas funciones ejecutivas; PA.CS.FE: promedio animales clasificación semántica funciones ejecutivas; PT.CS.FE: puntuación total clasificación semántica funciones ejecutivas; A.FV.FE: aciertos fluidez verbal funciones ejecutivas; P.FV.FE: perseveraciones fluidez verbal funciones ejecutivas; M.TH3.FE: movimientos torre de hanoi 3 funciones ejecutivas; T.TH3.FE: tiempo torre de hanoi 3 funciones ejecutivas; M.TH4.FE: movimientos torre de hanoi 4 discos funciones ejecutivas; T.TH4.FE: tiempo de hanoi 4 discos funciones ejecutivas.

**Tabla 11.** Comparación de los índices totales de prueba BANFE, de acuerdo a la significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) de las puntuaciones.

Áreas cerebrales	Grupo	N	Media	Desv. Típica	Sig.
ORBM	1	14	113.07	22.923	.593
	2	10	118.80	28.774	
	Total	24	115.46	25.086	
PREANT	1	14	110.21	32.173	.711
	2	10	106.10	14.955	
	Total	24	108.50	26.017	
DORSL	1	14	103.86	22.843	.337
	2	10	112.80	20.767	
	Total	24	107.58	22.000	
BANFE	1	14	107.93	25.117	.428
	2	10	116.00	22.603	
	Total	24	111.29	23.937	

ORBM: orbitomedial; PREANT: prefrontal anterior; DORSL: Suma dorsolateral; BANFE: batería de funciones ejecutivas