

TRABAJO DE FIN DE GRADO.  
GRADO EN MEDICINA.

**Cambios de la sustancia blanca del lóbulo temporal y parahipocampal relacionados con la edad.**

**Age-related changes in temporal lobe white matter and parahippocampal white matter region.**

*Facultad de Ciencias de la Salud. Sección de Medicina.  
Departamento de Anatomía.*

**Autora:** Selena Rodríguez Fernández.

**Tutora:** Dra. Emilia M<sup>a</sup> Carmona Calero.

**Curso académico:** 2020/2021.



## Índice.

<b>1. Introducción.....</b>	<b>pág. 6</b>
1.1. Cambios en la sustancia gris y blanca relacionados con la edad.....	pág. 6
1.2. Anatomía y fisiología del lóbulo temporal y el hipocampo.....	pág. 8
1.3. Demencia tipo Alzheimer.....	pág. 10
1.4 Deterioro cognitivo leve.....	pág. 11
1.5. Propuestas futuras.....	pág. 12
<b>2. Planteamiento y objetivos.....</b>	<b>pág. 12</b>
<b>3. Material y métodos.....</b>	<b>pág. 13</b>
3.1. Visualización y adquisición de imágenes.....	pág. 14
3.2. Adquisición de datos y cuantificación de muestras.....	pág. 14
3.3. Análisis estadístico.....	pág. 15
<b>4. Resultados.....</b>	<b>pág. 16</b>
<b>5. Discusión.....</b>	<b>pág. 28</b>
5.1. Importancia de nuevas investigaciones y perspectivas futuras.....	pág. 31
5.2. Limitaciones del estudio.....	pág. 32
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>pág. 33</b>
<b>7. ¿Qué he aprendido en este TFG?.....</b>	<b>pág. 34</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>pág. 35</b>

## **Resumen.**

La sustancia blanca constituye un elemento fundamental para el desarrollo de las funciones cerebrales superiores. En el caso de la memoria, el principal sustrato anatómico es el lóbulo temporal, donde se incluye el hipocampo y sus estructuras, como la sustancia blanca parahipocampal. La alteración de esta función cerebral es una constante en muchas enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad, por lo que el estudio de estas regiones es de especial relevancia.

Se pretende examinar, utilizando métodos cuantitativos, los cambios anatómicos macroscópicos que tienen lugar con la edad, teniendo en cuenta el sexo, en las regiones de la sustancia blanca del lóbulo temporal, la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal de sujetos sanos.

Se utiliza material biológico humano procedente de sujetos postmortem de entre 59-97 años. Se cuantifica, con el programa “J-image”, en cortes coronales, tanto el área como el perímetro de las regiones cerebrales anteriormente citadas y se utiliza como variables principales de estudio la edad y el sexo. Mediante el paquete estadístico SPSS se obtienen los resultados.

En conclusión, en nuestro estudio, realizado en sujetos adultos sanos, se ha observado un patrón de descenso relacionado con la edad en el área y el perímetro de la sustancia blanca del lóbulo temporal, de manera que, a mayor edad, se aprecia menor área y perímetro. Las regiones de la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal se han mantenido más estables, sin presentar claros descensos.

**Palabras clave:** *sustancia blanca, lóbulo temporal, parahipocampal, corteza entorrinal, envejecimiento.*

## **Abstract.**

The white matter is an essential element for the development of higher brain functions. In the case of memory, the main anatomical substrate is the temporal lobe, which includes the hippocampus and its structures, such as the parahippocampal white matter. The impairment of this brain function is a constant in many age-related neurodegenerative diseases, so the study of these regions is particularly important.

The aim of this study is to examine, using quantitative methods, the anatomical changes that occur with age in healthy subjects, taking into account sex, in the regions of the temporal lobe white matter, parahippocampal white matter and entorhinal cortex.

Human biological material from postmortem subjects aged 59-97 years is used. The area and perimeter of the aforementioned brain regions are quantified in coronal slices using the J-image programme and age and sex are used as the main study variables. The results are obtained using the SPSS statistical package.

In conclusion, in our study, carried out in healthy adult subjects, a pattern of age-related decrease in the area and perimeter of the temporal lobe white matter is observed, such that the older the subject, the smaller the area and perimeter. The parahippocampal white matter and entorhinal cortex regions remain more stable, with no clear decreases.

**Keywords:** *white matter, temporal lobe, parahippocampal, entorhinal cortex, aging.*

## **1. Introducción.**

La sustancia blanca es una estructura esencial en procesos cognitivos superiores tales como la atención, la memoria, el funcionamiento ejecutivo, el procesamiento verbal y visuoespacial, así como interviene en la velocidad de procesamiento generalizada. (1) De hecho, permite la conexión estructural entre las regiones de sustancia gris de todo el cerebro. (2)

Conocer las alteraciones cerebrales que se producen como parte del proceso del envejecimiento normal es de notable importancia. Entender qué cambios se producen y mediante qué mecanismos permitirá caracterizar mejor a las enfermedades neurológicas que aumentan su incidencia con la edad, como por ejemplo la demencia tipo Alzheimer o el deterioro cognitivo leve. Así se podrá diferenciar entre los cambios producidos de manera fisiológica con el envejecimiento de los verdaderos procesos patológicos. (3)

### **1.1 Cambios en la sustancia gris y la sustancia blanca relacionados con la edad.**

Diversos estudios han postulado que tanto el volumen de sustancia gris como el de sustancia blanca varían con la edad, pero lo hacen con patrones distintos. En el adulto joven, existe una posible segunda fase de aumento del volumen cerebral global, tras la infancia. En el caso de la sustancia gris, se produce un incremento previo a la adolescencia, pero luego comienza a descender en la postadolescencia. Al contrario, sucede con la sustancia blanca que, durante el periodo mencionado, continúa aumentando de volumen. (4)

Posteriormente, la disminución de volumen de sustancia gris continúa en el adulto joven y progresa en su descenso de manera lineal hasta el anciano. Por tanto, la reducción significativa de la sustancia gris aparece en la mediana edad, pero es más evidente en el anciano. Destacar que, las zonas cerebrales y conexiones donde se evidencian cambios más notables con la edad se producen en lóbulo frontal y en el temporal. En contraposición, los cambios que se producen en la sustancia blanca son no lineales en relación con la edad. Se dice que sigue una relación en forma de “U invertida”. Esto quiere decir que su volumen aumenta ligeramente en el adulto joven, debido al proceso de

maduración que tiene lugar durante la adolescencia. Luego, alcanza el pico máximo de desarrollo alrededor de la 3<sup>a</sup>- 4<sup>a</sup> década de la vida. Finalmente, a partir de la 5<sup>a</sup> década comienza a descender notablemente. Esto determina que la reducción de la sustancia blanca con la edad, aparte de ocurrir de manera no lineal, sucede antes que la de la sustancia gris. (3) (5)

El desarrollo de la sustancia blanca comienza desde la zona central de la misma y continúa hacia las zonas más periféricas del cerebro. Entre sus estructuras, el cuerpo calloso y el fórnix se desarrollan primero, pero con el envejecimiento, son las primeras que degeneran. Mientras, sucede lo contrario en la región de sustancia blanca temporal, el cíngulo y el fascículo uncinado, que tienen una maduración más tardía y una degeneración posterior. (6)

Por otra parte, también se sugiere que las fibras cerebrales que se han mielinizado más tarde son más susceptibles a la degeneración que las que se han mielinizado antes. Una ejemplificación de esto es la sustancia blanca del lóbulo temporal. En concreto, la sustancia blanca parahipocampal tiene un ciclo de mielinización muy largo que se prolonga casi hasta la 5<sup>a</sup> década de la vida, siendo así una estructura muy sensible a la degeneración. (7) (8)

En cuanto a la variabilidad del volumen cerebral con respecto al sexo, algunos estudios muestran una mayor pérdida de volumen en mujeres que en hombres en la segunda década de la vida. En edades superiores, parece invertirse el fenómeno, encontrándose un mayor descenso de volumen cerebral en hombres. No obstante, en adultos mayores y ancianos parecen sugerir que los cambios de volumen cerebral son similares en ambos sexos. (4)

Los cambios macroscópicos mencionados que se producen con el envejecimiento normal parecen estar relacionados con una pérdida parcial de mielina y axones, células de la oligodendroglía, gliosis reactiva de los astrocitos, además de una estenosis de las arteriolas y vénulas resultante de la fibrosis hialina de las mismas. (9)

El estudio de la sustancia blanca ha suscitado mayor interés desde hace, relativamente, poco tiempo. Para ello, está en auge el uso de la DTI (Resonancia magnética con tensor de difusión), que permite estudiar las fibras que la componen, así como los marcadores de integridad microestructural, utilizando la difusión del agua y sus restricciones. (10) También se está utilizando la técnica de imagen FLAIR para estudiar el envejecimiento

de la sustancia blanca. En ella se evidencia que, los pacientes mayores presentan anomalías en la sustancia blanca, que se traducen en el FLAIR como regiones de hiperintensidad. El hallazgo de hiperintensidad es debido al aumento de agua y a la degeneración molecular. (11) Dicha hiperintensidad puede aparecer en personas sin deterioro cognitivo y parece estar asociada de manera importante con la edad y los factores de riesgo cardiovascular. (12)

### **1.2 Anatomía y fisiología del lóbulo temporal y el hipocampo.**

Entre las funciones cognitivas superiores, en las que interviene la sustancia blanca, se puede destacar la memoria. El lóbulo temporal es una de las principales estructuras involucradas en su ejecución. Este lóbulo se encuentra debajo de la fisura lateral en los dos hemisferios cerebrales. En la zona medial del mismo, se localiza la formación hipocampal, estructura fundamental para la memoria. Esta formación incluye: el giro parahipocampal, el subículo, el hipocampo y el giro dentado. (13) Es más, la corteza entorrinal, el hipocampo y la región parahipocampal han sido consideradas regiones neuroanatómicas críticas para que la memoria tenga lugar. (14)

Anatómicamente, la región del hipocampo propiamente dicha se divide en cabeza, cuerpo y cola. La cabeza se encuentra separada del giro parahipocampal mediante el surco uncal. (15)

Embriológicamente, el hipocampo se origina del isocortex y es considerado también parte de la corteza olfatoria. Además, constituye la mayor parte del conocido “archicortex” y es considerado un órgano de integración superior. (15)

Las neuronas que se encuentran en la corteza entorrinal reciben información de la corteza sensitiva primaria y de la corteza de asociación. Esta información es transmitida a través de la vía perforante al hipocampo. Por tanto, se puede decir que la integridad de esta región de la sustancia blanca es indispensable para la memoria. (14)

La formación hipocampal también es considerada una región con un notable papel en la toma de decisiones, debido a su capacidad de generar memoria a corto plazo. Por eso, se podría considerar que es una estructura importante para la supervivencia de la especie,

pues, a través de experiencias pasadas permite al individuo tomar decisiones futuras más seguras para el mantenimiento de su vida. (15)

No obstante, a pesar de la importancia ya mencionada tanto de la sustancia blanca en general como de la sustancia blanca parahipocampal, los estudios que hablan sobre los cambios que se producen en dichas estructuras con la edad aún son limitados. (7) (14)

En relación con el proceso de envejecimiento normal, investigaciones han demostrado que se produce una pérdida de volumen en la vía perforante. Además, el descenso de volumen de la sustancia blanca parahipocampal en la región de la vía perforante, también sucede en sujetos con deterioro cognitivo leve con riesgo de progresar a Alzheimer. Por eso, cambios en esa zona evidencian la enfermedad de Alzheimer en estadios tempranos, pero también demuestran atrofia, aunque en menor grado, relacionada con el proceso normal de envejecimiento humano. Estos resultados inducen a pensar que el descenso de memoria que sucede tanto en el envejecimiento normal como en procesos patológicos se producen en parte debido a la desconexión que ocurre entre la corteza entorrinal y el hipocampo como consecuencia de la atrofia de la vía perforante. (7) (14)

Como ya se ha mencionado, una parte fundamental en el Alzheimer es que se produce un notable descenso de la memoria episódica dependiente de los componentes de la región medial del lóbulo temporal. Por eso, el volumen del hipocampo puede ser uno de los mejores marcadores usados en la neuroimagen para el estudio de esta enfermedad y el deterioro cognitivo leve. Diversas investigaciones demuestran que, aunque la sustancia gris del hipocampo y la corteza entorrinal permitan predecir el descenso cognitivo, la sustancia blanca parahipocampal posee un valor predictivo más fuerte, siendo así un determinante sensible de riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer hasta más de diez años antes de que suceda. (16)

### 1.3 Demencia tipo Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma de demencia más importante en la actualidad y el deterioro cognitivo leve es considerado como una fase intermedia entre el estado cognitivo normal y la demencia. (13)

La pérdida de memoria episódica o amnesia es normalmente el síntoma más precoz y notable de la EA. (17) En estudios neuropatológicos se ha demostrado una extensa y temprana afectación de las estructuras de la región medial del lóbulo temporal. También, se han evidenciado entre otros, una disfunción temprana y una pérdida significativa de sinapsis que afectan fundamentalmente a las eferencias excitatorias que se envían desde el hipocampo hacia la corteza cerebral. Además, ocurre una pérdida de neuronas glutamatérgicas en la corteza entorrinal y en las neuronas piramidales del hipocampo. (15)

Clásicamente en la enfermedad se han determinado dos marcadores patológicos en la sustancia gris: las placas extraneuronales, compuestas de proteínas beta amiloide, y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, compuestos en su mayoría por la proteína Tau fosforilada. Debido a la localización de dichas alteraciones y los fenómenos de atrofia global que suceden en el cerebro, esta patología ha sido típicamente considerada como una enfermedad de la sustancia gris. Se ha postulado que cambios en el grosor de la corteza predice alteraciones en la sustancia gris años antes de que se produzca la EA. No obstante, recordando lo enunciado anteriormente, los cambios que se producen en la sustancia blanca y más concretamente en el lóbulo temporal suceden antes, por lo que podrían constituir un marcador sensible para predecir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad en sujetos aún sanos. (7)

En los últimos años, se han demostrado algunas alteraciones de la sustancia blanca, tales como la degeneración axonal o la desmilielinización, relacionadas con la enfermedad. (9) Los oligodendrocitos tienen una función esencial en la producción de mielina, por eso un cambio de número y/o función en estas células podría estar implicado en la patogénesis de la enfermedad. (17)

La pérdida de mielina que se ha observado en la EA es notablemente más significativa en las regiones que se han mielinizado más tarde, corroborando el fenómeno explicado

anteriormente. Estas regiones incluyen la corteza entorrinal, el hipocampo y la amígdala. (17)

Otra evidencia más sobre la implicación de la sustancia blanca, son los estudios que sugieren que la proteína beta amiloide es tóxica para los oligodendrocitos. Esta proteína genera estrés oxidativo con la consecuente muerte, disfunción y daño del DNA mitocondrial de estas células. Es cierto que las placas de amiloide son raras en la sustancia blanca de los pacientes con EA, pero los niveles solubles de dicha proteína en esta región sí que son elevados. (17)

Aunque los cambios en la sustancia blanca parecen ser parte de la degeneración neuronal de la corteza, también hay evidencia de que las alteraciones de los oligodendrocitos y de la mielina aparecen antes que las placas amiloides y el daño cortical. (17)

#### **1.4 Deterioro cognitivo leve.**

El deterioro cognitivo leve (DCL) se definió como la situación donde los individuos poseían una pérdida de memoria superior a la esperada para su edad, pero sin llegar a cumplir criterios de demencia. En el año 2000, se clasificó en 4 formas: amnésica, no amnésica, con afectación de un solo dominio o con afectación de varios dominios. Su importancia radica en que la forma que más riesgo poseía para desarrollar enfermedad de Alzheimer era la forma amnésica. En contraposición, la forma no amnésica era más sugestiva de otro tipo de fenómenos neurodegenerativos futuros. (18)

Cabe destacar que el patrón de atrofia que tiene lugar en el DCL suele ser distinto al que sucede en el envejecimiento normal, siendo la atrofia del cíngulo hipocampal izquierdo uno de los hallazgos más importantes. No obstante, este fenómeno tiene formas de presentación estructurales bastante heterogéneas por lo que en numerosas ocasiones un supuesto diagnóstico de DCL no es suficiente para predecir un diagnóstico específico de EA. Por otro lado, todavía, en algunas ocasiones, sigue siendo un reto la diferenciación entre las fases iniciales de la EA y el DCL. (7)

### 1.5. Propuestas futuras.

Las futuras investigaciones tienen mucho por aportar al estudio cerebral. Se podría profundizar más en los cambios estructurales cerebrales que se producen con la edad y su relación con el cambio de comportamiento. También se podría categorizar mejor la sustancia blanca íntegra para compararla con las lesiones que se producen en la misma con la edad en diferentes alteraciones cognitivas. Para ello, se pueden combinar diferentes formas de evaluación que incluyeran técnicas de imagen, como la resonancia magnética funcional con difusión, tanto en reposo como realizando distintas tareas. (19)

## 2. Planteamiento y objetivos.

### *Planteamiento:*

Inicialmente, se revisan las investigaciones realizadas sobre los cambios macroscópicos y microscópicos que se producen en el cerebro con el envejecimiento, tanto de adultos sanos como en patologías neurodegenerativas frecuentes.

Evidencias científicas avalan que el estudio de las lesiones que tienen lugar en la sustancia blanca podrían predecir precozmente este tipo de patologías. Por eso, la disciplina de la neuroanatomía podría aportar información relevante sobre su estudio, complementando así a las técnicas de imagen más actuales.

También, hay que tener en cuenta que se habla de que existen distintos patrones de envejecimiento en la sustancia blanca, tanto en el envejecimiento normal como en sujetos con deterioro cognitivo leve, por lo que la diferenciación entre ambos procesos no es fácil.

### *Objetivo:*

El objetivo de esta investigación es determinar, usando métodos cuantitativos, las variaciones anatómicas que suceden con la edad, teniendo en cuenta el sexo, en la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal, la sustancia blanca parahipocámpal y la corteza entorrinal.

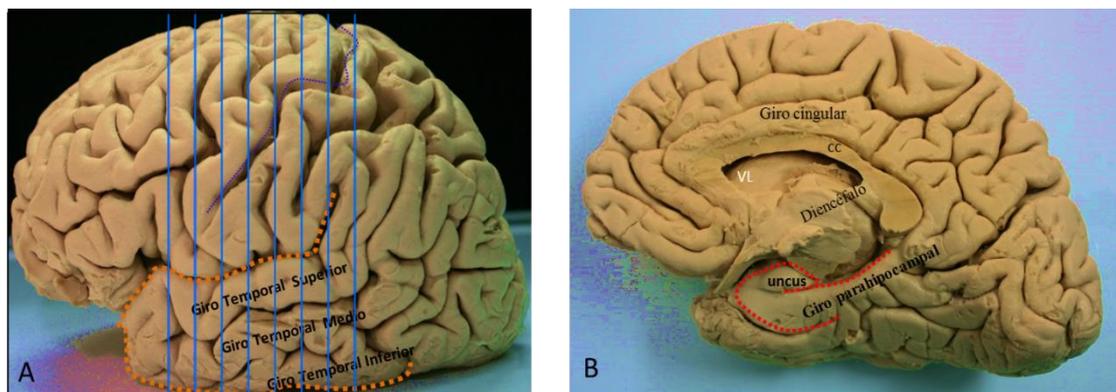
### 3. Material y métodos.

En el presente trabajo se analizaron las áreas y los perímetros de las siguientes regiones: sustancia blanca del lóbulo temporal, sustancia blanca parahipocampal y corteza entorrinal de ambos hemisferios, en 9 cerebros humanos postmortem, de adultos de entre 59-97 años (5 hombres y 4 mujeres), procedentes del Departamento de Anatomía, de la Facultad de Medicina de La Universidad de La Laguna.

Extracción de cerebro: los cerebros fueron retirados del cráneo y fijados en formol al 10%. Posteriormente se lavan en agua durante 24 horas y se procede al estudio macroscópico externo.

Cortes coronales del cerebro:

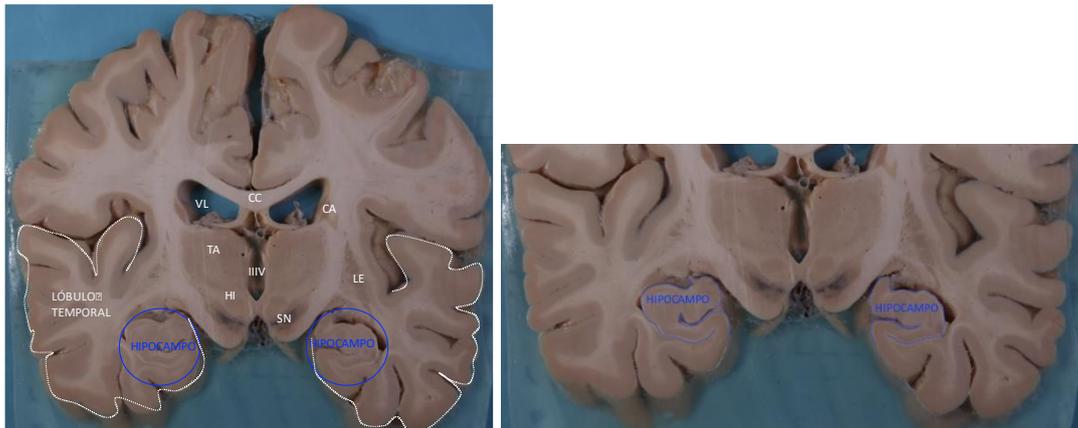
- Se realizaron cortes coronales de 5 mm de grosor y se tomaron fotografías de los cortes efectuados con idéntica orientación.
- Los niveles de los cortes se señalan con una cuadrícula (**Fig. 1A**), que indica el número de cortes realizados en las zonas analizadas (lóbulo temporal e hipocampo).



**Fig. 1 A:** Imagen de la superficie lateral del hemisferio derecho, donde se señala la realización de los cortes coronales a lo largo del lóbulo temporal para la localización de las zonas a estudio.

**Fig.1 B:** Imagen de la superficie medial del hemisferio derecho donde se señala el giro parahipocampal y el uncus.

### 3.1. Visualización y adquisición de las imágenes.



**Fig.2:** Cortes coronales del lóbulo temporal y el hipocampo donde se realizaron las medidas.

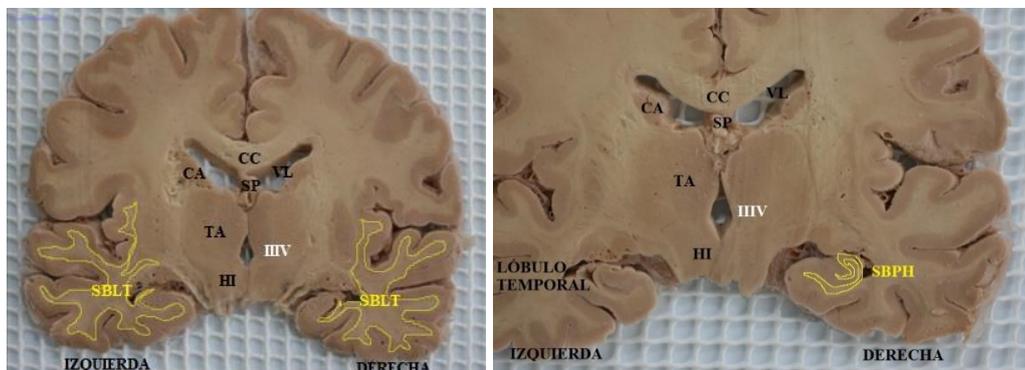
Abreviaturas: CC: cuerpo calloso, CA: caudado, LE: N. lenticular, VL: ventrículo lateral, TA: tálamo, HI: hipotálamo, IIIV: tercer ventrículo, SN: sustancia negra.

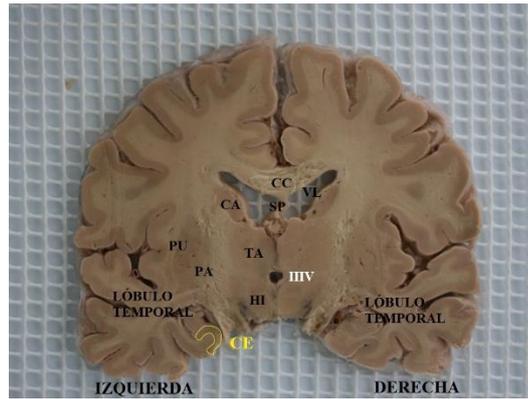
### 3.2. Adquisición de datos y cuantificación de las muestras.

La adquisición de las imágenes se realizó con una cámara CANON EOS 600 D.

La obtención de los datos del área y perímetro se realizó en las secciones coronales (8 ó 9 cortes según el hemisferio y el caso) con el programa “J-image” (v. 1.43 u, NIH, Bethesda, MD, EE.UU.) con el que se delineó la región que se deseaba medir.

Para la evaluación del lóbulo temporal e hipocampo se analizaron los cortes sucesivos donde aparecía la estructura de forma secuencial desde su límite más rostral hasta su margen más caudal (**Fig. 3**).





**Fig. 3:** Detalles de los cortes coronales donde se delinean en amarillo el contorno de: la sustancia blanca del lóbulo temporal (SBLT), sustancia blanca parahipocampal (SBPH) y corteza entorrinal (CE), para el cálculo de los parámetros analizados.

### **3.3. Análisis estadístico.**

- Para el análisis cuantitativo se calculó el área y perímetro de cada corte para cada una de las 3 zonas estudiadas, tanto en el hemisferio izquierdo como derecho, con el fin de analizar diferencias de género, edad, hemisferio y zona.
- Los resultados estadísticos se obtuvieron utilizando el programa Excel versión 2016 y el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 25. Con este último, se realiza el análisis de la t de student para muestras independientes, el coeficiente de correlación de Pearson, así como un análisis univariado de varianza (ANOVA II). Además, en este estudio se asume un p valor <0,05.

## **4. Resultados.**

Se analizaron las áreas y los perímetros de las siguientes regiones: sustancia blanca del lóbulo temporal, sustancia blanca parahipocampal y corteza entorrinal de ambos hemisferios, pertenecientes a 5 hombres y 4 mujeres con edades comprendidas entre los 59 y los 97 años.

Como medida de tendencia central se aplicó la media y como medida de dispersión la desviación típica. Los resultados obtenidos se agrupan por sexo (hombre o mujer), edad (menores o igual a 75 años y mayores de 75 años) y hemisferio (hemisferio derecho y hemisferio izquierdo). A partir de los resultados obtenidos se elaboran las **tablas 1 y 2** y se representan en los **gráficos 1, 2 y 3**.

**Tabla 1.** Descriptivos de área según numeración de muestras.

<b>Nº Identificación cerebro</b>	<b>Edad / sexo</b>	<b>Media área sustancia blanca lóbulo temporal</b>	<b>Media área sustancia blanca parahipocampal</b>	<b>Media área corteza entorrinal</b>
<b>66</b>	<b>77 / varón</b>	530,69	52,29	76,26
<b>115</b>	<b>75 / mujer</b>	529,97	23,09	45,40
<b>149</b>	<b>88 / varón</b>	463,11	46,62	79,12
<b>156</b>	<b>82 / mujer</b>	547,86	48,85	57,29
<b>157</b>	<b>97 /mujer</b>	530,34	43,90	55,01
<b>159</b>	<b>78 / varón</b>	565,06	35,93	55,80
<b>164</b>	<b>59 /varón</b>	595, 83	46,42	56,642
<b>165</b>	<b>65 / mujer</b>	583,33	41,37	62,38
<b>182</b>	<b>73 / varón</b>	548,70	49,91	72,85

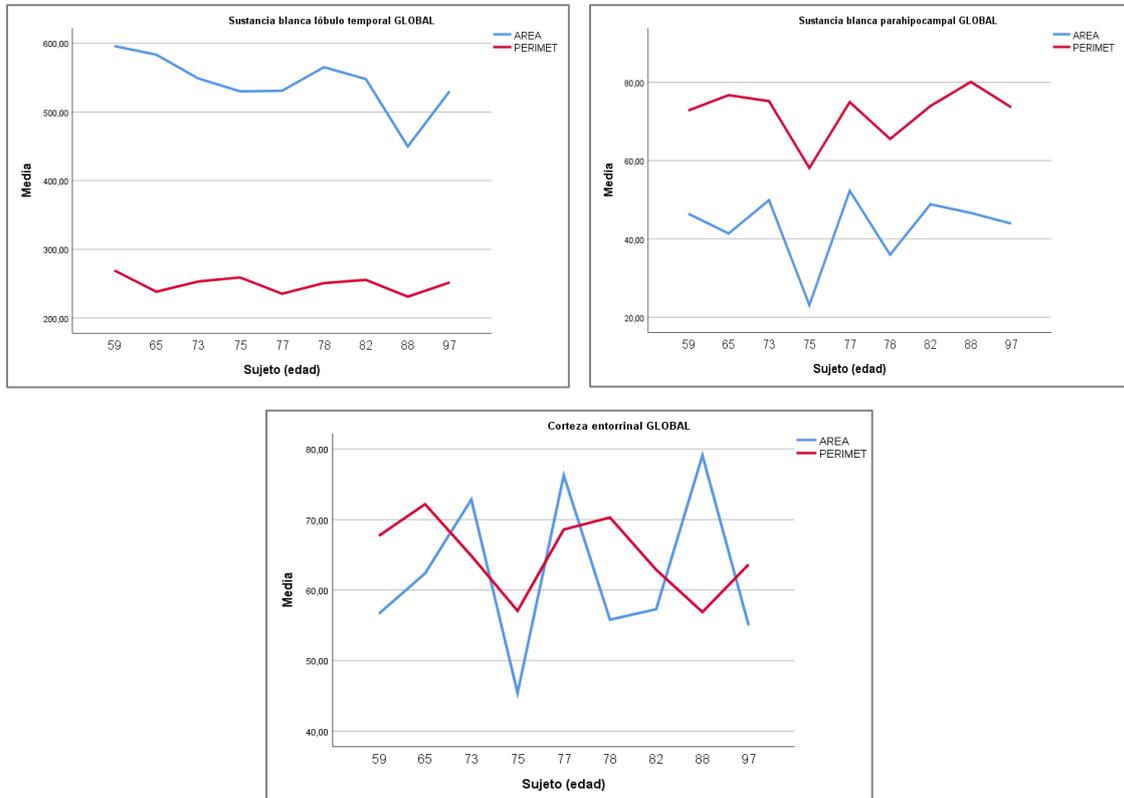
*Los resultados correspondientes a las medias se expresan en mm<sup>2</sup>.*

**Tabla 2.** Descriptivos de perímetro según numeración de muestras.

<b>Edad /sexo</b>	<b>Media perímetro sustancia blanca lóbulo temporal</b>	<b>Media perímetro sustancia blanca parahipocampal</b>	<b>Media perímetro corteza entorrinal</b>
<b>77 / varón</b>	235,34	74,94	68,59
<b>75 / mujer</b>	258,99	58,11	57,06
<b>88 / varón</b>	235,46	80,093	56,88
<b>82/ mujer</b>	255,49	73,94	62,88
<b>97/ mujer</b>	251,72	73,61	63,64
<b>78 / varón</b>	250,79	65,51	70,29
<b>59 / varón</b>	269,32	72,79	67,71
<b>65 / mujer</b>	238,25	76,71	72,18
<b>73 / varón</b>	253,09	75,19	64,86

*Los resultados correspondientes a las medias se expresan en mm. El nº de ident. del cerebro es idéntico al del área.*

**Gráfico 1.** Representación en gráfico de líneas de la media del área (línea azul) y del perímetro (línea roja) en los sujetos ordenados por edad.



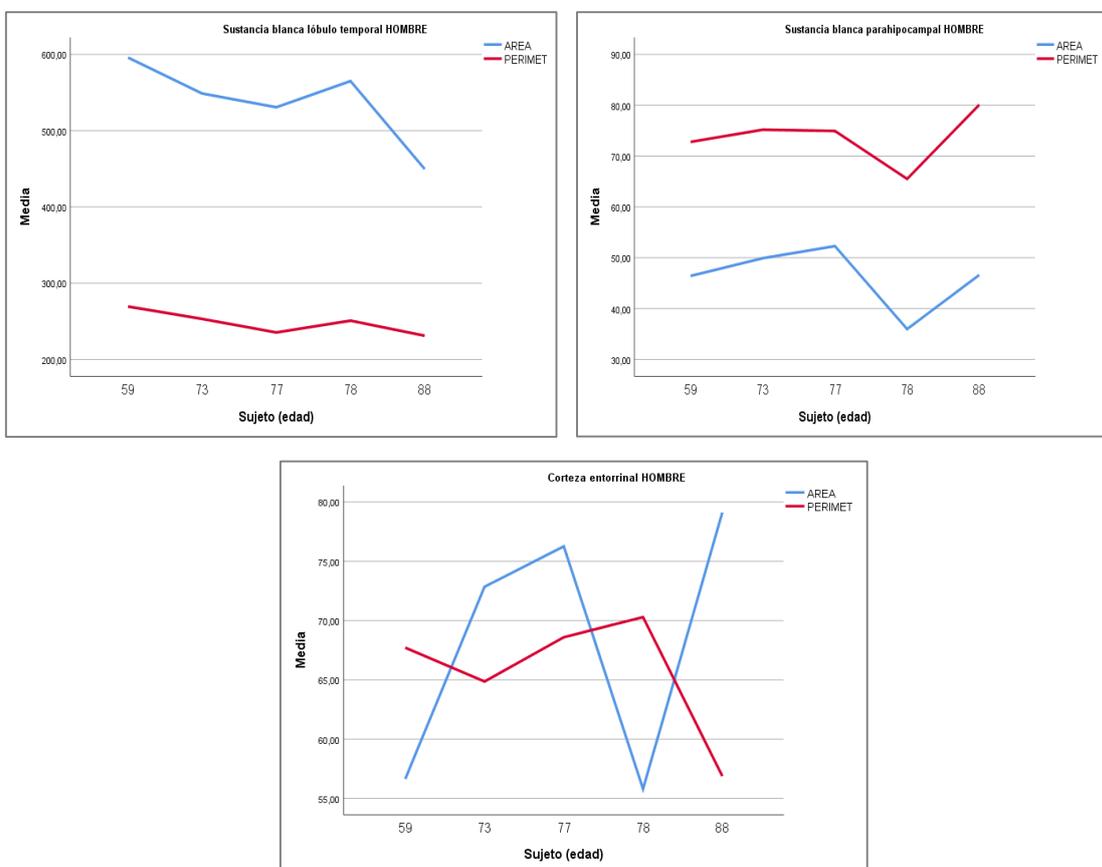
*Por orden de aparición, de izquierda a derecha: sustancia blanca del lóbulo temporal, sustancia blanca parahipocampal y corteza entorrinal. En el eje de ordenadas se representa la media y en el de abscisas la edad.*

Esta gráfica representa los resultados obtenidos acerca de la media del área y del perímetro de los sujetos estudiados, que se han ordenado en orden ascendente según su edad. En ella se observan ciertas características. En la sustancia blanca del lóbulo temporal se evidencia una gran diferencia entre el área y el perímetro, obteniéndose en todos los sujetos unos resultados superiores en el área. Sin embargo, en el caso de la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal, no sucede lo mismo. En la primera zona, el perímetro parece tener resultados medios mayores que el área. En la corteza entorrinal, ambos parámetros se superponen, no teniendo ninguno predominancia. En el caso de la región del lóbulo temporal, el área parece experimentar un descenso progresivo según va avanzando la edad de los sujetos, siendo máximo entre los 82 y 88

años. El perímetro de esta misma región parece sufrir menos variabilidad a lo largo de los sujetos.

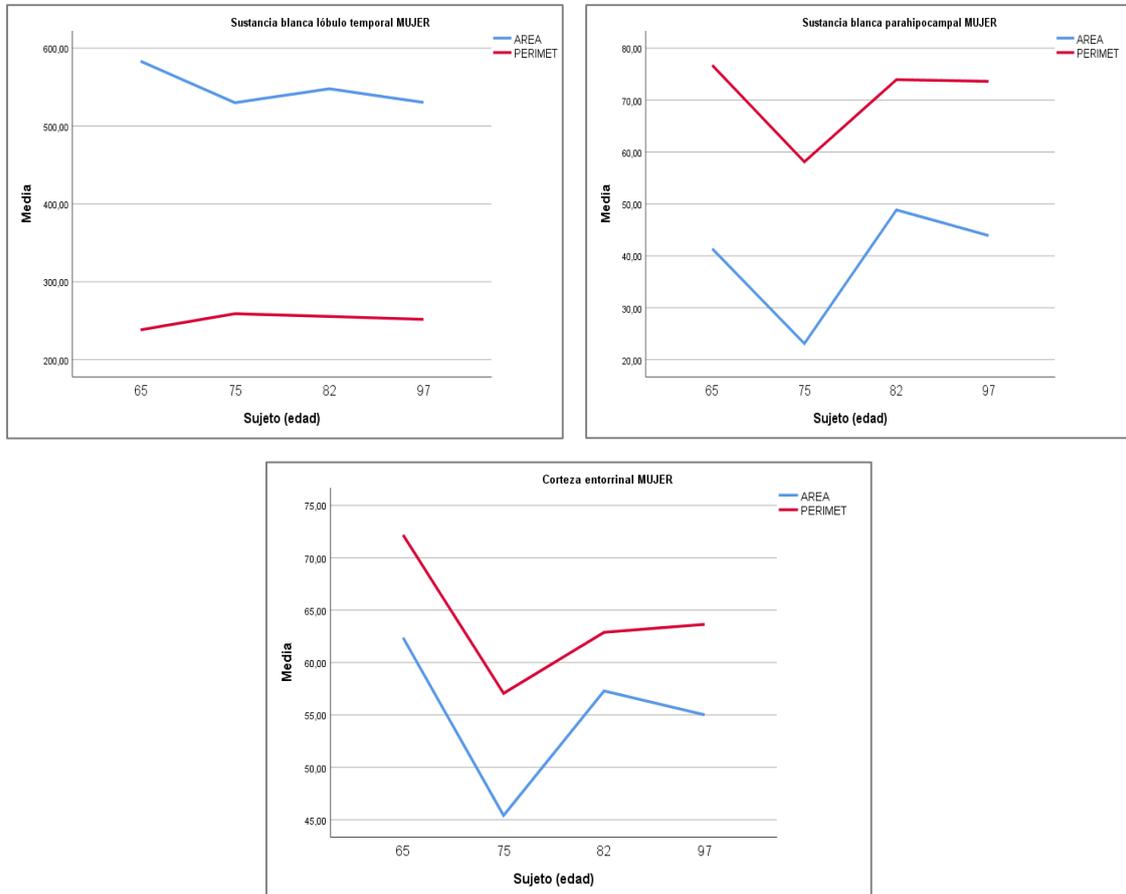
En las otras dos regiones, la representación que se obtiene de las medias del área y del perímetro es más irregular y no presenta ningún patrón claro descendente con la edad.

**Gráfico 2.** Representación en gráfico de líneas de la media del área (línea azul) y del perímetro (línea roja) en los sujetos ordenados por edad en hombres.



La misma representación realizada solo para los sujetos que eran hombres reflejan unos resultados similares. Además, en este caso sí parece haber un descenso más marcado, tanto del área como del perímetro, en la sustancia blanca parahipocampal.

**Gráfico 3.** Representación en gráfico de líneas de la media del área (línea azul) y del perímetro (línea roja) en los sujetos ordenados por edad en mujeres.



En el caso de las mujeres sucede lo mismo con respecto a la sustancia blanca del lóbulo temporal. En las otras dos zonas, se observa bastante variabilidad entre las áreas y los perímetros de los sujetos estudiados.

Cuando se realiza el análisis estadístico, en primer lugar, se aplica una t de student de muestras independientes y se comprueba la significación de los resultados. Dichos resultados se representan en las **tablas 3 y 4**.

**Tabla 3.** Descriptivos de área en función de la zona.

	<b>Sustancia blanca lóbulo temporal</b>	<b>Sustancia blanca parahipocampal</b>	<b>Corteza Entorrinal</b>
<b>Sexo</b>	P = 0,660	<b>P = 0,043</b>	<b>P= 0,009</b>
<b>Hombre</b>	537,88 (132,64)	46,99 (17,11)	69,48 (23,80)
<b>Mujer</b>	547,32 (120,88)	37,62 (13,95)	54,84 (11,81)
<b>Edad</b>	P= 0,108	P=0,058	P= 0,110
<b>≤ 75</b>	561,72 (137,17)	37,89 (15,85)	57,48 (19,53)
<b>&gt; 75</b>	527,19 (117,09)	46,70 (15,39)	66,62 (19,34)
<b>Hemisferio</b>	P= 0,825	P= 0,178	P=0,982
<b>Derecho</b>	544,63 (129,87)	45,26 (17,30)	61,92 (21,98)
<b>Izquierdo</b>	539,90 (124,83)	38,96 (14,16)	61,80 (17,80)

*Los datos representan media y (desviación típica).*

En el caso de la sustancia blanca del lóbulo temporal se aprecian ligeras diferencias entre sexo, edad y hemisferios. Parece haber un área de mayor tamaño en dicha región en mujeres, en sujetos con edades menores o iguales a 75 años y en el hemisferio derecho. Sin embargo, ninguno de los resultados es estadísticamente significativo, pues todos presentan un p valor superior a 0,05.

En la sustancia blanca parahipocampal, el área mayor la poseen los hombres, de manera estadísticamente significativa, con un p valor de 0,043. A la inversa que en la sustancia blanca del lóbulo temporal, se aprecian medias de área ligeramente superiores en sujetos mayores de 75 años. En esta región, el hemisferio derecho también parece ser superior al izquierdo. No obstante, aunque el p valor relacionado con la edad se encuentra próximo a 0,05, ninguno de los dos resultados anteriores tiene significación estadística.

En la corteza entorrinal, presentan mayor área los hombres que las mujeres con un p valor de 0,009, estadísticamente significativo. En cuanto a la edad, vuelve a suceder a la inversa que en el lóbulo temporal, y las mayores áreas las poseen los sujetos mayores de 75 años, pero con un p valor de 0,110, no significativo. Entre los hemisferios apenas se aprecian diferencias entre las áreas de dicha región.

**Tabla 4.** Descriptivos de perímetro en función de zona.

	Sustancia blanca temporal	Sustancia blanca parahipocampal	Corteza Entorrinal
<b>Sexo</b>	P=0,531	P=0,331	P=0,84
<b>Hombre</b>	247,39 (47,04)	74,63 (18,80)	64,91 (16,34)
<b>Mujer</b>	252,10 (41,64)	69,72 (15,76)	64,08 (11,78)
<b>Edad</b>	P=0,193	P= 0,333	P= 0,687
<b>≤ 75</b>	255,12 (37,97)	69,73 (15,23)	65,28 (15,71)
<b>&gt; 75</b>	245,29 (48,80)	74,62 (19,27)	63,63 (12,15)
<b>Hemisferio</b>	P= 0,825	P= 0,178	P=0,982
<b>Derecho</b>	544,63 (129,87)	45,26 (17,29)	61,91 (21,98)
<b>Izquierdo</b>	539,90 (124,84)	38,96 (14,46)	61,79 (17,78)

*Los datos representan media y (desviación típica).*

En el caso del perímetro sucede algo similar que con el área. En la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal se aprecian perímetros ligeramente menores en los hombres, en mayores de 75 y en el hemisferio izquierdo. Tampoco, ningún resultado se muestra estadísticamente significativo.

En la sustancia blanca parahipocampal parece que se produce un cambio en cuanto al sexo y la edad y se aprecian perímetros menores en mujeres y sujetos con edades menores o iguales a 75 años. En el caso de los hemisferios, se mantiene el mayor perímetro en el lado derecho. Estos resultados son similares a los obtenidos en el área de la región. Sin embargo, en este caso, no se observa ningún valor significativo.

En la corteza entorrinal apenas se aprecian diferencias. Tanto los hombres como las mujeres presentan medias de perímetro muy similares entre sí. Lo mismo ocurre entre las variables edad y hemisferio, las cuales tampoco presentan variaciones.

Por otro lado, se realiza un coeficiente de correlación de Pearson con el objetivo de medir la relación estadística entre dos variables continuas. En este caso, se estudia la relación entre la edad y el área y la edad y el perímetro, de manera global y luego segmentados por sexos. Los resultados se exponen en la **tabla 5 y 6**.

**Tabla 5.** Correlaciones entre edad y área en función de zona y sexo.

	<b>Sustancia blanca lóbulo temporal</b>	<b>Sustancia blanca parahipocampal</b>	<b>Corteza entorrinal</b>
<b>Global</b>	<b>P=0,014</b>	P= 0,692	P= 0,440
	r= -0,205	r= 0,59	r= 0,114
<b>Sexo</b>			
<b>Hombre</b>	<b>P=0,006</b>	P=0,951	P= 0,146
	r= -0,315	r= -0,014	r= 0,313
<b>Mujer</b>	P=0,359	P= 0,414	P= 0,420
	r= -0,115	r= 0,171	r = -0,169

Los datos representan *r* (coeficiente de correlación de Pearson) y *P* (p valor).

En el caso del área, solo se encuentran dos resultados estadísticamente significativos donde se correlacionan el área y la edad. Esto sucede en la sustancia blanca del lóbulo temporal global y en la sustancia blanca del lóbulo temporal en hombres. En ambas localizaciones, se observa una relación inversa entre dichas variables. Es decir, a medida que aumenta la edad de los sujetos estudiados, se produce una disminución del área. En el caso de la sustancia blanca del lóbulo temporal global, se observa un p valor de 0,014 con un  $r = -0,205$ . No obstante, el valor de *r* muestra un grado de correlación bajo. En la sustancia blanca del lóbulo temporal en hombres, se evidencia un p valor de 0,006 y un  $r = -0,115$ . Por lo tanto, el grado de correlación observado también es bajo.

**Tabla 6.** Correlaciones entre edad y perímetro en función de zona y sexo.

	<b>Sustancia blanca lóbulo temporal</b>	<b>Sustancia blanca parahipocampal</b>	<b>Corteza entorrinal</b>
<b>Global</b>	P= 0,314	P=0,793	P= 0,126
	r= -0,085	r= 0,039	r= -0,224
<b>Sexo</b>			
<b>Hombre</b>	<b>P=0,023</b>	P=0,603	P= 0,346
	r= -0,260	r= 0,115	r= -0,206
<b>Mujer</b>	P=0,506	P= 0,878	P= 0,226
	r= 0,083	r= -0,032	r= -0,251

Los datos representan *r* (coeficiente de correlación de Pearson) y *P* (p valor).

En la variable perímetro solo se encuentra un resultado estadísticamente significativo. Al igual que en el área, dicho resultado se encuentra en la sustancia blanca del lóbulo temporal en los hombres. Se observa un p valor de 0,023 y un  $r = -0,260$ . Por lo que también existe una relación entre la edad y el perímetro de manera inversa. Cuando aumenta la edad, el perímetro de esta región disminuye. En este caso, el valor de r es similar a los hallados en el área, por lo que, aunque existe correlación entre las variables, el grado de la misma es escaso.

Por último, se realiza un análisis univariado de varianza (ANOVA II) para comparar la relación existente entre las distintas variables entre sí (zona-edad, edad-sexo y sexo-zona) utilizando como variable dependiente, por un lado, el área y por otro el perímetro. Parte de estos resultados se muestran en las **tablas 7 y 8** y en las **gráficas 4 y 5**.

**Tabla 7.** ANOVA II de área.

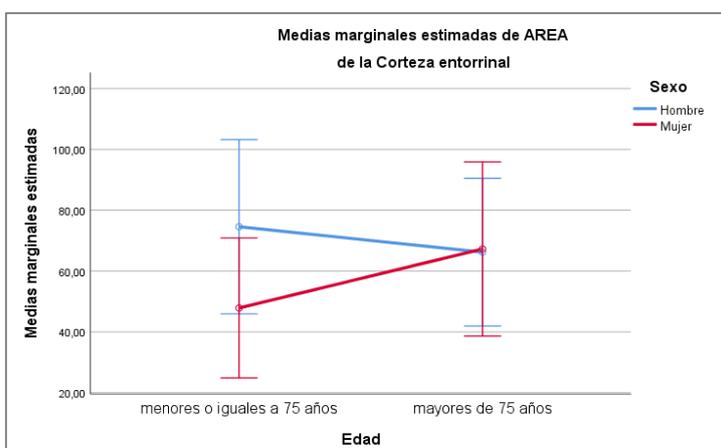
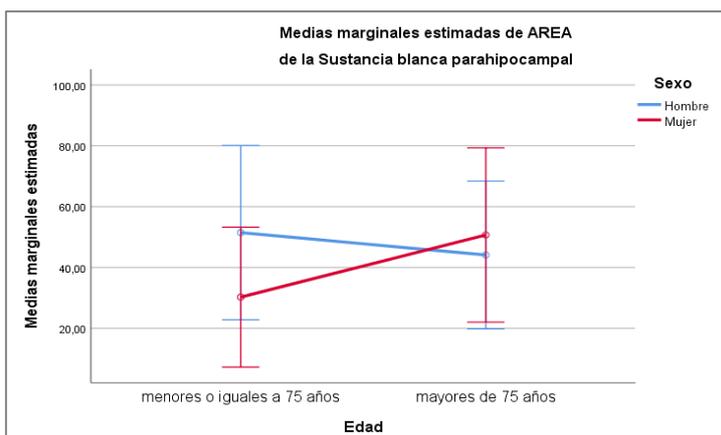
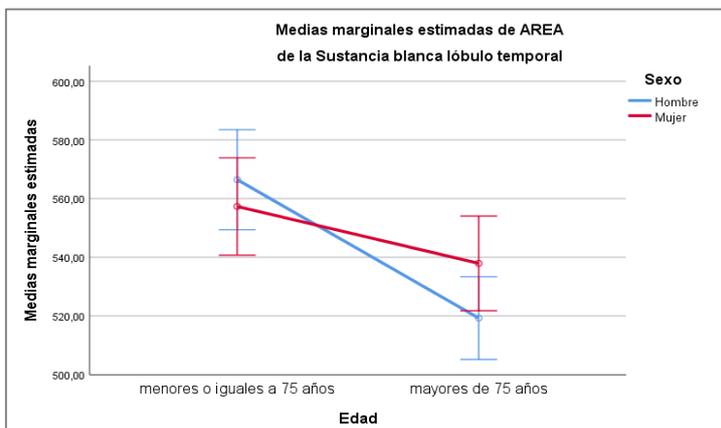
<b>Variables</b>	<b>Media cuadrática</b>	<b>F valor</b>	<b>P valor</b>
<b>Sexo</b>	17333,166	1,821	0,179
<b>Zona</b>	249075,947	26,16	<0,001
<b>Edad</b>	13957,415	1,466	0,227
<b>Sexo-edad</b>	17445,685	1,833	0,177
<b>Zona-edad</b>	26285,329	2,761	0,065
<b>Sexo-zona</b>	6893,018	0,724	0,486

*Los datos representan: media cuadrática, F (F-score) y P valor.*

En el análisis univariado de varianza con respecto al área, de manera global, no se encuentra ningún resultado estadísticamente significativo. Por lo que, en esta muestra con este análisis, ni el sexo y la edad, ni la zona y la edad, ni el sexo y la zona, parecen estar relacionados. Cabe destacar que, el p valor más próximo a la significación estadística ( $p = 0.065$ ) es la relación entre las variables zona-edad, lo que se asocia con la relación observada entre las mismas en algunas regiones cuando se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Además, si se analizan las estimaciones de los parámetros de forma más detallada, el dato que más se aproxima a la significación estadística es la relación entre la zona de la sustancia blanca del lóbulo temporal y la edad, que posee un

p valor de 0,057 con un intervalo de confianza (-6,345 - 0,095). Concretamente, se observa que, de media, al aumentar un año de edad se produce una disminución de 3,125mm<sup>2</sup> de área, en la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal.

**Gráfico 4.** Representación gráfica de ANOVA II para el área en la comparación edad-sexo (línea azul-hombres, línea roja-mujeres).



Estas gráficas representan lo recogido en la tabla ANOVA II para el área. Se observa que, en la sustancia blanca del lóbulo temporal (p valor 0,606) el comportamiento del área es similar en hombres y en mujeres, produciéndose un descenso con la edad en ambos. En la región de la corteza entorrinal y la sustancia blanca parahipocampal (p valor 0,895) parece que varía un poco, de manera que en los hombres el área tiende a mantenerse estable y en la mujer a sufrir un ligero aumento. No obstante, los resultados, como ya se ha mencionado, no son estadísticamente significativos.

*En el eje de ordenadas se representan las medias y en el de las abscisas la edad.*

*NOTA: las barras representan un error estándar.*

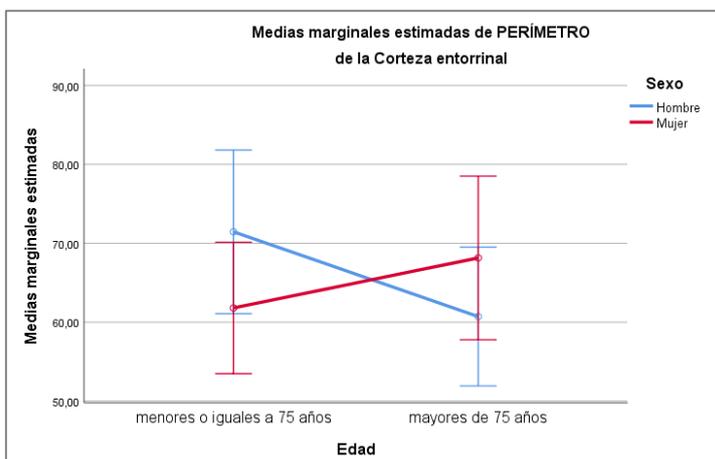
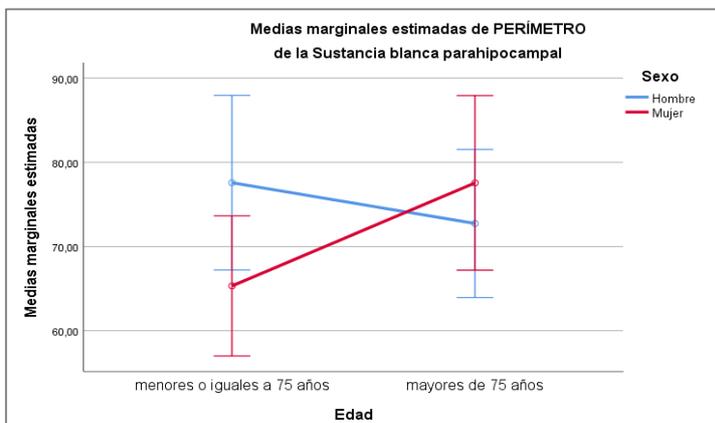
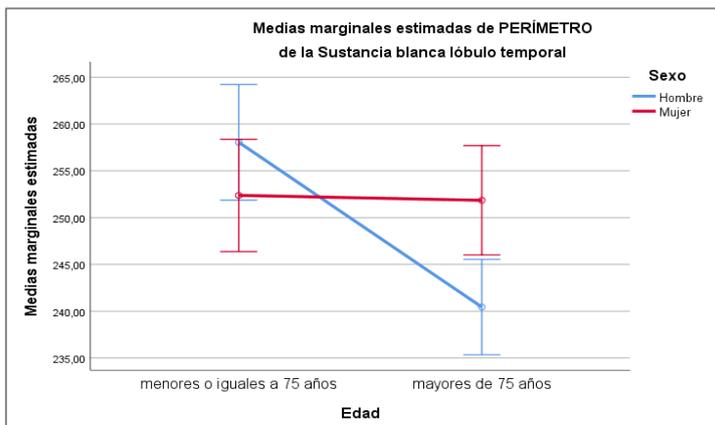
**Tabla 8.** ANOVA II de perímetro.

<b>Variabes</b>	<b>Media cuadrática</b>	<b>F</b>	<b>P valor</b>
<b>Sexo</b>	4723,250	3,668	0,057
<b>Zona</b>	20593,034	15,994	<0,001
<b>Edad</b>	1135,498	0,882	0,359
<b>Sexo-edad</b>	4872,419	3,784	0,053
<b>Zona-edad</b>	522,145	0,406	0,667
<b>Sexo-zona</b>	528,038	0,410	0,664

*Los datos representan: media cuadrática, F (F-score) y P valor.*

Cuando se realiza el análisis univariado de varianza utilizando como variable dependiente el perímetro, en esta muestra no se encuentran resultados significativos entre las variables de manera general. No obstante, sucede de nuevo que un resultado se encuentra próximo a la significación. En este caso, es la relación entre el sexo y la edad con respecto al perímetro, pues posee un p valor de 0,053. Al indagar sobre las estimaciones de los parámetros más detallados, se encuentra que dicha relación sucede entre el sexo masculino y la edad, encontrando también un p valor de 0,053, con intervalo de confianza (-1,85-0,095). Se estima que, de media, al aumentar un año de edad se produce una disminución de 0,921 mm en el perímetro de todas las regiones en los hombres.

**Gráfico 5.** Representación gráfica de ANOVA II para el perímetro en la comparación edad-sexo (línea azul-hombres, línea roja-mujeres).

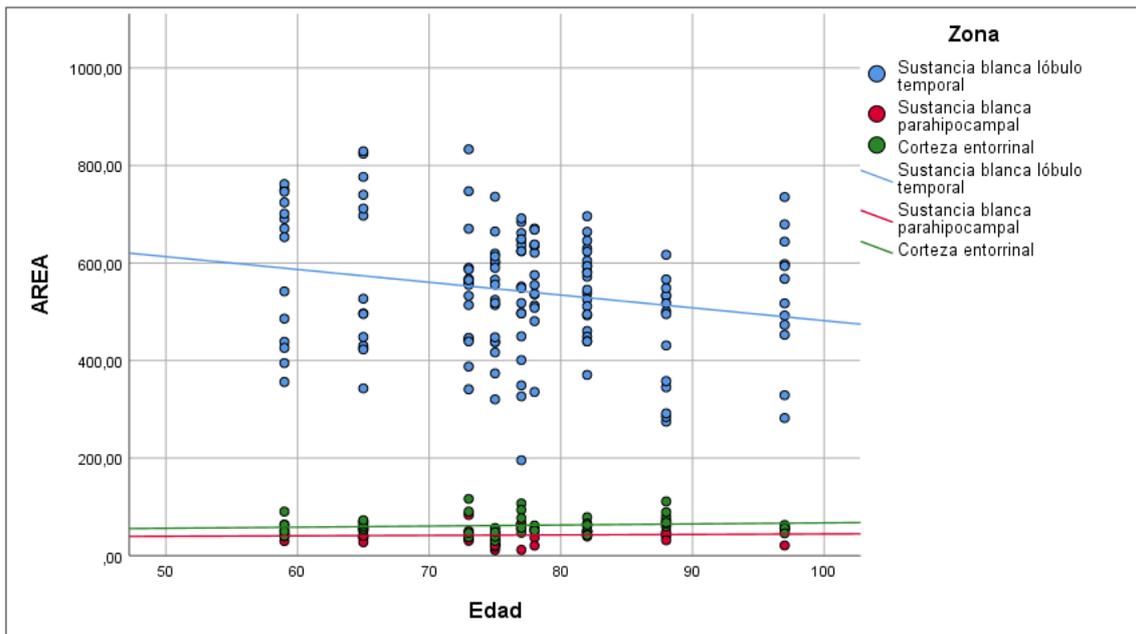


En estas gráficas se observa la representación de la tabla ANOVA II del perímetro. En la sustancia blanca parahipocampal y en la corteza entorrinal, (p valor 0,863) se observa una representación similar a la observada en el área. Mientras que las mujeres aumentan el perímetro de ambas zonas ligeramente con la edad, los hombres parecen mantenerse estables o experimentar un ligero descenso. En la sustancia blanca del lóbulo temporal (p valor 0,747), también parece haber diferencias, aunque tampoco significativas. Las mujeres parecen muy estables con la edad, mientras que los hombres experimentan un notable descenso del perímetro en dicha región.

En el eje de ordenadas se representan las medias y en el de las abscisas la edad.

NOTA: las barras representan un error estándar.

**Gráfico 6.** Gráfico de dispersión para el área en función de las zonas.



Finalmente, en este gráfico de dispersión, con rectas de regresión, se muestra la tendencia del área en función de la zona. Es otra representación más global donde se observa la tendencia comentada anteriormente: al aumentar la edad de los sujetos disminuye el área total, especialmente en el lóbulo temporal, a diferencia de las otras dos regiones donde permanece estable.

En resumen, se ha obtenido que los valores del área superan al perímetro, en ambos sexos, en la zona de la sustancia blanca del lóbulo temporal, mientras que se muestran variables en las otras dos regiones. En la zona de la sustancia blanca del lóbulo temporal, parece existir un patrón descendente con la edad, de manera que, a mayor edad, se aprecia menor área y perímetro. No obstante, solo se han obtenido resultados concluyentes de dicha relación en: el área de la sustancia blanca del lóbulo temporal global, el área de la sustancia blanca del lóbulo temporal en hombres y el perímetro de la sustancia blanca del lóbulo temporal en hombres. Por otro lado, se ha observado que el área de la sustancia blanca parahipocampal y de la corteza entorrinal fue mayor en el sexo masculino de manera estadísticamente significativa. Sin embargo, parece haber un ligero aumento del área y del perímetro con la edad en la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal en mujeres, pero sin haber obtenido resultados significativos al respecto.

## **5. Discusión.**

En nuestro estudio, realizado en sujetos adultos sin evidencia de patología neurodegenerativa, se ha visto un patrón de descenso relacionado con la edad en el área y el perímetro de la sustancia blanca del lóbulo temporal, mientras que las regiones de la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal se han mantenido más estables, sin presentar claros descensos.

Apoyando estos resultados, estudios longitudinales y transversales han notificado un descenso de volumen en el hipocampo en pacientes con EA o DCL cuando se comparaban con sujetos controles sanos. Nobis L. y cols., 2019 sugieren que la atrofia patológica del hipocampo sucede unos 5,5 años antes de la evidencia clínica de la EA. En contraposición con esos resultados, la atrofia del hipocampo, y por tanto un descenso de su tamaño, también ha sido descrita en el envejecimiento “saludable”. De manera que, se estima que la tasa de atrofia anual en sujetos sanos es de un 1,4%, mientras que en la EA asciende a un 4,7%. (20)

Usando los datos de la UK Biobank Imaging, se realiza un estudio trasversal con una muestra de 19.793 sujetos, utilizando imágenes de Resonancia Magnética. Ellos evidencian que, en su estudio, la media bilateral de volumen del hipocampo en personas de 70,7 años con DCL, fue, de media,  $5,55\text{cm}^3$ . Estos resultados se situarían por debajo del percentil 2,5 con respecto a las medidas obtenidas en sujetos sanos. Otro estudio anterior, usó una muestra de sujetos controles sanos y pacientes con DCL y EA con una edad media similar a la de sus controles. En sus resultados también encontraron que, con respecto al volumen hipocampal, los controles se situaban entre el percentil 50 y el 75 mientras que los pacientes con patología obtenían resultados inferiores al percentil 5. No obstante, en otras investigaciones previas, el volumen hipocampal en pacientes con DCL y EA, se encontraba por debajo del percentil 50, con respecto a las medidas obtenidas en los sujetos sanos. (20)

En cuanto a la corteza entorrinal, se han realizado menos estudios y entre los que hay se encuentran ciertas discrepancias. Alm KH y cols., 2020 han demostrado que la pérdida de volumen con la edad es menor o ausente en la corteza entorrinal. Además, en la mayoría de investigaciones, no se encuentra una pérdida neuronal en la corteza entorrinal de pacientes sanos, pero sí una pérdida importante en pacientes con EA, incluso en

estadios precoces, siendo una de las regiones que primero se degenera en la enfermedad. (21) Por tanto, se sugiere que la atrofia de la corteza entorrinal está más relacionada con procesos patológicos. (22) No obstante, algunos autores sí han encontrado una pérdida significativa de volumen en la corteza entorrinal en ancianos con envejecimiento normal. (7)

En nuestros resultados, en la sustancia blanca del lóbulo temporal se aprecia un menor tamaño en el área en hombres, con respecto a las mujeres, y en mayores de 75 años. Además, el hemisferio derecho presenta mayores resultados en el área en comparación con el hemisferio izquierdo, fenómeno que también se observa en la sustancia blanca parahipocampal. En la variable perímetro ocurre algo equivalente a lo enunciado para el área de la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal y la sustancia blanca parahipocampal. Mientras, en el perímetro de la corteza entorrinal apenas existen diferencias entre sexo, edad o hemisferio. Estos hallazgos podrían sugerir un posible patrón de envejecimiento en individuos sanos para dichas regiones. No obstante, los resultados no llegan a ser significativos por lo que deben interpretarse con cautela y necesitan ser estudiados en más profundidad por investigaciones posteriores.

En un trabajo de Thomann y cols., 2013 se demuestra que los hombres poseen volúmenes ligeramente mayores de hipocampo y de polos temporales. También evidencian que el hipocampo derecho es mayor que el izquierdo de manera significativa, aunque con ligeras diferencias, tanto en hombres como en mujeres. (23) Este fenómeno de predominancia derecha también se observó en el giro temporal superior e inferior. En contraposición, se obtienen resultados mayores en el hemisferio izquierdo en el giro parahipocampal y en el giro fusiforme. (20)

El mayor tamaño del hipocampo derecho ha sido evidenciado en investigaciones compuestas por sujetos sanos jóvenes y ancianos, así como en pacientes con DCL y EA, donde sucede el mismo fenómeno, pero de forma más notable. De esta manera, el hipocampo izquierdo parece ser más pequeño incluso en el envejecimiento normal. (20)

En nuestro estudio de la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal con respecto al sexo, el área tiene mayor tamaño, de manera significativa, en los sujetos hombres. Aunque, como ya se ha dicho, en el perímetro de la corteza entorrinal no se observa esta diferencia entre sexos.

Sin embargo, en el mismo estudio realizado usando, nuevamente, la base de datos UK Biobank Imaging, se demostró una ligera aceleración de pérdida de volumen hipocampal alrededor de los 60-65 años en las mujeres. Mientras que, en los hombres, esta pérdida acelerada sucedía antes, entorno a los 50 años. Por otro lado, observaron que tanto en mujeres como en hombres había un incremento de pérdida de volumen en relación con el resto de la sustancia gris a partir de los 67 y 63 años de edad, respectivamente. De este modo, sugirieron que, a partir de dichas edades, el volumen hipocampal desciende más rápido que el resto de la sustancia gris. (20)

En nuestras observaciones, en cuanto a la relación entre variables, solo se encontraron resultados significativos entre la relación de variables área-edad, donde se aprecia una relación inversa entre las mismas. Concretamente en el lóbulo temporal global y en el lóbulo temporal de los hombres. Se sugiere que, de media, en la sustancia blanca del lóbulo temporal, por cada año que se aumenta en el sujeto, el área disminuye unos  $3,125\text{mm}^2$ . Con respecto al perímetro, solo se encuentra esta misma relación inversa perímetro-edad en la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal en los hombres. Además, al año, se estima que se produce una disminución de media de  $0,921\text{mm}$  del perímetro de todas las regiones en los hombres, pero de manera no significativa.

Por otro lado, en la representación gráfica del análisis univariado de varianza, tanto en el área como en el perímetro de la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal en las mujeres, no se producen variaciones significativas con la edad.

Con respecto a este hallazgo, en una investigación de Noops AJ y cols., 2012, realizada en una población sin evidencia de demencia, se observó que el volumen hipocampal descendió en individuos mayores hombres, pero no en mujeres. De hecho, se informó de que el descenso relacionado con la edad en el volumen hipocampal, fue ausente en las mujeres. Este fenómeno también fue encontrado en otros dos estudios anteriores. Una de las posibles explicaciones que se sugieren son las diferencias hormonales entre sexos, ya que los estrógenos podrían tener un posible efecto neuroprotector sobre las estructuras cerebrales. No obstante, otros estudios han indicado que altas dosis o niveles de estrógenos están relacionados con la atrofia cerebral, por lo que esta hipótesis podría no ser tan acertada. (22)

En otros trabajos realizados en el Departamento de Anatomía de la Universidad de La Laguna (ULL), se estudiaron los volúmenes y áreas de la sustancia blanca del fórnix, la

cápsula interna y el cuerpo caloso. En las mujeres, se apreciaba una disminución del área y del volumen relacionado con la edad en la sustancia blanca del cuerpo caloso y la cápsula interna, en ambos hemisferios. Sin embargo, estadísticamente, al comparar entre sexos, no se obtuvieron resultados significativos. Finalmente, observaron una disminución del área y del volumen del cuerpo caloso entre los 65-97 años. (24)

Por otro lado, en otro estudio consultado, realizado en el mismo Departamento se investiga la región temporal. Sus resultados mostraron que existe una reducción del hipocampo con la edad, más importante en el hemisferio izquierdo entre los 55-70 años y los 70-85 años, y más significativa en el hemisferio derecho en los mayores de 85 años. En cambio, en la amígdala no se aprecia dicha disminución con la edad, incluso parece haber un aumento. Además, al igual que sucede en nuestro estudio, se observa que el hipocampo, en general, es mayor en hombres que en mujeres. No obstante, en el caso de la amígdala los resultados mayores se obtuvieron en mujeres. (25)

### **5.1. Importancia de nuevas investigaciones y posibles perspectivas futuras.**

La necesidad de caracterizar aún mejor los cambios que suceden en la sustancia blanca o en otras regiones cerebrales durante el envejecimiento, es cada vez más importante debido al notable envejecimiento de la población mundial. Es evidente que el aumento de la esperanza de vida tendrá un impacto sobre la buena salud. En el caso de la pérdida de salud cognitiva, sus consecuencias son muy significativas para la vida del individuo, pues conlleva a una pérdida de capacidad de realización de tareas relacionadas con la vida independiente. (18) (26)

En la actualidad, cada vez más investigaciones abordan el tema, pero en muchas ocasiones, como se ha expuesto anteriormente, los resultados entre estudios son contradictorios. El origen de esta problemática puede radicar en la diferencia de métodos utilizados para valorar los cambios cerebrales relacionados con el envejecimiento o el uso de distintas guías para determinar los volúmenes. También, puede relacionarse con el uso de estudios mayoritariamente transversales, que solo permiten observar al individuo en un momento concreto. Por eso, se intentan promover cada vez más estudios longitudinales, donde se apuesta por hacer, como mínimo, cuatro observaciones a lo largo

de la vida del sujeto para poder estimar la trayectoria de cambios estructurales no lineales.  
(26)

Por otro lado, no existe un consenso claro sobre el concepto de “envejecimiento saludable”. Además, muchos hallazgos sugieren que ese envejecimiento cerebral normal/saludable es menos frecuente de lo que se pensaba. Por tanto, es necesario revisar este término. Ciertos estudios, observan con bastante frecuencia pequeños, pero significativos descensos de las habilidades cognitivas en pacientes ancianos sin enfermedades neurodegenerativas sintomáticas ni cardiovasculares. Este fenómeno de descenso cognitivo que sucede con la edad es considerado un envejecimiento cognitivo normal. (27)

En la actualidad, los biomarcadores han ganado importancia en el estudio de enfermedades neurodegenerativas. De hecho, recientemente se ha postulado que los depósitos de la proteína Tau están más firmemente asociados con la clínica y el deterioro cognitivo y que se acumula antes en las regiones susceptibles que el depósito de amiloide. Por eso, esta proteína podría ser una diana farmacológica prometedora para el tratamiento de estas enfermedades.

Con estos avances, los biomarcadores han relegado la importancia de la neurofisiología en los últimos años. No obstante, esto no indica que la importancia de esta última disciplina vaya a desaparecer. De hecho, con el objetivo de identificar mejor el comienzo de los primeros déficits cognitivos y dianas terapéuticas específicas, puede ser muy beneficiosa la integración de la información aportada por ambas disciplinas. También, recordar la importancia de la incorporación de técnicas de imagen, que permitan el estudio in vivo, como la Resonancia Magnética FLAIR/difusión, la cual, ya ha aportado interesantes campos de investigación. (18) (27)

## **5.2. Limitaciones del estudio.**

La principal limitación de este estudio se encuentra en la escasa muestra obtenida. Por esta razón, en ausencia de estudios similares con mayor tamaño muestral, los resultados expuestos son difícilmente extrapolables a la población general.

Además, los parámetros utilizados en este estudio (área y perímetro) y los métodos empleados para su medición difieren de los usados en la mayoría de investigaciones citadas.

Por otro lado, debido a la variabilidad individual y al pequeño tamaño de algunas zonas estudiadas, la delimitación de las regiones ya mencionadas contó con cierta dificultad.

Por último, el uso de un estudio con características transversales dificulta la obtención de resultados concluyentes.

## **6. Conclusiones.**

1. Los resultados obtenidos sugieren que, como ya se ha comprobado en algunos estudios, la sustancia blanca se ve afectada por el envejecimiento, con la misma o con mayor importancia que la sustancia gris.
2. Tanto el área como el perímetro de la sustancia blanca del lóbulo temporal, parecen sufrir un descenso a medida que avanza la edad. Sobre todo, se aprecia en los sujetos mayores de 75 años, lo que podría apoyar la hipótesis que sugiere que las áreas que tienen una maduración más tardía presentan una degeneración posterior. Además, ambos parámetros también son menores en dicha región en los sujetos hombres y en el hemisferio izquierdo.
3. En la sustancia blanca parahipocampal y la corteza entorrinal las áreas y los perímetros mayores se presentan en los hombres. En la sustancia blanca parahipocampal, los sujetos mayores de 75 años y el hemisferio derecho presentan los mayores resultados de área.
4. Existe una relación inversa entre la edad y el área en la sustancia blanca del lóbulo temporal global. De esta manera, a medida que aumenta la edad del sujeto, disminuye el área de esas regiones.
5. Se estima que, de media, al aumentar un año la edad, se produce un descenso de 3,125 mm<sup>2</sup> del área en la región de la sustancia blanca del lóbulo temporal global. En el caso del perímetro, se estima que se produce un descenso de 0,921 mm al año en los sujetos hombres.

6. Se deberían plantear futuros estudios longitudinales, con mayores tamaños muestrales, que sigan a los sujetos de manera prospectiva, para así poder ampliar la información sobre los cambios que suceden con el envejecimiento en estas y otras regiones de la sustancia blanca.

## **7. ¿Qué he aprendido de este TFG?**

Este Trabajo de Fin de Grado me ha servido como una primera aproximación a la investigación científica. He podido iniciarme en la búsqueda bibliográfica y la revisión de artículos. También he podido integrar y aplicar los conocimientos de análisis estadístico y me ha sido útil para aprender a manejar muestras anatómicas humanas con fines de investigación. Finalmente, me ha permitido ratificar la necesidad del método científico en nuestra disciplina, incentivándome al desarrollo de otras investigaciones de mayor complejidad en mi futura práctica clínica.

## **8. Bibliografía.**

1. Raz N, Williamson A, Gunning-Dixon F, Head D, Acker JD. Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microsc Res Tech*. Pubmed. Octubre 2000 (consultado en febrero de 2021). 51 (1): 85-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002356/>
2. Christopher M Filley, R Douglas Fields. White matter and cognition: making the connection. *Pubmed*. 2016 (consultado en noviembre de 2020). 116 (5): 2093-2104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512019/>.
3. Antonio Giorgio, Luca Santelli, Valentina Tomassini, Rose Bosnell, Steve Smith, Nicola De Stefano, Heidi Johansen-Berg. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Pubmed*. 2010 (consultado en octubre de 2020). 51 (3): 943-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20211265/>.
4. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapp*. *Pubmed*. Agosto 2012 (consultado en febrero de 2021). 33(8):1987-2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6870052/>
5. Tengda Zhao, Miao Cao, Haijing Niu, Xi-Nian Zuo, Alan Evans, Yong He, Qi Dong, Ni Shu. Age-Related Changes in the Topological Organization of the White Matter Structural Connectome Across the Human Lifespan. *Pubmed*. 2015 (consultado en octubre de 2020). 36 (10): 3777-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6869038/>.
6. Yap QJ, Teh I, Fusar-Poli P, Sum MY, Kuswanto C, Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *J Neural Transm (Vienna)*. Septiembre 2013 (consultado en febrero de 2021). 120 (9): 1396-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328950/>.
7. T.R. Stoub, C.A. Barnes, R.C. Shah, G.T. Stebbins, C. Ferrari, and L. deToledo-Morrell. Age related changes in the mesial temporal lobe: the parahippocampal white matter region. *Pubmed*. 2012 (consultado en septiembre de 2020). 33 (7): 1168-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158300/#!po=52.0833>.

8. Kodiweera C, Alexander AL, Harezlak J, McAllister TW, Wu YC. Age effects and sex differences in human brain white matter of young to middle-aged adults: A DTI, NODDI, and q-space study. Neuroimage. Pubmed. Marzo 2016 (consultado en febrero 2021). 128: 180-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724777/>
9. Xiong YY, Mok V. Age-related white matter changes. J Aging Res. Pubmed. 2011(consultado en febrero 2021). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876810/>
10. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, van Zijl PC, Hillis AE, Wytik R, Mori S. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. Pubmed. Mayo de 2005 (consultado en febrero 2021). 26 (1): 195-205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811905000467?via%3Dihub>
11. Bronge L. Magnetic resonance imaging in dementia. A study of brain white matter changes. Pubmed. Julio de 2002 (consultado en febrero de 2021). 428: 1-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12145969/>
12. DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. Pubmed. Junio de 2005 (consultado en febrero 2021). 36 (1): 50-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15576652/>
13. Ismail Salk, Mehmet Haydar Atalar, Ferhat Sezer, Hulusi Egilmez, Ali Cetin, Mubeccel Arslan. An MRI study of age-related changes in the dimensions related temporal lobe. Int J Clin Exp Med. Pubmed. 2014 (consultado en octubre de 2020). 7 (3):515-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753743/>.
14. E. Rogalski, G.T. Stebbins, C.A. Barnes, C.M. Murphy, T.R. Stoub, S. George, C. Ferrari, R.C. Shah, and L. de Toledo-Morrell. Age related changes in parahippocampal white matter integrity: a diffusion tensor imaging study. Pubmed. 2012 (consultado en octubre de 2020). 50 (8): 1759-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576131/#!po=65.9091>

15. Fogwe LA, Reddy V, Mesfin FB. Neuroanatomy, Hippocampus. Pubmed. Agosto 2020 (consultado en febrero de 2021). 8 páginas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482171/>
16. T. R. Stoub, L. deToledo-Morrel, and B.C. Dickerson. Parahippocampal white matter volumen predicts ad risk in cognitively normal old adults. Pubmed. 2014 (consultado en octubre de 2020). 35 (8): 1855-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069055/> .
17. Nasrabady SE, Rizvi B, Goldman JE, Brickman AM. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. Acta Neuropathol Commun. Pubmed. Marzo de 2018 (consultado en febrero de 2021). 6 (1):22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834839/>
18. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. J Int Neuropsychol Soc. Pubmed. Octubre de 2017 (consultado en febrero de 2021). 23 (9-10):818-831. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830188/>
19. Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. Neuroscience. Pubmed. 2014 (consultado en febrero 2021). 276:187-205. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032380/>
20. Nobis L, Manohar SG, Smith SM, Alfaro-Almagro F, Jenkinson M, Mackay CE, Husain M. Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. Neuroimage Clin. 2019 (consultado en abril 2021). 34 páginas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6603440/>
21. Alm KH, Faria AV, Moghekar A, Pettigrew C, Soldan A, Mori S, Albert M, Bakker A. Medial temporal lobe white matter pathway variability is associated with individual differences in episodic memory in cognitively normal older adults. Neurobiol Aging. Pubmed. 2020 (consultado en abril 2021). 87:78-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064393/>
22. Noops AJ, Gerritsen L, van der Graaf Y, Mali WP, Geerlings MI. Loss of entorhinal cortex and hippocampal volumes compared to whole brain volume in normal aging: the SMART-Medea study. Psychiatry Res. 2012 (consultado en

- abril 2021). 203 (1): 31-7. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910574/>
23. Thomann PA, Wüstenberg T, Nolte HM, Menzel PB, Wolf RC, Essig M, Schröder J. Hippocampal and entorhinal cortex volume decline in cognitively intact elderly. *Psychiatry Res.* 2013 (consultado en abril 2021). 211 (1):31-6. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168382/>.
24. Ruth Gutiérrez. Cambios relacionados con la edad en la sustancia blanca: cuerpo calloso, cápsula interna y fórnix. Departamento de Anatomía ULL. 2015 (consultado en mayo 2021). 30 páginas.
25. Andrea Rodríguez, Cia Rohowski, Yerena Ruiz. Cambios relacionados con la edad y el sexo en el volumen global de la amígdala y el hipocampo. Departamento de Anatomía ULL. 2018 (consultado en mayo 2021). 34 páginas.
26. Oschwald J, Guye S, Liem F, Rast P, Willis S, Röcke C, Jäncke L, Martin M, Mérillat S. Brain structure and cognitive ability in healthy aging: a review on longitudinal correlated change. *Rev Neurosci. Pubmed.* 2019 (consultado en abril 2021).31 (1): 1-57. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194693/>.
27. Samuel N. Lockhart and Charles DeCarli. Structural Imaging Measures of Brain Aging. *Neuropsychol Rev. Pumed.* 2014 (consultado en noviembre 2020). 24 (3): 271-89. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4163469/#!po=53.9216>