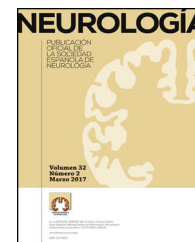




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Calidad del sueño y déficit de memoria en el envejecimiento sano

T. Cruz^a, L. García^b, M.A. Álvarez^{b,c} y A.L. Manzanero^{d,*}

^a Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, Cuba

^c Universidad de La Habana, La Habana, Cuba

^d Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 12 de abril de 2018; aceptado el 29 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Sueño;
Memoria;
Déficit cognitivo;
Envejecimiento

Resumen

Objetivo: Se estudió la relación entre la calidad del sueño y la memoria en el envejecimiento sano.

Método: Participaron 99 personas mayores de 50 años, 69 mujeres y 30 hombres, con una media de edad de 68,74 años ($DT=7,18$) y sin patologías asociadas. Se aplicaron las pruebas aprendizaje de palabras y pares visuales asociados mediante versiones computarizadas así como el cuestionario *índice de calidad de sueño de Pittsburgh* para evaluar la calidad del sueño.

Resultados: Los resultados mostraron que el *índice de calidad de sueño de Pittsburgh* estaba relacionado negativamente con el rendimiento en las pruebas de pares visuales asociados y de aprendizaje de palabras. A peor calidad del sueño peor rendimiento en estas 2 pruebas de memoria. Además, el rendimiento en la prueba de pares visuales asociados estuvo negativamente relacionado con la calidad subjetiva de sueño, la duración y las perturbaciones del sueño. El rendimiento en la prueba de aprendizaje de palabras estuvo relacionado negativamente con la calidad subjetiva del sueño y la eficiencia. Se encontró un efecto débil del género de los participantes sobre el rendimiento en pares asociados y la latencia de sueño.

Conclusiones: Los profesionales a cargo de personas de la tercera edad deberían tomar en consideración el efecto negativo de la baja calidad del sueño sobre la memoria. El deterioro de la cognición en estos pacientes puede ser manifestación del desequilibrio neuroendocrino asociado a la rotura de los ritmos circadianos. Sería necesaria más investigación para probar esta hipótesis.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.manzanero@psi.ucm.es (A.L. Manzanero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.001>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Cruz T, et al. Calidad del sueño y déficit de memoria en el envejecimiento sano. Neurología. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.001>

KEYWORDS

Sleep;
Memory;
Cognitive deficit;
Ageing

Sleep quality and memory function in healthy ageing

Abstract

Objective: To study the relationship between sleep quality and memory in healthy ageing.

Methods: The study included 99 people older than 50 years (69 women and 30 men; mean age, 68.74 ± 7.18 years) with no associated diseases. Patients completed digital versions of the Word Learning and Visual Paired Associates tests and the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire to assess the quality of sleep.

Results: Pittsburgh Sleep Quality Index score was negatively correlated with Visual Paired Associates and Word Learning test performance. Performance in these 2 memory tests decreased in line with sleep quality. In addition, performance in Visual Paired Associates test was negatively correlated with subjective sleep quality, duration, and sleep disturbances. Performance on the Word Learning test was negatively correlated with subjective sleep quality and efficiency. Participants' sex showed a weak effect on Visual Paired Associates performance and sleep latency.

Conclusions: Medical professionals working with elderly patients should take into consideration the effect of poor sleep quality on memory. Cognitive impairment in these patients may be a manifestation of a neuroendocrine imbalance due to a disrupted circadian rhythm. More research is needed to prove this hypothesis.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El aumento de la esperanza de vida se asocia a una mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas. Un reto de las neurociencias aplicadas es el establecimiento de sistemas rápidos y sencillos para el diagnóstico temprano de los trastornos cognitivos. Sin embargo, el estudio de los cambios cognitivos asociados a la edad es una tarea metodológicamente compleja ya que la comorbilidad de trastornos del sistema nervioso durante el envejecimiento es un factor de confusión.

El envejecimiento normal presenta un incremento en la variabilidad interindividual de las funciones cognitivas y se sabe que la educación, los factores genéticos, los estados de salud previos, los estilos de vida, la historia ocupacional y elementos socioculturales, entre otros, son variables que influyen sobre las distintas capacidades a lo largo de la vida y determinan su estado en la vejez¹⁻⁴.

En el envejecimiento sano ocurren cambios neurales que no necesariamente se manifiestan como discapacidades funcionales y se entiende que los cambios cognitivos asociados a la edad muestran un continuo relativamente estable que pocas veces evoluciona a la demencia⁵. Los cambios fundamentales detectados están en el rendimiento atencional, la memoria operativa, el aprendizaje, la memoria a largo plazo, el lenguaje, y las funciones visoespaciales y ejecutivas¹.

La memoria a largo plazo presenta características distintas durante el envejecimiento y su declive puede obedecer a alteraciones en los procesos de codificación, de almacenamiento, de recuperación o de trastornos en la interacción de la codificación y la recuperación⁶⁻⁹. Durante esta etapa puede existir un déficit en el procesamiento atencional de la información con la que se opera para dar solución a las tareas¹⁰⁻¹²

y un déficit en las funciones ejecutivas¹³ que pudieran ser responsables del deterioro de la memoria operativa¹⁴.

Aunque son constructos diferentes, es difícil metodológicamente separar la evaluación de la atención y de la memoria operativa. Esta última es la representación consciente y manipulación temporal de la información necesaria para realizar operaciones cognitivas complejas, como el aprendizaje, la comprensión del lenguaje o el razonamiento¹⁵. Sus sistemas neurales presentan solapamiento. La corteza prefrontal y el hipocampo están conectados por diferentes circuitos que deben mantenerse íntegros para garantizar un envejecimiento cognitivo sano. Con la edad en el hipocampo se presenta una reducción de la densidad postsináptica, lo que indica tal vez la aparición de sinapsis silentes no funcionales¹⁶ y se han detectado cambios aberrantes en la transcripción genética que afecta a la capacidad del cerebro para aprender y recordar¹⁷. Sin embargo los sistemas prefrontales envejecen a un ritmo más rápido que los lóbulos temporales presentando pérdida de sinapsis y regresión de dendritas apicales¹⁸, lo que explicaría el patrón cognitivo de la tercera edad donde tempranamente se afectan los procesos de memoria operativa, atención y flexibilidad cognitiva¹⁹.

Sueño en la tercera edad

Los patrones del sueño y su ritmo circadiano están modulados por los sexoesteroides para los cuales existen receptores en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de estos esteroides en dependencia de la etapa del desarrollo del individuo (niñez, pubertad, vejez) producen cambios en el sueño²⁰⁻²².

La prevalencia de una pobre calidad del sueño es alta en la población adulta, existiendo una relación directa entre la

edad y el deterioro de la calidad y cantidad del sueño^{23,24}. Estas alteraciones se producen en especial en las mujeres debido a la disminución en los niveles de esteroides sexuales^{22,25}.

Durante el sueño tiene lugar una reorganización extensa del sistema nervioso central²⁴ y, aunque no está claro si la calidad del sueño influye en la memoria, se ha encontrado que los trastornos del ritmo circadiano afectan a la alerta, la concentración y el rendimiento individual. Ambas etapas del sueño (REM y no REM) mantienen la integridad neuronal y se conoce que la etapa REM es necesaria para el desarrollo cerebral prenatal y el mantenimiento de las funciones cerebrales posnatalmente^{23,24}.

Dado que mucha de la información disponible se obtiene de investigaciones en condiciones estandarizadas en poblaciones clínicas, existe una carencia de información de cómo se manifiesta el rendimiento en tareas de memoria y la calidad percibida del sueño en un entorno comunitario en población envejecida sana.

El presente trabajo constituye una aproximación a este problema.

Método

Participantes

La muestra estuvo compuesta por 99 pacientes adultos sanos mayores de 50 años; 69 (69,7%) eran mujeres y 30 (30,3%) hombres, que participaban de las actividades de los centros de la tercera edad «El Parque» y «Concepción Arenal» de Rivas-Vaciamadrid (España). El intervalo de edad fue de 52-87 años, con una edad media de 68,74 años ($DT=7,18$). El 53,5% tenían nivel escolar primario, el 29,3% nivel secundario y el 16,2% alcanzó el bachillerato. Uno de los participantes (1%) no informó sobre su formación. Todos los participantes fueron evaluados por un geriatra y un neurólogo para descartar la presencia de enfermedades concomitantes que modifiquen la cognición así como trastornos visuales refractarios y daltonismo, que no existía diagnóstico previo de alteraciones del sueño y que no consumían medicamentos que pudiesen interferir en su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas. Dado que este estudio no tenía el propósito de diagnosticar desorden neurocognitivo, no se aplicó ningún test para la evaluación del mismo. Para garantizar que las instrucciones fueran comprendidas y las respuestas obtenidas reflejaran la ejecución real de las tareas cognitivas y de la valoración subjetiva del sueño ambos registros fueron hechos por uno de los autores. Las evaluaciones se realizaron en un local con las condiciones de aislamiento y uniformidad necesarias. Todas las sesiones de evaluación se realizaron en horario matutino con una duración aproximada de 35 min. La participación fue voluntaria y todos los participantes firmaron el modelo de consentimiento informado. La investigación cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki para el estudio con humanos. Al finalizar el estudio a cada participante se le facilitó un resumen de los resultados de su evaluación con sugerencias para su médico de cabecera si se hubiese encontrado alguna anomalía.

Procedimiento

Evaluación de la capacidad de memoria. Para este estudio se diseñó especialmente una batería computarizada (VINCI 1.0)²⁶ que evalúa capacidad de memoria mediante 2 tareas: pares visuales asociados (PVA I y II), y aprendizaje de palabras (AP) inspiradas en subtest de la Escala de Memoria de Wechsler-Revisada²⁷. El orden de administración de las pruebas fue: PVA I, AP y PVA II.

- *PVA.* La prueba se desarrolló en 2 fases. La fase I contó con 3 ensayos. En cada ensayo, 6 pares de colores y figuras abstractas en blanco y negro (125 × 80 píxeles, 7 × 4,5 cm para cada figura y cada color) se presentan consecutivamente, sobre fondo gris, durante 6,000 ms de visualización con 1.000 ms de intervalo interestímulo. A continuación, los 6 colores se presentan simultánea y sostenidamente, mientras las figuras abstractas se suceden en orden aleatorio, durante 6.000 ms de visualización cada una. La tarea de los participantes es identificar qué color se asocia a cada figura. Pasados 30 min, la fase II de la prueba presenta los 6 colores y la sucesión aleatoria de figuras abstractas. Los participantes deben volver a identificar qué color se asociaba a cada figura. Las variables registradas son: respuestas correctas en PVA I (cantidad) y respuestas correctas en PVA II (cantidad). Se calcula el rendimiento general en la prueba como la sumatoria de ambas variables. La puntuación máxima es de 24 puntos.
- *AP.* Esta prueba contempla 3 fases. En la primera aparecen sucesivamente 15 palabras (durante 1.500 ms cada una), después aparece una ventana donde el sujeto o el operador escriben las que recuerdan. En la segunda fase aparecen las 15 palabras durante 90 s para que el sujeto pueda visualizarlas. Después aparece una ventana donde el sujeto o el operador escriben las que recuerda. En la tercera fase aparecen en la pantalla sucesivamente 30 palabras, de ellas 15 son viejas y 15 nuevas, el sujeto debe oprimir *enter* cada vez que vea una palabra nueva y la barra de espacio cada vez que vea una palabra de las mostradas con anterioridad. Se calcula el rendimiento general en AP como la sumatoria de la cantidad de palabras recordadas en la primera y en la segunda etapa. La puntuación máxima es de 30 puntos.

Evaluación de calidad del sueño. Se aplicó el cuestionario *Índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)*²⁸, el cual fue rellenado por la autora (T. C.) para garantizar la comprensión del mismo y evitar errores en su llenado. Este cuestionario evalúa la calidad del sueño y sus trastornos durante el pasado mes. Consta de 19 preguntas auto-aplicadas (solo estas se incluyen en la puntuación) y 5 evaluadas por la pareja. Las 19 preguntas se agrupan en 7 componentes, cada uno con un rango de 0-3 puntos (puntuación 0 indica que no existe dificultad y 3 una dificultad severa). Los componentes evaluados son: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño habitual, perturbaciones del sueño, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna. La suma de los valores de los 7 componentes dan una puntuación global con un rango entre 0 y 21 (indicando 0 puntos la ausencia de dificultades y 21 severas dificultades en todas las áreas).

Tabla 1 Medias (M) y desviaciones típicas (DT) para cada una de las medidas de memoria y factores de sueño

	M	DT
<i>Medidas de memoria</i>		
Pares visuales asociados	5,42	4,31
Aprendizaje de palabras	12,60	4,38
<i>Índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)</i>		
I. Calidad subjetiva del sueño	1,02	0,99
II. Latencia del sueño	0,93	1,06
III. Duración del sueño	0,90	0,84
IV. Eficiencia de sueño habitual	0,86	1,15
V. Perturbaciones del sueño	1,34	0,75
VI. Uso de medicación hipnótica	0,93	1,29
VII. Disfunción diurna	1,20	1,36
PSQI global	7,22	4,88

Un valor total de PSQI mayor de 5 indica pobre calidad del sueño.

Resultados

La **tabla 1** recoge medias y desviaciones típicas de las puntuaciones obtenidas en PVA, AP y factores del sueño.

Las puntuaciones medias de 5,42 y 12,60 en PVA y AP se sitúan en el percentil 50 de la distribución de valores por lo que el rendimiento puede considerarse medio.

La calidad del sueño media es pobre (7,22 puntos). Todos los componentes evaluados mostraron medias cercanas a 1 punto, valor a partir del cual se considera un sueño alterado, predominando las alteraciones en los componentes calidad subjetiva del sueño, perturbaciones del sueño y disfunción diurna.

Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) para determinar el efecto del género y nivel escolar sobre las medidas de memoria y factores de sueño del cuestionario PSQI, y se exploró el coeficiente de correlación de Pearson entre la edad, las medidas de memoria y los índices de calidad de sueño.

Género

El género afectó al rendimiento en pares visuales asociados, $F(1, 98) = 10,610; p < 0,01; \eta^2 = 0,103$; y a la latencia de sueño, $F(1, 98) = 7,533; p < 0,01; \eta^2 = 0,076$. En pares visuales asociados las mujeres puntuaron más ($M = 5,98; DT = 4,72$) que los hombres ($M = 4,33; DT = 2,88$). La latencia de sueño también fue mayor en mujeres ($M = 1,17; DT = 1,14$) que en hombres ($M = 0,43; DT = 0,63$). En ambos casos el tamaño del efecto fue bajo, lo que indicaría un efecto débil del género sobre estas 2 variables. No se encontraron efectos significativos del género sobre el aprendizaje de palabras ni factores de sueño.

Nivel escolar

El nivel escolar afectó significativamente al rendimiento en pares visuales asociados, $F(2, 98) = 4,559; p < 0,05; \eta^2 = 0,090$. Los valores medios alcanzados en esta prueba fue menor en los participantes con formación primaria ($M = 4,28; DT = 3,43$) que en los que tenían secundaria ($M = 7; DT = 4,89$) y bachillerato ($M = 6,68; DT = 4,77$), aunque el tamaño del efecto fue bajo, indicando un efecto débil.

Edad

En la **tabla 2** y las figs 1 y 2 se observa el análisis de correlaciones (Pearson bilateral) que muestra que la edad está relacionada negativamente con las 2 medidas de memoria: pares visuales asociados, $r(99) = -0,334; p < 0,01$; y aprendizaje de palabras, $r(99) = -0,206; p < 0,05$.

La edad no está relacionada con el índice global del sueño en el PSQI, $r(99) = 0,070; p = 0,491$, ni con sus componentes, excepto con la eficiencia de sueño habitual, $r(99) = 0,203; p < 0,05$.

Sueño

La **tabla 2** muestra que el índice global de calidad de sueño (PSQI) estaba relacionado negativamente con el rendimiento en las pruebas de pares visuales asociados y de aprendizaje de palabras. A peor calidad del sueño peor rendimiento en

Tabla 2 Correlaciones de Pearson (bilateral) de las puntuaciones de las pruebas de memoria, con la edad y los factores de calidad de sueño

	Pares visuales asociados			Aprendizaje de palabras		
	r	p	N	r	p	N
Edad	-0,334**	0,001	99	-0,206*	0,041	99
I. Calidad subjetiva del sueño	-0,213*	0,035	99	-0,231*	0,021	99
II. Latencia del sueño	-0,214*	0,034	99	-0,108	0,289	99
III. Duración del sueño	-0,149	0,142	99	-0,150	0,138	99
IV. Eficiencia de sueño	-0,179	0,077	99	-0,264**	0,008	99
V. Perturbaciones del sueño	-0,292**	0,003	99	0,004	0,966	99
VI. Medicación hipnótica	-0,034	0,740	99	-0,094	0,353	99
VII. Disfunción diurna	-0,102	0,317	99	-0,074	0,469	99
PSQI global	-0,241*	0,016	99	-0,204*	0,043	99

* Significativo, $p < 0,05$.

** Significativo, $p < 0,01$.

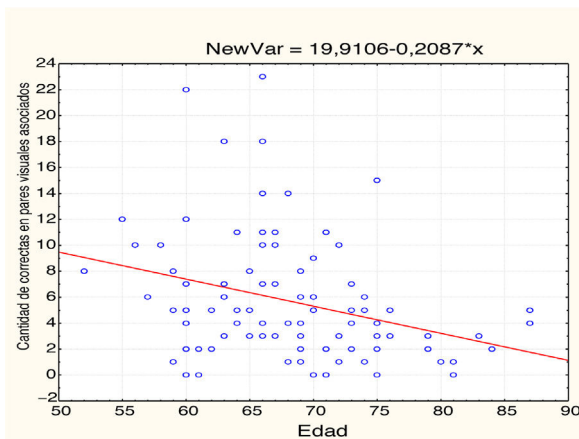


Figura 1 Relación entre edad y pares visuales asociados.

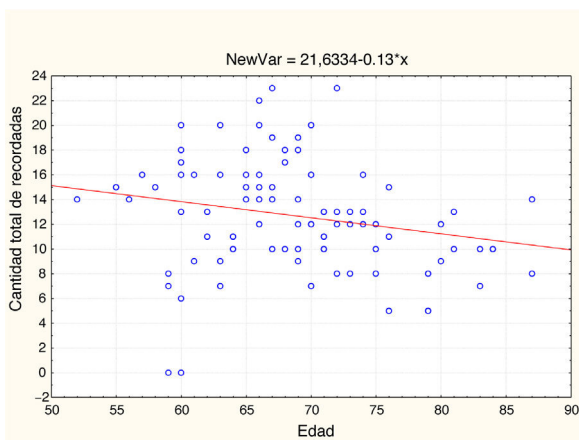


Figura 2 Relación entre edad y aprendizaje de palabras.

estas 2 pruebas de memoria. Además, el rendimiento en la prueba de pares visuales asociados estuvo negativamente relacionado con la calidad subjetiva de sueño, la duración y las perturbaciones del sueño. El rendimiento en la prueba de aprendizaje de palabras estuvo relacionado negativamente con la calidad subjetiva del sueño y la eficiencia.

Discusión

El principal resultado de este estudio es que el rendimiento en memoria para PVA y AP estuvo relacionado negativamente con la edad y el sueño, aunque la edad solo tuvo relación con la eficacia de sueño habitual.

El declinar de las puntuaciones en las pruebas de memoria no necesariamente implica un deterioro cognitivo con manifestaciones clínicas, pues el rendimiento cognitivo global es el resultado final de múltiples redes neuronales modificándose continuamente por los mecanismos de plasticidad.

Un posible factor implicado en el deterioro de la memoria en relación con la edad es el efecto deletéreo del sueño de ondas lentas. Durante el sueño de ondas lentas ocurre el podado de las sinapsis que se acumulan durante el día a partir de la experiencia²⁹. En la tercera edad la densidad sináptica disminuye *per se* y se mantiene el podado durante

esta fase del sueño nREM por lo que existe la teoría de un proceso de sobrepodado sináptico que afectaría la memoria³⁰.

La relación entre escolaridad y cognición ha sido ampliamente estudiada mostrando el efecto protector del nivel de instrucción³¹⁻³³ que facilita la formación de la reserva cognitiva³⁴⁻⁴⁰. El nivel educativo tiene un papel facilitador sobre tareas complejas mediante el incremento de la actividad sináptica, de su densidad en zonas neocorticales de asociación y del desarrollo de redes neurales alternativas, que permiten el establecimiento de circuitos eficientes para el desempeño de funciones cognitivas a través de estrategias más flexibles⁴¹. La complejidad de las tareas evaluadas requiere un sustrato neural eficiente que puede estar influenciado por la escolaridad, sobre todo en aquellas pruebas que requieren desempeño ejecutivo³³. El efecto del nivel educativo en las tareas de memoria se explica a partir de su componente ejecutivo que puede determinar mejores estrategias de procesamiento^{32,35,37,38,42}.

Aunque se encontró un efecto débil del género sobre la memoria, existen estudios que muestran un patrón diferencial según género en tareas que evalúan memoria verbal y visoespacial⁴³, siendo mejor el rendimiento de las mujeres en tareas con información verbal^{44,45}. La presencia de pobre calidad en el sueño en las mujeres está ampliamente documentada y se conoce que su prevalencia aumenta con la edad al compararla con hombres de su mismo grupo etario^{23,46-48}. Las mayores afectaciones son la presencia de insomnio, mayor latencia de sueño y mayor uso de medicación para dormir²³.

El efecto del género sobre la calidad del sueño puede obedecer a factores hormonales y sus modificaciones durante las etapas del ciclo vital así como a diferencias morfológicas en genes que controlan el ritmo circadiano^{22,48-50}. Los esteroides sexuales organizan los ciclos sueño-vigilia a través de su acción sobre el hipotálamo y el sistema orexina/hipocretina⁴⁹ y sus receptores varían en dependencia de los niveles sanguíneos de estos^{51,52}. Se ha descrito en la mujer una mayor sensibilidad del sueño a los cambios hormonales⁴⁶ con un patrón del ritmo circadiano diferente al de los hombres^{49,50}.

El hallazgo encontrado de la relación memoria y sueño tiene antecedentes en la literatura. Existe el consenso de que la pobre calidad en el sueño afecta el rendimiento cognitivo y la memoria de trabajo^{43,53}. Sin embargo, esta relación ha sido poco estudiada en la tercera edad^{51,52} con metodologías diferentes y resultados variados^{51,54,55}. El deterioro de la calidad del sueño y la memoria pudiera relacionarse con la disminución de neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert que aparece con la edad. Estas neuronas son responsables de los ciclos de sueño-vigilia e intervienen en la memoria⁵⁶. Las alteraciones del sueño dependientes del envejecimiento se han explicado también a partir de las modificaciones estructurales cerebrales y la disminución en el volumen cortical⁵¹; estas modificaciones pueden resultar también en afectación de la memoria, recordemos el envejecimiento temprano de las áreas prefrontales y su papel en la memoria^{18,19,57}.

La consolidación de la memoria depende de la integridad del sueño^{52,58} mediante la activación de los circuitos entre el hipocampo y corteza prefrontal durante el sueño de ondas lentas. Esta activación está garantizada por ritmos

eléctricos propios del sueño. En la senectud se presentan cambios en la latencia del sueño, despertares más frecuentes, reducción del sueño de ondas lentas y en los ciclos sueño REM/nREM que pueden reducir el rendimiento cognitivo y el proceso de consolidación de memoria⁵².

Conclusiones

La naturaleza transversal de este estudio no permite inferir el factor causal en la relación inversa encontrada entre sueño y memoria, pero brinda información básica y aplicada.

Desde un punto de vista básico, el deterioro de ambas áreas (cognición y sueño) pueden ser manifestaciones del desequilibrio neuroendocrino asociado a la rotura de los ritmos circadianos. De ser cierta esta hipótesis, podrían diseñarse intervenciones farmacológicas y ambientales para optimizar los ciclos de sueño y disminuir los cambios de memoria asociados a la edad.

Los profesionales a cargo de personas mayores deben tomar en consideración el efecto nocivo de la baja calidad del sueño sobre la memoria.

Financiación

Financiado parcialmente por el Ayuntamiento de Rivas-Vaciamadrid, Concejalía de Asuntos Sociales. El presente trabajo forma parte del Proyecto de Investigación Santander-Universidad Complutense de Madrid PR75/18-21661.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de la dirección de los centros «El Parque» y «Concepción Arenal» del municipio de Rivas-Vaciamadrid, y a todos los usuarios que voluntariamente participaron en el estudio.

Bibliografía

1. Clark CR, Paul RH, Williams LM, Arns M, Fallahpour K, Handmer C, et al. Standardized assessment of cognitive functioning during development and aging using an automated touchscreen battery. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:449–67.
2. Hirsiger S, Koppelmans V, Mérillat S, Liem F, Erdeniz B, Seidler RD, et al. Structural and functional connectivity in healthy aging: Associations for cognition and motor behavior. *Hum Brain Mapp*. 2016;37:855–67.
3. Miklashevsky AA, Fischer MH. Commentary: Down with retirement: Implications of embodied cognition for healthy aging. *Front Psychol*. 2017;8:599.
4. Turner MP, Hubbard NA, Sivakolundu DK, Himes LM, Hutchison JL, Hart J, et al. Preserved canonicity of the BOLD hemody-

5. namic response reflects healthy cognition: Insights into the healthy brain through the window of multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2018.
5. Green MS, Kaye JA, Ball MJ. The Oregon brain aging study: Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology*. 2000;54:105–13.
6. Frieske DA, Park DC. Memory for news in young and old adults. *Psychol Aging*. 1999;14:90–8.
7. Smith AD, Park DC, Earles JL, Shaw RJ, Whiting WL. Age differences in context integration in memory. *Psychol Aging*. 1998;13:21–8.
8. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. Florida: American Board of Professional Neuropsychology. 2012.
9. Ostrosky-Solis F, Jaime RM, Ardila A. Memory abilities during normal aging. *J Neurosci*. 1988;9:151–62.
10. Coffey CE, Graham R, Saxton JA, Bryan N, Fried LP, Lucke JF. Cognitive correlates of human aging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:471–85.
11. Salthouse TA, Toth J, Daniels K, Parks C, Pak R, Wolbrette M, et al. Effects of aging on efficiency of task switching in a variant of the trail making test. *Neuropsychology*. 2000;4:102–11.
12. Daigneault S, Braun CM. Working memory and the Self-Ordered Pointing Task: Further evidence of early prefrontal decline in normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1993;15:881–95.
13. Wilson RS, Bennett DA, Swartzendruber A. Age-related change in cognitive function. En: Nussbaum PD, editor. *Handbook of neuropsychology and aging*, 7. New York: Plenum Press; 1997. p. 7–14.
14. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:30–40.
15. Baddeley AD. *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press; 1986.
16. Burke SN, Barnes CA. Senescent synapses and hippocampal circuit dynamics. *Trend Neurosci*. 2010;33:153–61.
17. Penner MR, Roth TL, Barnes CA, Sweatt J. An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2010;2:9.
18. Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: Hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:240–50.
19. Samson R, Barnes C. Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur J Neurosci*. 2013;37:1903–15.
20. Karatsoreos IN, Silver R, Minireview: The neuroendocrinology of the suprachiasmatic nucleus as a conductor of body time in mammals. *Endocrinology*. 2007;148:5640–7.
21. Karatsoreos IN, Wang A, Sasanian J, Silver R. A role for androgens in regulating circadian behavior and the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology*. 2007;148:5487–95.
22. Model Z, Butler MP, LeSauter J, Silver R. Suprachiasmatic nucleus as the site of androgen action on circadian rhythms. *Horm Behav*. 2015;73:1–7.
23. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit*. 2017;31:18–22.
24. Mahowald MW. Normal sleep. *Continuum (Minneapolis)*. 2002;27–50.
25. Lord C, Sekerovic Z, Carrier J. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62:302–10.
26. Álvarez M, Gómez-Jarabo G, Reyes A, Cordero Y. Programa para la valoración del índice neurocognitivo: VINCI 1.0. La Habana-Madrid: Instituto de Neurología y Neurocirugía, Universidad de La Habana, Universidad Autónoma de Madrid; 2008.
27. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale- revised manual*. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.

28. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
29. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: A hypothesis. *Brain Res Bull.* 2003;62:143–50.
30. Scullin MK. Sleep, memory, and aging: The link between slow-wave sleep and episodic memory changes from younger to older adults. *Psychol Aging.* 2013;28:105–14.
31. Le Carret N, Lafont S, Letenneur L, Dartigues J, Mayo W, Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol.* 2003;23:317–37.
32. Le Carret N, Rainville C, Lechevallier N, Lafont S. Influence of education on the benton visual retention test performance as mediated by a strategic search component. *Brain Cogn.* 2003;53:408–11.
33. Satz P, Cole M, Hardy O, Rassovsky Y. Brain and cognitive reserve: Mediator(s) and construct validity, a critique. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010;33:121–30.
34. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, Manly JJ, Luchsinger JA, Yeung L, et al. White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. *Neurol Aging.* 2011;32:1588–98.
35. Duff K. Predicting premorbid memory functioning in older adults. *Appl Neuropsychol.* 2010;17, 278- Cdoi:():282.
36. Jones RN, Manly J, Glymour MM, Rentz DM, Jefferson AL, Stern Y. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17:593–601.
37. Steffener J, Reuben A, Rakitin BC, Stern Y. Supporting performance in the face of age-related neural changes: Testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging Behav.* 2011;5:212–21.
38. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochem Biophys Acta.* 2012;1822:467–73.
39. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychol.* 2009;47:2015–28.
40. Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:354–60.
41. Manzanero A, Álvarez MA. *La memoria humana.* Madrid: Pirámide; 2015.
42. Baddeley AD. The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience.* 2006;139:5–21.
43. Nakagawa S, Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Sekiguchi A, Kotozaki Y, et al. Sex-related differences in the effects of sleep habits on verbal and visuospatial working memory. *Front Psychol.* 2016;7:1128.
44. Halpern DF. Sex differences in intelligence. Implications for education. *Am Psychol.* 1997;52:1091–102.
45. Lejbak L, Crossley M, Urbancic M. A male advantage for spatial and object but not verbal working memory using the n-back task. *Brain Cogn.* 2011;76:191–6.
46. Mallampalli MP, Carter CL. Exploring sex and gender differences in sleep health: A society for women's health research report. *J Womens Health.* 2014;23:553–62.
47. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: Impact of biological sex and sex steroids. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2016:371.
48. Tang J, Liao Y, Kelly BC, Xie L, Xiang Y, Qi C, et al. Gender and regional differences in sleep quality and insomnia: A general population-based study in Hunan province of China. *Sci Rep.* 2017:743690.
49. Bailey M, Silvera R. Sex differences in circadian timing systems: Implications for disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:111–39.
50. Mong JA, Bajker FC, Mahoney MM, Paul KN, Schwartz MD, Semba K, et al. Sleep, rhythms, and the endocrine brain: Influence of sex and gonadal hormones. *J Neurosci.* 2011;31:16107–16.
51. Cavuoto M, Ong B, Pike KE, Nicholas CL, Bei B, Kinsella GJ. Objective but not subjective sleep predicts memory in community-dwelling older adults. *J Sleep Res.* 2016;25:475–85.
52. Cherdieu M, Reynaud E, Uhlrich J, Versace R, Mazza S. Does age worsen sleep-dependent memory consolidation? *J Sleep Res.* 2014;23:53–60.
53. Del Angel J, Cortez J, Juárez D, Guerrero M, García A, Ramírez C, et al. Effects of sleep reduction on the phonological and visuospatial components of working memory. *Sleep Sci.* 2015;8:68–74.
54. Miller MA, Wright H, Ji C, Cappuccio FP. Cross-sectional study of sleep quantity and quality and amnesic and non-amnesic cognitive function in an ageing population: The English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *PLoS One.* 2014;9:e100991.
55. Seelye A, Mattek N, Howieson D, Riley T, Wild K, Kaye J. The impact of sleep on neuropsychological performance in cognitively intact older adults using a novel in-home sensor-based sleep assessment approach. *Clin Neuropsychol.* 2015;29:53–66.
56. Stern AL, Naidoo N. Wake-active neurons across aging and neurodegeneration: A potential role for sleep disturbances in promoting disease. *Springerplus.* 2015;4:1–13.
57. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging. *Brain Struct Funct.* 2011;216:85–9.
58. Atherton KE, Nobre AC, Zeman AZ, Butler CR. Sleep-dependent memory consolidation and accelerated forgetting. *Cortex.* 2014;54:92–105.