

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
SECCIÓN DE PSICOLOGÍA Y LOGOPEDIA**

**Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología
(Área de Psicobiología)**

**CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS
A LA MEDIANA EDAD:
PERFIL NEUROPSICOLÓGICO, TEMPORALIDAD DE LOS
CAMBIOS Y VARIABLES MODULADORAS**

Tesis Doctoral que presenta la licenciada en Psicología Yaiza Molina
Rodríguez, para la obtención del grado de Doctora.

San Cristóbal de La Laguna, 2015

El Dr. D. JOSÉ D. BARROSO RIBAL, Catedrático de Psicobiología del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología, perteneciente a la Sección de Psicología y Logopedia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Laguna.

La Dra. Dña. ANTONIETA NIETO BARCO, Profesora Titular de Psicobiología del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología, perteneciente a la Sección de Psicología y Logopedia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Laguna.

El Dr. D. DANIEL FERREIRA PADILLA, Investigador postdoctoral del Departamento *Neurobiology, Care Sciences and Society*, perteneciente a la *Division of Clinical Geriatrics del Karolinska Institutet (Sweden)*.

CERTIFICAN:

Que Dña. Yaiza Molina Rodríguez ha realizado bajo su dirección las investigaciones destinadas a la elaboración de su Tesis Doctoral, titulada: “Cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la mediana edad: perfil neuropsicológico, temporalidad de los cambios y variables moduladoras”.

Una vez examinado el manuscrito definitivo, consideran que el mismo cumple los requisitos académicos necesarios para su presentación y defensa.

San Cristóbal de La Laguna a 15 de abril de 2015.

Fdo.: Dr. D. José D.
Barroso Ribal

Fdo.: Dra. Dña.
Antonieta Nieto Barco

Fdo.: Dr. D. Daniel
Ferreira Padilla

A mis abuelos y a mis padres.
A Belén Vanessa Gil Estévez.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Barroso director de esta tesis, por permitirme embarcarme en este apasionante proyecto y por su extraordinaria y admirable labor profesional, tanto en la investigación como en la docencia y en la clínica. Es un gran privilegio poder aprender de ti.

A la Dra. Antonieta Nieto, co-directora de este trabajo, por contribuir a mi interés por la neuropsicología y por toda la formación que me ha brindado en este campo. Gracias también por sus inestimables aportaciones en este trabajo.

Al Dr. Daniel Ferreira, porque pasaste de ser compañero a co-director de este trabajo, sin dejar de ser, ante todo, un buen compañero. Agradezco enormemente tu completa disposición y dedicación a lo largo de este recorrido, tu confianza, apoyo y paciencia. Realmente tengo tanto que agradecerte, que mejor lo resumo con un: gracias por todo!.

A todos los participantes de esta línea de investigación por su disponibilidad, entusiasmo e interés en este trabajo, así como por su amabilidad y cariño. Porque, además de regalarnos su tiempo, me han regalado la posibilidad de crecer a partir de sus experiencias y sabiduría. También quiero agradecer a Luis Ferreira y Merce Padilla, por ofrecernos y facilitarnos el acceso a los institutos de enseñanza secundaria IES Agustín de Betancourt y CEO Príncipe Felipe para la recogida de datos, así como a los directores de dichos centros.

A Carme Junquè, porque contribuyó enormemente a mi formación en neuroimagen brindándome la oportunidad de trabajar durante unos meses en su laboratorio.

Al Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, por su asesoramiento y por su gran disponibilidad. Al servicio de RM del SEGAI, especialmente al Dr. Cristián Modroño y a Miguel, por tantas horas de dedicación.

Al Dr. Sergio Hernández y a la Dra. Teresa Olivares, por su contribución a mi formación en la neuropsicología. Cursar vuestras asignaturas, tanto durante la carrera como en los primeros años de doctorado, fue un disfrute.

A mis "*hermanos mayores*" en esto de la neuropsicología. A Iván Galtier, por sus consejos e interés respecto a este trabajo, así como por todos los conocimientos transmitidos a lo largo de este camino. A Rut Correia, por haber sido un pilar fundamental y un espejo en el que mirarme durante mis primeros años de formación. Estoy enormemente agradecida por todo lo que aprendí de ti y porque el apoyo emocional prestado fue fundamental para seguir adelante. Érika de Nóbrega, sobran las palabras, gracias por estar siempre, siempre, ahí.

A dos compañeras con las que comencé este camino, compartiendo una gran motivación y muchas ilusiones, Nira Jiménez Toledo y Belén Vanessa Gil Estévez. Nira, gracias por perseguirme para que no se me escapara ninguna gestión burocrática, pero sobre todo, gracias por seguir ahí. Es hora de recuperar esas escapadas matutinas!. Vanessa, a pesar de tu ausencia estás presente en cada logro que obtengo en el camino. Tu recuerdo me devuelve el entusiasmo y la ilusión en los momentos más duros. Fuiste un gran ejemplo de superación y de lucha. Dejaste una huella imborrable en mí.

A Alejandra Machado, con quién durante todos estos años de trabajo he compartido tanto las alegrías de los logros obtenidos, como las frustraciones y el cansancio que este recorrido conlleva. Gracias especialmente por “aguantarme”, por tantas palabras de ánimo, y por todo el apoyo y comprensión prestados. Ahora nos toca recoger los frutos de todos estos años y, por supuesto, seguir sembrando. A Edith Hernández y Pedro Velasco, por su colaboración en esta investigación a pesar de no tener ni un minuto de respiro, por el apoyo y las risas. Edith, gracias por estos últimos meses en los que hemos sido compañeras de viaje, me han servido de mucho.

A “*las chicas*” del grupo GENIC (Lissett, Patri, Nira, Zaira, Nerea, Elena, Judith) gracias por el *mimo* que me han dado durante este tiempo. Me siento tremendamente afortunada de pertenecer a este grupo tan profesional y “humano”. Que nunca perdamos el “*espíritu IIN*”. Gracias también a Nery y a Adri por el apoyo y los ánimos transmitidos.

A los compañeros del laboratorio en el Hospital Clínic de Barcelona, especialmente a Bárbara Segura, Silvia Juanes, Leire Zubiaurre y Roser Sala, por la inestimable ayuda prestada en el aprendizaje de técnicas de procesamiento de imágenes y, porque sin saberlo, me ayudaron a “remontar el vuelo”.

A mis padres, Damián Molina y Charo Rodríguez, las personas que más quiero y a las que les debo todo. No podría estar más orgullosa de ustedes. Gracias por darme la vida y gracias por vuestra tremenda generosidad, priorizando siempre mis necesidades a las propias. Gracias por haberme dejado crecer siendo yo, sin imposiciones de ningún tipo y respetando todas mis decisiones, incluso aquellas de las que discrepaban profundamente. Gracias por la educación que me han dado, por inculcarme valores como la tolerancia, el respeto, la honestidad, la humildad, la constancia y el esfuerzo, que me han permitido llegar hasta aquí. Gracias por ser los pilares más firmes en mi vida y por creer en mí. Gracias por regalarme tanto amor sin condiciones.

A mis hermanos, los de verdad, Gustavo y Gerson, porque no sé que sería de mí sin ellos. Porque son otros dos pilares firmes en mi vida, sin fisuras. Gracias por sostenerme y por no dejarme nunca caer. Gracias por vuestra fortaleza, por ser un ejemplo de superación y de optimismo. Y que decir de Fabián, ese pedacito de ternura que me ablandó aún más el corazón desde que llego a este mundo, gracias por sacar siempre lo mejor de mí. A Cande y a Maribel, que se convirtieron en esas hermanas que no tenía, gracias por todo.

Un agradecimiento especial a todos mis tíos y primos por el apoyo recibido estos años. Me siento inmensamente feliz de formar parte de esta gran familia. Ha sido magnífico poder crecer a su lado, tener una familia tan numerosa y a la vez tan unida, nunca podré sentirme sola porque sé que puedo contar con cada uno de ustedes. Gracias.

A Daute y Gara, gracias porque vuestra comprensión ha sido fundamental, por soportar tantos cambios de planes y ausencias, y por permitirme “atrincherarme” en vuestra habitación durante tantos meses, vuelve a ser toda vuestra.

A mis amigos, donde quiera que estén. Gracias por apoyarme todos estos años y, especialmente, por la comprensión durante mi “destierro” (este trabajo también va por ese niño que tardé algunos meses en conocer).

A Jose, la persona con la que comparto mi vida, mis proyectos y mis ilusiones. Es sumamente complicado plasmar por escrito tanto agradecimiento. Gracias por acompañarme durante este recorrido, respetando mis tiempos y mis decisiones, y sacrificando tantas cosas. Gracias también por empujarme a caminar sola, demostrándome que se puede llegar lejos con optimismo, creyendo en uno mismo y despojándose de las inseguridades. También gracias por ayudarme a levantarme después de cada tropiezo. Pero especialmente gracias, por todo lo que me aportas, porque caminar a tu lado me hace crecer como persona.

A todos, gracias de corazón.

Este trabajo ha sido financiado por medio de una beca del Programa de Formación de Personal Investigador del Gobierno de Canarias, cofinanciada por el Fondo Social Europeo (F.S.E.) con una cuota del 85%. Convocatoria de 2008 (BOC nº 086 de 29 de abril).

**CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS
A LA MEDIANA EDAD:
PERFIL NEUROPSICOLÓGICO, TEMPORALIDAD DE LOS
CAMBIOS Y VARIABLES MODULADORAS**

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA MEDIANA EDAD.....	10
2.1. Velocidad de procesamiento	11
2.2. Funciones atencionales.....	13
2.3. Funciones ejecutivas.....	15
2.4. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	21
2.5. Memoria	23
2.6. Funciones lingüísticas	27
2.7. Resumen.....	29
3. DETERIORO NEUROANATÓMICO ASOCIADO A LA MEDIANA EDAD.....	31
3.1. Volumen y grosor cortical de la sustancia gris cerebral.....	32
3.2. Volumen de la sustancia blanca	38
3.3. Volumen del sistema ventricular	39
3.4. Resumen.....	40
4. COGNICIÓN Y NEUROANATOMÍA.....	43
4.1. Deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la mediana edad	43
4.2. Mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas con la edad.....	49
5. FACTORES MODULADORES EN LA MEDIANA EDAD	51
5.1. Sexo.....	51
5.2. Nivel educativo.....	56
II. APARTADO EXPERIMENTAL	59
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	60
2. ESTUDIO I: “DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN RENDIMIENTO COGNITIVO Y MEDIDAS NEUROANATÓMICAS EN LA MEDIANA EDAD TARDÍA (50- 60,±2 AÑOS)”	63
2.1. Objetivos	71
2.2. Método	73
2.2.1. Apartado cognitivo.....	73
2.2.1.1. Participantes.....	73
2.2.1.2. Material.....	75
2.2.1.2.1. Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de ánimo	77

2.2.1.2.2.	Velocidad de procesamiento y atención	80
2.2.1.2.3.	Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	84
2.2.1.2.4.	Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras	87
2.2.1.2.5.	Aprendizaje y memoria	91
2.2.1.2.6.	Funciones lingüísticas	99
2.2.1.3.	Procedimiento	103
2.2.2.	Apartado de neuroimagen	104
2.2.2.1.	Participantes.....	104
2.2.2.2.	Material: resonancia magnética (RM)	106
2.2.2.3.	Procedimiento	106
2.3.	Resultados	116
2.3.1.	Cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de mediana edad tardía.	120
2.3.1.1.	Estado cognitivo general.....	120
2.3.1.2.	Velocidad de procesamiento y atención.....	121
2.3.1.3.	Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	125
2.3.1.4.	Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras.....	128
2.3.1.5.	Aprendizaje y memoria.....	134
2.3.1.6.	Resumen de resultados de los cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de mediana edad tardía (50-60 años).....	147
2.3.2.	Cambios neuroanatómicos asociados la edad en el periodo de mediana edad tardía	150
2.3.2.1.	Sustancia gris: análisis del volumen	150
2.3.2.1.1.	Volumen global	150
2.3.2.1.2.	Volumen ROIS corticales.....	152
2.3.2.1.3.	Volumen ROIS subcorticales	161
2.3.2.1.4.	Resumen del análisis de volumen de la sustancia gris	163
2.3.2.2.	Sustancia gris: análisis del grosor cortical	164
2.3.2.2.1.	Volumen global	164
2.3.2.2.2.	Grosor de ROIS corticales.....	164
2.3.2.2.3.	Resumen del análisis de grosor cortical	173
2.3.2.2.4.	Resumen del análisis de la sustancia gris (volumen y grosor cortical).....	173
2.3.2.3.	Sustancia blanca: análisis del volumen	173
2.3.2.3.1.	Volumen global	173
2.3.2.3.2.	Volumen ROIS	175
2.3.2.3.3.	Resumen del análisis de sustancia blanca	182
2.3.2.4.	Sistema ventricular: análisis del volumen.....	183
2.3.2.5.	Resumen de los resultados de neuroimagen	184
2.3.3.	Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante la etapa de mediana edad tardía (50-60 años).	185
2.3.3.1.	Memoria operativa.....	185
2.3.3.2.	Velocidad de procesamiento	186
2.3.3.3.	Funciones visoperceptivas	186
2.3.3.4.	Funciones ejecutivas	186
2.3.3.5.	Aprendizaje y memoria.....	186
2.3.3.6.	Funciones lingüísticas.....	187

2.3.3.7. Resumen	189
2.3.4. Mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas con la edad durante la etapa de mediana edad tardía.....	189
2.4. Discusión.....	194
2.4.1. Diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo durante la etapa de mediana edad tardía.....	195
2.4.2. Diferencias neuroanatómicas asociadas a la edad durante la etapa de mediana edad tardía.....	217
2.4.3. Relación entre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico durante la mediana edad tardía	231
2.4.4. Mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas con la edad durante la etapa de mediana edad tardía.....	238
2.5. Conclusiones	240
3. ESTUDIO II: “TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN RENDIMIENTO COGNITIVO Y SUSTRATO NEUROANATÓMICO DURANTE LA MEDIANA EDAD Y EL INICIO DE LA VEJEZ (40±2 - 65±2)”	73
3.1. Objetivos	247
3.2. Método	250
3.2.1. Participantes.....	250
3.2.2. Material.....	255
3.2.3. Procedimiento	257
3.3. Resultados	258
3.3.1. Tamaño del intervalo de comparación vs. Puntos críticos en la detección de diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico.....	258
3.3.1.1. Rendimiento cognitivo.....	259
3.3.1.2. Sustrato neuroanatómico.....	262
3.3.2. Temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico desde la etapa inicial de la mediana edad hasta el inicio de la vejez.....	263
3.3.2.1. Temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo.	265
3.3.2.1.1. Velocidad de procesamiento cognitivo	265
3.3.2.1.2. Velocidad de procesamiento motor	267
3.3.2.1.3. Atención	268
3.3.2.1.4. Funciones visoperceptivas, visoconstructivas y visoespaciales	268
3.3.2.1.5. Funciones ejecutivas	270
3.3.2.1.6. Funciones premotoras	271
3.3.2.1.7. Memoria	272
3.3.2.1.8. Lenguaje.....	276
3.3.2.1.9. Resumen de la temporalidad para los distintos dominios cognitivos	277
3.3.2.2. Temporalidad de las diferencias neuroanatómicas relacionadas con la edad.....	279
3.3.2.2.1. Índice de atrofia global.....	280
3.3.2.2.2. Volumen de sustancia gris cortical.....	281
3.3.2.2.3. Grosor cortical.....	282

3.3.2.3. Mediación de las diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos.....	283
3.3.2.4. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global	286
3.3.2.5. Mediación de las diferencias en la sustancia gris sobre las diferencias cognitivas asociadas a la edad	288
3.4. Discusión.....	294
3.4.1. Tamaño del intervalo de comparación vs. Puntos críticos en la detección de diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico.....	295
3.4.1.1. Rendimiento cognitivo.....	295
3.4.1.2. Sustrato neuroanatómico.....	296
3.4.2. Temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en rendimiento cognitivo y sustrato neuroanatómico desde la etapa inicial de la mediana edad hasta el inicio de la vejez.	299
3.4.2.1. Temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento Cognitivo.....	300
3.4.2.2. Temporalidad de las diferencias neuroanatómicas relacionadas con la edad.....	309
3.4.3. Mediación de las diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos	313
3.4.4. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global	315
3.4.5. Mediación de las diferencias en la sustancia gris sobre las diferencias cognitivas asociadas a la edad.....	317
3.5. Conclusiones	321
III. CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES FINALES	327
1. CONSIDERACIONES FINALES.....	329
2. CONCLUSIONES FINALES	335
IV. BIBLIOGRAFÍA	338
VI. ANEXOS	369

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. TIPOS DE MEMORIA SEGÚN SQUIRE Y BAYLEY. TOMADO DE JUNQUÉ, 2009	24
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA DE MEDIANA EDAD TARDÍA, POR GRUPOS DE EDAD.	75
TABLA 3. LISTADO DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO DE EVALUACIÓN, AGRUPADAS POR FUNCIONES.	76
TABLA 4. ORDEN DE PRESENTACIÓN DE LAS PRUEBAS (FORMA A Y FORMA B).	104
TABLA 5. MUESTRA ESTUDIO NEUROIMAGEN, CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. EDAD.	105
TABLA 6. PARÁMETROS UTILIZADOS PARA LA ADQUISICIÓN DE LA SECUENCIA FSPGR 3D.....	107
TABLA 7. MEDIDAS BASADAS EN LA SEGMENTACIÓN EMPLEADAS EN NUESTRA INVESTIGACIÓN (FISCHL ET AL., 2002; FISCHL ET AL., 2004A).	111
TABLA 8. MEDIDAS DE SG Y SB BASADAS EN LA PARCELACIÓN CORTICAL EMPLEADAS EN NUESTRA INVESTIGACIÓN (DESIKAN ET AL., 2006; FISCHL ET AL., 2004B).	112
TABLA 9. VARIABLES COGNITIVAS SELECCIONADAS PARA SU ESTUDIO.	118
TABLA 10. MMSE.	120
TABLA 11. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN LA VARIABLE CÁLCULO DEL MMSE PARA LOS GRUPOS DE EDAD, AJUSTADAS POR SEXO E INFORMACIÓN.	121
TABLA 12. TIEMPOS DE REACCIÓN.....	121
TABLA 13. MEDIAS DE LA VARIABLE TIEMPO MOTOR PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR SEXO. ...	122
TABLA 14. PASAT.....	123
TABLA 15. TMT-A.....	123
TABLA 16. CTT.....	124
TABLA 17. MEDIAS DE LAS VARIABLES LÁMINA A Y LÁMINA B DEL CTT PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.....	124
TABLA 18. FRT.....	125
TABLA 19. MEDIAS DE FRT PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.....	125
TABLA 20. JLOT.....	126
TABLA 21. MEDIA DE LA EJECUCIÓN EN EL JLOT PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR SEXO E INFORMACIÓN.....	127
TABLA 22. PUNTUACIÓN TOTAL SUBTEST DE CUBOS (WAIS-III).....	127

TABLA 23. MEDIAS DE LA PUNTUACIÓN TOTAL EN EL SUBTEST DE CUBOS (WAIS-III) PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR SEXO E INFORMACIÓN.	127
TABLA 24. TEST DE DÍGITOS (DIRECTOS E INVERSOS).	128
TABLA 25. MEDIAS DEL TEST DE DÍGITOS PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR SEXO E INFORMACIÓN.	129
TABLA 26. TEST DE LOCALIZACIÓN ESPACIAL (DIRECTOS E INVERSOS).	129
TABLA 27. MEDIAS DEL TEST DE LOCALIZACIÓN ESPACIAL PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR SEXO E INFORMACIÓN.	130
TABLA 28. TEST DE STROOP.	130
TABLA 29. MEDIAS DEL TEST DE STROOP PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR INFORMACIÓN.	131
TABLA 30. TEST DE FLUIDEZ VERBAL ANTE CONSIGNAS.	132
TABLA 31. MEDIAS DE LAS DISTINTAS MODALIDADES DE FLUIDEZ VERBAL PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR INFORMACIÓN.	132
TABLA 32. FUNCIONES PREMOTORAS.	133
TABLA 33. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN LAS FUNCIONES PREMOTORAS PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR SEXO.	133
TABLA 34. SUBTEST DE TEXTOS (WMS-III)	134
TABLA 35. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN EL SUBTEST DE TEXTOS (WMS-III) PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR INFORMACIÓN.	135
TABLA 36. TAVEC.	135
TABLA 37. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN EL TAVEC PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADOS POR SEXO E INFORMACIÓN.	136
TABLA 38. 8/30 SRT.	137
TABLA 39. SUBTEST DE DIBUJOS (WMS-III).	137
TABLA 40. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN EL SUBTEST DE DIBUJOS (WMS-III) PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.	138
TABLA 41. MEDIAS PARA EL RENDIMIENTO EN MEMORIA A LP DE DIBUJOS AJUSTADAS POR INFORMACIÓN Y RDO. LP TEXTOS, CUBOS WAIS-III Y LOE INVERSO.	140
TABLA 42. TORRE DE HANOI.	141
TABLA 43. DENOMINACIÓN DE ACCIONES Y SUSTANTIVOS (TDAS).	142
TABLA 44. MEDIAS DE LA EJECUCIÓN EN DENOMINACIÓN DE ACCIONES Y SUSTANTIVOS (TDAS) PARA LOS GRUPOS DE EDAD, AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.	143
TABLA 45. CORRELACIONES CON FRT.	144

TABLA 46. ERRORES EN DENOMINACIÓN DE ACCIONES Y SUSTANTIVOS (TDAS).....	144
TABLA 47. MEDIAS DE LOS ERRORES EN DENOMINACIÓN DE ACCIONES Y SUSTANTIVOS (TDAS) PARA LOS GRUPOS DE EDAD, AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.....	145
TABLA 48. ASOCIACIÓN SEMÁNTICA.....	146
TABLA 49. MEDIAS EN ASOCIACIÓN SEMÁNTICA PARA LOS GRUPOS DE EDAD AJUSTADAS POR INFORMACIÓN.....	146
TABLA 50. RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA COMPARACIÓN MEDIANA EDAD <i>TARDÍA</i> (50 ± 2 , 55 ± 2 Y 60 ± 2 AÑOS). EL SIGNO MAYOR (>) INDICA UN MEJOR RENDIMIENTO.....	148
TABLA 51. MEDIAS VOLUMEN GLOBAL SUSTANCIA GRIS (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL)..	151
TABLA 52. MEDIAS VOLUMEN GLOBAL SUSTANCIA GRIS AJUSTADAS POR SEXO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	152
TABLA 53. MEDIAS DEL VOLUMEN LAS ROIS DEL LÓBULO FRONTAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	153
TABLA 54. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO FRONTAL DERECHO AJUSTADAS POR SEXO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	154
TABLA 55. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	154
TABLA 56. MEDIAS DE VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO AJUSTADAS POR SEXO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	155
TABLA 57. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO TEMPORAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	156
TABLA 58. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	156
TABLA 59. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO PARIETAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	157
TABLA 60. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	158
TABLA 61. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO AJUSTADAS POR SEXO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	159
TABLA 62. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO OCCIPITAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	159
TABLA 63. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DEL LÓBULO OCCIPITAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	160
TABLA 64. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE LA SG. SUBCORTICAL (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	161
TABLA 65. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE LA SG. SUBCORTICAL AJUSTADAS POR SEXO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	162

TABLA 66. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO FRONTAL DERECHO.....	165
TABLA 67. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO.	166
TABLA 68. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO TEMPORAL DERECHO.	167
TABLA 69. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO.	167
TABLA 70. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO PARIETAL DERECHO.	168
TABLA 71. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO.....	169
TABLA 72. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO OCCIPITAL DERECHO.....	170
TABLA 73. MEDIAS DEL GROSOR CORTICAL (MM) DE REGIONES DEL LÓBULO OCCIPITAL IZQUIERDO.	171
TABLA 74. MEDIAS DEL VOLUMEN EL CUERPO CALOSO Y SUS DIVISIONES.	174
TABLA 75. MEDIAS DEL VOLUMEN (MM ³) DEL CC_CENTRAL Y DEL CC_POSTERIOR AJUSTADAS POR SEXO. .	175
TABLA 76. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO FRONTAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	175
TABLA 77. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	176
TABLA 78. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO TEMPORAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	178
TABLA 79. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	179
TABLA 80. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO PARIETAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	179
TABLA 81. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	180
TABLA 82. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO OCCIPITAL DERECHO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	181
TABLA 83. MEDIAS DEL VOLUMEN DE LAS ROIS DE SB DEL LÓBULO OCCIPITAL IZQUIERDO (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).....	181
TABLA 84. MEDIAS DEL VOLUMEN (MM ³) DEL LCR TOTAL Y DE LOS VENTRÍCULOS CEREBRALES (RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL).	183
TABLA 85. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS EN LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA.....	188
TABLA 86. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS CON LA EDAD EN SUSTANCIA GRIS SOBRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS CON LA EDAD EN COGNICIÓN.....	192
TABLA 87. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MUESTRA 1 (40±2-75±2 AÑOS; N=271).	251

TABLA 88. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS MUESTRA 2 (40±2-65±2 AÑOS; N=216).	253
TABLA 89. LISTADO DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS INCLUIDAS EN EL PROTOCOLO DE EVALUACIÓN, AGRUPADAS POR FUNCIONES.	256
TABLA 90. DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO: TAMAÑO DEL INTERVALO VS. PUNTOS CRÍTICOS. LAS CASILLAS SOMBREADAS EN GRIS SE CORRESPONDEN CON LOS INTERVALOS DE 15 AÑOS.	261
TABLA 91. DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO: TAMAÑO DEL INTERVALO VS. PUNTOS CRÍTICOS. LAS CASILLAS SOMBREADAS EN GRIS SE CORRESPONDEN CON LOS INTERVALOS DE 15 AÑOS.	262
TABLA 92. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN DOMINIOS COGNITIVOS QUE PRESENTARON UN INICIO DE DETERIORO MÁS TEMPRANO SOBRE DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN DOMINIOS COGNITIVOS QUE PRESENTARON UN INICIO MÁS TARDÍO DE DETERIORO.	285
TABLA 93. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN GROSOR CORTICAL SOBRE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN EL ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL.	288
TABLA 94. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN SUSTANCIA GRIS SOBRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN COGNICIÓN.	289
TABLA 95. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN EL VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS SOBRE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN VARIABLES ESPECÍFICAS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS.	291
TABLA 96. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN SUSTANCIA GRIS UNILATERAL SOBRE LAS DIFERENCIAS RELACIONADAS CON LA EDAD EN COGNICIÓN.	292
TABLA 97. RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ANÁLISIS EXPLORATORIO DE LA COMPARACIÓN MEDIANA EDAD TARDÍA (50±2, 55±2 Y 60±2 AÑOS) . EL SIGNO MAYOR (>) INDICA UN MEJOR RENDIMIENTO.	373
TABLA 98. MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS. TAMAÑO DEL INTERVALO VS. PUNTOS CRÍTICOS: MEDIDAS COGNITIVAS.	379
TABLA 99. MEDIAS Y DESVIACIONES TÍPICAS. TAMAÑO DEL INTERVALO VS. PUNTOS CRÍTICOS: MEDIDAS NEUROANATÓMICAS.	380

 ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. MEDIDAS BASADAS EN LA SEGMENTACIÓN (FISCHL ET AL., 2002; FISCHL ET AL., 2004A).	111
FIGURA 2. MEDIDAS BASADAS EN LA PARCELACIÓN CORTICAL. TOMADO DE FERREIRA (2012)	113
FIGURA 3. PROTOCOLO DE RECONSTRUCCIÓN CORTICAL Y SEGMENTACIÓN SUBCORTICAL. TOMADO DE FERREIRA (2012).	114
FIGURA 4. PROTOCOLO DE RECONSTRUCCIÓN CORTICAL Y SEGMENTACIÓN SUBCORTICAL. TOMADO DE FERREIRA (2012).	115
FIGURA 5. RENDIMIENTO EN CÁLCULO DEL MMSE PARA LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD (AJUSTADO POR SEXO E INFORMACIÓN).	121
FIGURA 6. TIEMPOS DE REACCIÓN (MS.) PARA LOS GRUPOS DE EDAD (TIEMPO MOTOR AJUSTADO POR SEXO).	122
FIGURA 7. FRT PARA LOS GRUPOS DE EDAD (AJUSTADO POR INFORMACIÓN).	126
FIGURA 8. TEST DE STROOP PARA LOS GRUPOS DE EDAD (AJUSTADO POR INFORMACIÓN).	131
FIGURA 9. RENDIMIENTO EN EL SUBTEST DE DIBUJOS PARA LOS GRUPOS DE EDAD (AJUSTADO POR INFORMACIÓN).	138
FIGURA 10. ACIERTOS EN LA TAREA DENOMINACIÓN DE SUSTANTIVOS PARA LOS GRUPOS DE EDAD (AJUSTADO POR INFORMACIÓN).	143
FIGURA 11. ERRORES EN DENOMINACIÓN DE ACCIONES Y SUSTANTIVOS (AJUSTADO POR INFORMACIÓN). ..	145
FIGURA 12. MEDIDAS DEL VOLUMEN GLOBAL DE SUSTANCIA GRIS RELATIVIZADAS POR VOLUMEN INTRACRANEAL.	151
FIGURA 13. DIFERENCIAS EN EL VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS EN ROIS ENTRE LOS GRUPOS DE EDAD. SE MUESTRA UNA VISIÓN LATERAL Y MEDIAL DE CADA UNO DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES.	160
FIGURA 14. PUNTUACIONES EN LA MEDIDA DE VOLUMEN DEL HIPOCAMPO IZQUIERDO PARA CADA GRUPO DE EDAD (50 ± 2 , 55 ± 2 Y 60 ± 2).	163
FIGURA 15. DIFERENCIAS EN EL GROSOR CORTICAL EN ROIS ENTRE LOS GRUPOS DE EDAD. SE MUESTRA UNA VISIÓN LATERAL Y MEDIAL DE CADA UNO DE LOS HEMISFERIOS CEREBRALES.	172
FIGURA 16. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS DURANTE EL PERIODO DE MEDIANA EDAD TARDÍA (50 ± 2 - 60 ± 2 AÑOS).	188
FIGURA 17. MODELO DE REGRESIÓN JERÁRQUICA: RELACIÓN ENTRE EDAD, SUSTANCIA GRIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO, INCLUYENDO SEXO E INFORMACIÓN COMO VARIABLES A CONTROLAR.	191
FIGURA 18. RELACIÓN ENTRE GROSOR CORTICAL Y DENOMINACIÓN DE SUSTANTIVOS (NÚMERO DE ACIERTOS).	193
FIGURA 19. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO-TAREAS SIMPLES”.	266

FIGURA 20. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO-TAREAS COMPLEJAS”	267
FIGURA 21. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO MOTOR”	267
FIGURA 22. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “ATENCIÓN”	268
FIGURA 23. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS”	269
FIGURA 24. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “FUNCIONES EJECUTIVAS”	271
FIGURA 25. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “FUNCIONES PREMOTORAS”	272
FIGURA 26. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “MEMORIA INMEDIATA”	273
FIGURA 27. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “MEMORIA A LARGO PLAZO”	274
FIGURA 28. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “MEMORIA-RECONOCIMIENTO”	275
FIGURA 29. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL DOMINIO COGNITIVO “LENGUAJE”	276
FIGURA 30. RESUMEN DE LA TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS COGNITIVOS PARA CADA DOMINIO ESTUDIADO.	278
FIGURA 31. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL	280
FIGURA 32. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS EN LOS LÓBULOS CEREBRALES	281
FIGURA 33. TEMPORALIDAD DE LOS CAMBIOS EN EL GROSOR CORTICAL DE LOS LÓBULOS CEREBRALES	282
FIGURA 34. MODELO DE REGRESIÓN JERÁRQUICA: RELACIÓN ENTRE EDAD, DOMINIOS COGNITIVOS QUE MOSTRARON UN INICIO TEMPRANO DE DETERIORO Y DOMINIOS COGNITIVOS QUE MOSTRARON UN INICIO MÁS TARDÍO DE DETERIORO	283
FIGURA 35. MODELO DE REGRESIÓN JERÁRQUICA: RELACIÓN ENTRE EDAD, VOLUMEN O GROSOR CORTICAL DE LÓBULOS CEREBRALES E ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL	286
FIGURA 36. MODELO DE REGRESIÓN JERÁRQUICA: RELACIÓN ENTRE EDAD, SUSTANCIA GRIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO	289
FIGURA 37. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL VOLUMEN DE LOS LÓBULOS FRONTAL Y TEMPORAL SOBRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO	291
FIGURA 38. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN LOS LÓBULOS FRONTAL Y TEMPORAL IZQUIERDO	293

I. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las demencias están consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una prioridad de salud pública. Con el objetivo de proporcionar información y fomentar una mayor concienciación sobre la demencia, la OMS publicó, en el año 2012, un informe titulado “*Dementia: a public health priority*”. La demencia afecta alrededor de 35,6 millones de personas a nivel mundial, de las cuales, aproximadamente un 58% pertenecen a países cuyos ingresos son bajos y/o medios. Además, se diagnostican unos 7,7 millones de nuevos casos cada año. Asimismo, se prevé que el número total de personas con demencia se duplique, prácticamente, cada 20 años. De este modo, pasaría de 65,7 millones en 2030 a 115,4 millones en 2050. Una parte importante de este aumento podría estar relacionado con el hecho de que, en los países con salarios más bajos, el número de personas con demencia tenderá a aumentar cada vez más (WHO, 2012).

El tipo de demencia más comúnmente diagnosticada es la enfermedad de Alzheimer (EA), representando entre un 60% y un 70% de los casos. Esta enfermedad está caracterizada por un deterioro de inicio insidioso y progresivo en múltiples funciones cognitivas asociado a una afectación neuropatológica. Con respecto al deterioro cognitivo, aunque parece que las funciones mnésicas son las que presentan una afectación más temprana, también pueden encontrarse afectadas otras funciones como las ejecutivas, el lenguaje y/o las funciones visoperceptivas. Los signos neuropatológicos más importantes y propios de la EA se caracterizan por la aparición de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Estos cambios neuropatológicos comienzan, al menos en la forma de presentación predominante, en el hipocampo y en la corteza entorrinal, extendiéndose posteriormente a otras estructuras límbicas y afectando, finalmente, a otras regiones de la

corteza cerebral (Braak Braak, 1991). Además, se observa una pérdida neuronal y sináptica que también puede estar presente durante el envejecimiento normal, por lo que el diagnóstico definitivo de la enfermedad depende de la densidad y distribución regional (Junqué y Jurado, 2009).

El incremento del conocimiento sobre las manifestaciones clínicas y biológicas de la EA ha llevado recientemente, en el año 2011, al *National Institute of Aging* y a la *Alzheimer's Association (NIA-AA)* a revisar y actualizar los criterios diagnósticos acordados en 1983 (McKhann et al., 2011). En esta última revisión, se establecieron diferentes terminologías para clasificar a los pacientes en función del grado y la evidencia de deterioro: EA probable, EA probable con incremento de certeza EA posible, EA probable o posible con evidencia de procesos fisiopatológicos, y EA fisiopatológicamente probada. En esta línea, se está desarrollando una amplia investigación respecto a los parámetros biológicos implicados en la enfermedad. Estos parámetros suponen: factores genéticos (mutaciones familiares), biomarcadores anormales de líquido cefalorraquídeo (LCR) relacionados con la enfermedad, patrones metabólicos específicos en técnicas de neuroimagen molecular y atrofia de estructuras en imágenes de resonancia magnética (RM) (McKhann et al., 2011). Estos biomarcadores se pueden dividir en dos grandes categorías, biomarcadores de depósito de la proteína β -amiloide ($A\beta$) y biomarcadores de lesión o degeneración neuronal. Entre estos últimos, están los relacionados con el estudio del grado de atrofia estructural de distintas regiones cerebrales mediante imágenes de RM. En concreto, los biomarcadores estructurales más estudiados son el deterioro de la corteza temporal (región medial y lateral) y de la corteza parietal medial (McKhann et al., 2011).

Con respecto al deterioro cognitivo asociado a la EA, se han producido algunos avances en los últimos años, ya que al contrario de lo que se pensaba, existe evidencia de que la pérdida de memoria no siempre es el déficit primario. Se han encontrado varias presentaciones de tipo no amnésico de los procesos psicopatológicos de la enfermedad. Una de las más comunes es el síndrome de atrofia cortical posterior (Alladi et al., 2007) y el síndrome de afasia progresiva primaria logopénica (Rabinovici et al., 2008). En esta línea, los criterios del *NIA-AA* establecen que puede presentarse de dos formas, amnésica y no amnésica. La forma amnésica es la más común y comienza con un declive más prominente en las capacidades mnésicas, además, se evidencian déficits en, al menos, otro dominio cognitivo. Por otro lado, la forma no amnésica se caracteriza por un deterioro en varios dominios cognitivos, siendo más prominente el déficit en alguno de ellos, p.ej.: lenguaje, funciones visoespaciales o funciones ejecutivas (McKhann et al., 2011). De esta manera, parece que el deterioro cognitivo propio de la EA abarca múltiples dominios cognitivos, lo que requiere una exploración neuropsicológica exhaustiva para poder establecer un diagnóstico diferencial respecto a otras demencias, así como para poder determinar la forma de presentación de la EA (amnésica vs. no amnésica).

Además, dado que la EA presenta un desarrollo lento y progresivo con un curso asintomático durante varios años o décadas, se han establecido tres etapas diferentes en la enfermedad: 1) estadio preclínico (sin deterioro cognitivo objetivado mediante evaluación estándar y biomarcadores de EA); 2) deterioro cognitivo leve debido a EA (deterioro en memoria u otro dominio cognitivo objetivado mediante evaluación estándar y biomarcadores de EA); 3) demencia debida a EA (demencia y evidencia de biomarcadores de EA). De modo que las etapas previas a la demencia pueden servir para definir a la

población de cara a los ensayos de prevención de la demencia (Jessen et al., 2014). En esta línea, el estadio preclínico de la EA se corresponde con la etapa de mediana edad.

En definitiva, el uso de biomarcadores para incrementar la certeza de la EA puede ser de gran utilidad en estudios de investigación y como herramienta en el ámbito clínico. Algunos autores han descrito que en la EA, ciertos biomarcadores presentan niveles “anormales” entre 10 y 20 años antes del diagnóstico de la enfermedad (Jack et al., 2010, 2013; Monsell et al., 2014). Por lo tanto, existe evidencia de que los cambios neuropatológicos y los biomarcadores propios de la EA, comienzan décadas antes del inicio de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, no se conocen aún los cambios que pueden tener lugar a nivel cognitivo, aunque fuera de manera sutil, antes de que las personas desarrollen los primeros síntomas notables de la enfermedad (Monsell et al., 2014). Una mayor comprensión de tales cambios, podría ayudar a conocer y detectar los posibles efectos cognitivos de los cambios biológicos que ocurren en la EA. En este contexto, resulta evidente la importancia del estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad en el envejecimiento normal, durante la mediana edad y la vejez. Ello permitiría el diagnóstico y la intervención temprana de cara a minimizar los efectos del deterioro cognitivo propio del envejecimiento normal así como de posibles demencias, incluida la debida a la Enfermedad de Alzheimer.

El estudio de la mediana edad es muy relevante porque es la etapa previa a la vejez y a la vez se corresponde con la etapa preclínica del desarrollo de la EA de especial interés. Es una etapa del ciclo vital cuya delimitación no está del todo consensuada dada la ausencia de criterios físicos, psicológicos o culturales claros que permitan establecer su diferenciación (Willis, Martin y Rocke, 2010). Durante la etapa de la mediana edad tiene

lugar el inicio de algunas enfermedades crónicas o de cambios biológicos que pueden conllevar un deterioro posterior (Cerhan, Folsom, Mortimer, Hays y Crum, 1998; Debette et al., 2011; Lachman, 2004; Salthouse, 2009). En esta línea, el 7% de las personas de 40 años presentan alguna enfermedad, aumentando a más del doble a los 50 años (16%) y se cuadruplica a los 60 años (30%) (Bumpass y Aquilino, 1995). Asimismo, la etapa de mediana edad es la que ha experimentado un mayor crecimiento poblacional en las últimas décadas (p. ej. *Census Bureau*, Bureau, 2000) y, además, posee la mayor influencia socioeconómica (Tamir, 1982). La mediana edad supone, por tanto, una etapa adecuada para efectuar distintas intervenciones tempranas (*Center for Disease Control and Prevention*, 2009). Los cambios asociados a la edad en esta etapa podrían, incluso, ser reversibles y mitigables, modificando aspectos como el estilo de vida o utilizando técnicas terapéuticas específicas (Hedden y Gabrieli, 2004). En esta línea, algunos autores refieren que la combinación de ciertos factores modificables como por ejemplo, los psicosociales y comportamentales, pueden tener un efecto protector sobre el funcionamiento cognitivo durante la vida adulta, tanto de manera concurrente como más a largo plazo (Agrigoroaei y Lachman, 2011).

En general, se establece el rango de la mediana edad entre los 40 y los 60 o 65 años (Lachman y James, 1997; Lachman, Lewkowicz, Marcus y Peng, 1994; Rice, 1997; Smolak, 1993; Tamir, 1982). La edad en la que termina esta etapa depende del punto que se asuma como inicio de la etapa de vejez. La mayoría de autores han establecido la edad de 60 años como punto límite (Allemand et al., 2010; Haley et al., 2011; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009). De este modo, este periodo de edad entre los 40 y los 60 años se ha utilizado como criterio de la mediana edad en censos poblacionales a gran escala como el de *Midlife in the US Survey* (MIDUS, Brim, Ryff y Kessler, 2004). En nuestro caso,

siguiendo a Lachman (2004) vamos a considerar la etapa de mediana edad como el periodo comprendido entre los 40 y los 60 años. Asimismo, con el propósito de abordar de forma más específica y exhaustiva su estudio, la dividiremos en dos sub-etapas de 10 años cada una. La primera incluye a adultos entre los 40 y 50 años y la denominaremos “etapa temprana”, y la segunda incluye a adultos entre los 50 y 60 años y la denominaremos “etapa tardía”. En esta formulación de la mediana edad, los adultos de 50 años conformarían el punto medio de dicha etapa. Establecer esta división también obedece al hecho de que el periodo de mediana edad es muy extenso, por lo que aspectos como las experiencias, roles, estado de salud, etc., podrían vivirse diferencialmente durante los primeros años de la mediana edad (alrededor de los 40 años) y la etapa tardía (alrededor de los 60 años). Por este motivo, algunos autores han advertido también de la necesidad de realizar una subdivisión de esta etapa (Lachman, 2004; Willis et al., 2010).

Un objetivo general de la línea de trabajo de nuestro grupo de investigación es el estudio de la mediana edad, tanto de los cambios cognitivos como de los cambios neuroanatómicos asociados a la misma. Con el propósito de obtener datos centrados específicamente en la mediana edad, se realizó un primer trabajo en el que se abordó el estudio de la mediana edad temprana (40-50 años) (Ferreira et al., 2014). En esta línea, para completar el estudio de la etapa de mediana edad, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos profundizar en el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad en la etapa tardía de la mediana edad (50-60, ± 2 años), así como en su correlato neuroanatómico a través de imágenes de RM. De este modo, podemos obtener un perfil de deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad en la etapa completa de la mediana edad. Por otro lado, nos propusimos llevar a cabo un acercamiento cualitativo al estudio de la temporalidad del deterioro asociado a la edad, tanto a nivel cognitivo como

neuroanatómico, abarcando la etapa completa de la mediana edad y el inicio de la etapa de vejez (40-65, ± 2 años). Este trabajo de temporalidad supone un primer acercamiento, desde una perspectiva transversal al estudio sobre en qué momento debutan los cambios asociados a la edad en los distintos dominios cognitivos y, a nivel neuroanatómico, en las distintas regiones cerebrales.

En los siguientes apartados del marco teórico se describe, de manera resumida, el estado actual del conocimiento sobre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad, especialmente centrado en la etapa de mediana edad, así como la relación entre funciones cognitivas y sustrato neuroanatómico y, por último, la relación entre deterioro cognitivo asociado a la edad y su correlato neuroanatómico correspondiente. Para ello, se detallarán las investigaciones más relevantes relacionadas con estas cuestiones. En el apartado experimental, describiremos el método de investigación empleado, que incluye la realización de una amplia evaluación neuropsicológica, la realización de un amplio estudio de neuroimagen y la relación entre las medidas cognitivas y neuroanatómicas obtenidas. A continuación, detallaremos los resultados de cada uno de los dos estudios realizados, que a su vez serán discutidos en relación con los datos previamente expuestos en el marco teórico, prestando especial atención a la existencia de posibles discrepancias junto con las novedades que aporte este trabajo. Por último, expondremos las conclusiones alcanzadas.

2. DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA MEDIANA EDAD

En la actualidad existe un gran número de publicaciones respecto a la relación existente entre la cognición y la edad. La mayoría de estas publicaciones están centradas en la etapa de la vejez o abarcan amplios rangos de edad que van desde adultos jóvenes hasta adultos mayores. También existen estudios sobre el deterioro cognitivo en la vejez que utilizan sujetos de mediana edad como grupo control. Sin embargo, muy pocos trabajos se han centrado en el estudio del deterioro cognitivo asociado a la mediana edad, campo que ha comenzado a emerger recientemente (Allemand, Gomez, y Jackson, 2010; Ferreira et al., 2014; Ferstl, 2006; Lachman, 2004; Willis et al., 2010; Zimprich y Mascherek, 2010).

En general, se ha asumido cierta estabilidad de las funciones cognitivas durante la etapa de la mediana edad en comparación con la etapa de la vejez, en la que los cambios cognitivos son esperables (Lachman, 2004; Willis et al., 2010; Zimprich y Mascherek, 2010). Sin embargo, esta hipótesis de estabilidad ha sido cuestionada por varias razones. Por un lado, es una etapa en la que tienen lugar numerosos cambios a nivel biopsicosocial que pueden influir indirectamente sobre el funcionamiento cerebral (Salthouse, 2009). Por otro lado, comienza a acumularse cierta evidencia sobre la existencia de una importante variabilidad individual durante el transcurso de esta etapa, así como en la evolución de las distintas funciones cognitivas, de forma que la velocidad de procesamiento cognitivo y las funciones ejecutivas se deterioran más que otras, como por ejemplo, el lenguaje (Allemand et al., 2010; Lachman, 2004; Willis et al., 2010). Por lo tanto, surge la pregunta relativa a si el deterioro asociado a la edad podría comenzar antes de los 60 años. En esta línea, algunos autores señalan que no existe evidencia de deterioro cognitivo previo a los 60 años (Hedden, Gabrieli y Hall, 2004). Sin embargo, Salthouse (2009), a partir de estudios transversales, señala que se detectan cambios antes de los 60 años. De hecho, afirma que

los primeros cambios podrían producirse desde el momento en el que se completa la maduración cerebral, esto es, entre los 20 ó 30 años. Ahora bien, lo cierto es que existe escasa información correspondiente a la etapa entre los 30 y 60 años para establecer conclusiones al respecto.

A continuación describiremos las principales aportaciones relativas al deterioro cognitivo asociado a la edad en los distintos dominios cognitivos, especialmente centradas en la mediana edad, así como los resultados encontrados relativos a la temporalidad de los cambios, es decir, al estudio de la evolución de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo.

2.1. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

El deterioro de la velocidad de procesamiento asociado a la edad durante la etapa de mediana edad, cuenta cada vez con más apoyo empírico, incluso proveniente de estudios con muestras centradas en esta etapa (Ferreira et al., 2014; Gautam, Cherbuin, Sachdev, Wen y Anstey, 2013; Zimprich y Mascherek, 2010). Así, Gautam et al. (2011) en una muestra con edades entre los 44 y los 48 años, encontraron una relación negativa y significativa entre el tiempo de ejecución en la tarea “*Symbol Digit Modality Test –SDMT*” y la edad. Por otro lado, Zimprich y Mascherek (2010), en la línea base de su estudio de seguimiento, con una muestra de media de edad de 43,8 (0,9) años, también describieron una relación significativa entre la edad y la velocidad de procesamiento en un índice que incluía la tarea SDMT y una tarea de conexión numérica semejante a la Lámina A del TMT. En estos trabajos no se utilizó una medida “directa” de tiempos de reacción, sino medidas “indirectas” que no disocian entre los componentes cognitivo y motor de la

velocidad de procesamiento. En cambio, el trabajo de Ferreira et al. (2014) disocia estos componentes, describiendo un deterioro asociado a la edad en el componente de velocidad de procesamiento cognitivo pero no en el motor, en una muestra con edades comprendidas entre los 40 ± 2 y los 50 ± 2 años. Otros autores, a partir de muestras con rangos de edad más amplios, abarcando desde la juventud hasta la vejez (Anstey, Dear, Christensen y Jorm, 2005; Schaie, 1989; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Sternäng, Wahlin y Nilsson, 2008) o en los que se compara el rendimiento en la etapa de vejez frente al de mediana edad (Borghesani et al., 2013; Cerhan, Folsom, Mortimer, Hays y Crum, 1998; Jacobs et al., 2014; Kochunov et al., 2011), o el de mediana edad frente al de adultos jóvenes (Brickman et al., 2006; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Wolkorte, Kamphuis y Zijdewind, 2014) también describen un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento relacionado con la edad. Además, señalan que la velocidad de procesamiento parece ser un marcador temprano del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal. Algunos autores también han sugerido que el deterioro de la velocidad de procesamiento podría ser evidente ya desde la etapa de mediana edad (Baltes, Staudinger y Lindenberger, 1999; Finkel, Reynolds, McArdle, Gatz y Pedersen, 2003; Meijer, Groot, van Gerven, van Boxtel y Jolles, 2009; Soederberg Miller y Lachman, 2000).

Con respecto a la temporalidad del deterioro de la velocidad de procesamiento con la edad, encontramos pocos trabajos. Salthouse (2009), estudia los cambios en un índice “indirecto” de velocidad de procesamiento, compuesto por las tareas de SDMT, Comparación de Letras y Comparación de Patrones. El rango de edad estudiado por este autor abarca desde los 20 a los 60 años en intervalos de 5 años. Los resultados mostraron un declive progresivo de -1 desviación típica (DT) entre los 20 y los 60 años. Por otro lado, en una revisión realizada por Baltes et al. (1999) se concluye que la velocidad de

procesamiento se deteriora ya durante la mediana edad, con una aceleración de ese deterioro en la etapa de la vejez. También Finkel et al. (2003), en un estudio longitudinal con edades comprendidas entre los 44 y los 94 años, han descrito un aceleración en el deterioro cognitivo entre la etapa de mediana edad y la etapa de vejez, produciéndose el cambio en la pendiente en torno a los 65 años. Además, el cambio fue más prominente en la velocidad de procesamiento cognitivo.

2.2. FUNCIONES ATENCIONALES

Las funciones atencionales suponen un dominio cognitivo complejo que abarca diferentes tipos de sistemas y/o procesos. Así, podemos destacar los procesos relacionados con el estado de alerta (crear y mantener un estado de alerta adecuado), los sistemas de orientación (encargados de seleccionar la información relevante del input sensorial) y, por último, los procesos más relacionados con el control y la monitorización de los recursos atencionales y asociados al funcionamiento ejecutivo (Fan, McCandliss, Sommer, Raz y Posner, 2002; Posner y Petersen, 1990; Stuss, 2006). Aunque existe cierta evidencia de deterioro asociado a la edad en las funciones atencionales básicas como los sistemas de alerta (Román y Sánchez, 1998), se considera que estas funciones se mantienen preservadas en comparación con las funciones atencionales más complejas y relacionadas con el componente ejecutivo (Andrés, Parmentier y Escera, 2006). Sin embargo, parece que cuando se controla la velocidad de procesamiento, las diferencias en el componente de control ejecutivo entre la etapa de juventud y vejez desaparecen (Fernandez-Duque y Black, 2006; Jennings, Dagenbach, Engle y Funke, 2007).

Atendiendo al componente selectivo de la atención o atención selectiva, los autores Kramer y Madden (2008) sugieren que la afectación asociada a la edad se relaciona más con un déficit en la inhibición de estímulos distractores, que con la capacidad para resaltar un estímulo o información relevante de entre los distractores. Otros autores han encontrado apoyo para esta explicación (Andrés et al., 2006; Ballesteros, Nilsson y Lemaire, 2009; Milham et al., 2002). Por otro lado, Koch et al. (2013) a partir de una muestra de adultos jóvenes y de mediana edad (18-55 años), concluyen que la atención selectiva está relacionada negativamente con la edad. Respecto al componente de atención sostenida, Opler, Fein, Nicholas y Albert (1991) encontraron un efecto de la edad en una tarea que implica este tipo de atención: “*Continuous Performance Test- CPT*” (Rosvold, Mirsky, Sarason, Bransome y Beck, 1956). Sin embargo, Zec (1995) en su revisión, sobre la neuropsicología del envejecimiento, afirma que la atención sostenida no cambia con la edad. El deterioro asociado a la edad en el componente de atención dividida, es el que cuenta con un mayor apoyo empírico (Kramer y Madden, 2008; Román y Sánchez Navarro, 1998). Estos autores han descrito una mayor dificultad de las personas en fase de vejez para hacer tareas de atención dividida. Zec (1995) concluyó sobre estos tres componentes de control ejecutivo de la atención selectiva, sostenida y dividida, que respecto al primero y al último existe un importante consenso sobre su relación con la edad, mientras que esto no ocurre con el segundo. En cualquier caso, lo expuesto hasta aquí se deriva de trabajos realizados con amplios rangos de edad, por lo que es necesario describir lo que ocurre de manera específica durante la etapa de mediana edad.

No conocemos trabajos que estudien la temporalidad del deterioro asociado a la edad en las funciones atencionales. Únicamente disponemos de datos procedentes de trabajos realizados con muestras de amplio rango de edad. En esta línea, en el trabajo de

Zimmerman et al. (2006), se describe una relación no lineal entre un índice de control ejecutivo y la edad. Esta índice incluía el rendimiento en tres tareas informatizadas (*span* de Dígitos Directos de la WMS-III, tarea de *switching* atencional, tarea de interferencia verbal) (WMS-III: *Weschler Memory Scale, 3rd edition, Weschler, 1997b*). Se encontró un rendimiento estable entre los 12 y los 30 años con una aceleración de deterioro a partir de los 30-40 años.

2.3. FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas hacen referencia a todos aquellos procesos cognitivos relacionados con la planificación y la organización de las acciones de acuerdo con un propósito determinado, así como con la iniciación y el seguimiento de las mismas y, también, con la habilidad para cambiar y adaptar esas acciones en función de las contingencias externas. Tradicionalmente, se ha utilizado el término de funciones prefrontales o frontales para referirse a las funciones ejecutivas, sin embargo, algunos autores advierten que esta reciprocidad no siempre es correcta, dado que las funciones ejecutivas pueden implicar la participación de otras áreas cerebrales además de la corteza frontal (Andrés, 2003; Stuss, 2006).

En la actualidad existe un amplio consenso respecto a la consideración de las funciones ejecutivas como uno de los dominios cognitivos más sensible al envejecimiento (Dempster, 1992; Tisserand y Jolles, 2003; West, 2000). Asimismo, se considera que son las funciones que se deterioran de manera más temprana, lo que ha llevado a plantear la “Hipótesis Frontal del Envejecimiento” (Dempster, 1992; West, 2000). Según esta hipótesis, las alteraciones estructurales y funcionales del lóbulo frontal son las

responsables del deterioro cognitivo observado durante el envejecimiento normal. En esta línea, cabe destacar que los trabajos que comparan el rendimiento ejecutivo de adultos jóvenes frente al de adultos en la etapa de vejez han mostrado sistemáticamente diferencias a nivel subclínico (Bryan y Luszcz, 2000).

Por lo tanto, el término *funciones ejecutivas* consiste en un constructo que abarca procesos como el cambio atencional y el procesamiento inhibitorio, la memoria de trabajo y la memoria prospectiva, la formación de conceptos, el razonamiento lógico o abstracto, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones y la resolución de problemas, etc. En el apartado anterior se han desarrollado algunos aspectos atencionales de tipo ejecutivo, por lo que aquí abordaremos los restantes componentes de la función ejecutiva objeto de estudio en el presente trabajo.

La tarea más frecuentemente utilizada para el estudio del procesamiento inhibitorio ha sido el Test de Stroop y sus múltiples versiones (Stroop, 1935). Los trabajos realizados con población de mediana edad, 45,6 (11,56) años, han descrito una correlación negativa entre el rendimiento en la Lámina 3 del Test de Stroop (Lámina de Interferencia) y la edad (Sims, Levy, Mwendwa, Callender y Campbell, 2011). En cuanto a los estudios realizados con amplios rangos de edad, algunos autores también describen que el efecto de la edad sobre el procesamiento inhibitorio podría ser significativo en la fase de mediana edad (Daigneault, Braun y Whitaker, 1992). Estos autores compararon el rendimiento de un grupo de adultos jóvenes (20-35 años) frente al de un grupo de mediana edad (45-65 años), encontrando diferencias estadísticamente significativas en la Lámina de Interferencia del Test de Stroop. Otros trabajos basados en muestras con amplios rangos de edad, también han descrito un efecto de la edad en el rendimiento en el Test de Stroop (Foss et al., 2013;

Obler et al., 1991; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006). Lustig, Hasher y Simon (2001) en su revisión sobre el deterioro de la capacidad de inhibición en relación con la edad, han concluido que un déficit en la inhibición asociado a la edad puede interferir en las tareas de memoria de trabajo y recuerdo, incluso en tareas simples y familiares. Por otro lado, Verhaeghen y Meersman (1998) mediante la realización de un meta-análisis han descrito que con el índice de interferencia del Test de Stroop no se establecen diferencias significativas entre adultos jóvenes y mayores, señalando que son las diferencias en la velocidad de procesamiento las que dan lugar a las diferencias en el índice de interferencia. Esto es, es el deterioro en la velocidad de procesamiento el que explica el peor rendimiento en la tarea de inhibición.

El concepto de memoria de trabajo fue utilizado por primera vez por Baddeley y Hitch en 1974 y reformulado en 1986 y 1992 para describir al “sistema cerebral encargado de manipular y almacenar temporalmente la información necesaria para realizar tareas mentales complejas” (Baddeley, 1992). Para ello, es necesario un componente más primario, encargado de mantener la información disponible durante un periodo breve de tiempo, y un componente más complejo, que además de mantener la información, permite manipularla y transformarla (Luo y Craik, 2008). El estudio del deterioro asociado a la edad de la memoria de trabajo en población de mediana edad ha comenzado a desarrollarse recientemente (Ferreira et al., 2014; Gautam, Cherbuin, Sachdev, Wen y Anstey, 2011; Stephane, 2012). Stephane (2012) estudió la relación entre memoria de trabajo y edad en una muestra de media de edad de 51 ± 11 años, mediante una tarea basada en una modificación del paradigma de Sternberg (Sternberg, 1966). Este paradigma consiste en presentar en cada ensayo una secuencia de elementos durante un periodo breve de tiempo, seguida de un *target*. La tarea del sujeto consiste en informar si el *target* presentado

formaba o no parte de la serie mostrada previamente. Los resultados de este trabajo mostraron la existencia de una relación entre la memoria de trabajo y la edad. Para valorar el rendimiento en memoria de trabajo, también se han utilizado los Subtests de Dígitos (modalidad inversa) y Localización Espacial (modalidad inversa) de la WMS-III, dado que requieren el mantenimiento y la manipulación de información verbal y visoespacial para su realización. Así, Ferreira et al. (2014) encontraron un efecto de la edad en la puntuación del Subtest de Localización Espacial (modalidad inversa) de la WMS-III al comparar a un grupo de 40 ± 2 frente a un grupo de 50 ± 2 años. Por otro lado, Gautam et al. (2011) y Ferreira et al. (2014) no encontraron efecto de la edad en el Subtest de Dígitos (modalidad inversa) de la WMS-III. Con respecto a trabajos realizados con amplios rangos de edad los resultados son algo contradictorios. Algunos autores no encontraron efecto de la edad en el Subtest de Dígitos, incluso en la modalidad inversa (Obler et al., 1991; Smith y Earles, 1996; Wiegersma, van der Scheer y Hijman, 1990). Sin embargo, otros autores sí describen un deterioro asociado a la edad en dicho subtest (Brickman et al., 2006; Ferstl, 2006; Finkel et al., 2003; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Soederberg Miller y Lachman, 2000). Así, Gautam et al. (2011) describen un efecto negativo de la edad en la modalidad inversa del subtest de Dígitos al comparar a un grupo de mediana edad (44-48 años) frente a un grupo en la etapa de vejez (64-68 años). Es importante tener en cuenta que la edad podría presentar un efecto diferencial sobre las modalidades directa e inversa de los subtests de Dígitos y Localización Espacial, de manera que afecta en mayor medida a la tarea que exige manipular la información frente a la que únicamente exige memoria a corto plazo. En este sentido, según Lezak et al. (2012) y Luo y Craik (2008), la modalidad inversa presenta una mayor complejidad que la modalidad directa. A modo de conclusión respecto a los estudios existentes sobre memoria de trabajo, es importante destacar que revisiones recientes coinciden en señalar que durante el envejecimiento normal se produce

un mayor deterioro del componente más complejo y con mayor carga de trabajo. Mientras que el componente más primario de la memoria de trabajo no se ve especialmente afectado por la edad (Baltes, Staudinger y Lindenberger, 1999; Luo y Craik, 2008).

Por último, las capacidades de flexibilidad cognitiva y de acceder a la información almacenada se miden habitualmente con tareas de fluidez verbal ante consignas fonéticas, semánticas y de acciones (Lezak et al., 2012). La capacidad de fluidez verbal ante consignas ha sido una tarea ampliamente estudiada en el contexto del deterioro cognitivo asociado a la edad. Las tareas de fluidez verbal requieren la puesta en marcha de mecanismos de acceso al léxico para su correcta ejecución. Algunos autores describen un deterioro diferencial en función de si se trata de una tarea verbal ante consigna fonética o semántica (Foldi, Helm-Estabrooks, Redfield y Gail Nickel, 2003; Kemper y Sumner, 2001; Parkin y Java, 1999), otros refieren un deterioro similar asociado a la edad en ambas modalidades (Álamo, Mir, Olivares, Barroso y Nieto, 2002; Bolla, Gray, Resnick, Galante y Kawas, 1998). Con respecto a la fluidez ante consigna fonética, los trabajos existentes parecen ir en la línea de que se mantiene estable, al menos hasta etapas tardías de la vida (Bryan, Luszcz y Crawford, 1997). En este sentido, varios autores han descrito la ausencia de una relación significativa entre el rendimiento en tareas de fluidez fonética y la edad (Buriel, Gramunt, Bohm, Rodes y Peña-Casanova, 2004; Daigneault et al., 1992; Foldi et al., 2003; Heinzl et al., 2013; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Villodre et al., 2006). En cambio, desde un punto de vista de la temporalidad del deterioro asociado a la edad, revisiones recientes han referido una afectación leve y progresiva de la fluidez ante consigna fonética a partir de los 60 años, con una aceleración del deterioro alrededor de los 80 años (Lezak et al., 2012; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006). En cuanto a la fluidez de acciones, aunque no se ha estudiado ampliamente su relación con la edad, el

trabajo de Piatt et al. (2004) ha puesto de manifiesto la ausencia de un efecto de la edad en el rendimiento en estas tareas. Sin embargo, los datos disponibles respecto a la tarea de fluidez semántica son algo controvertidos. Algunos autores no encontraron efecto de la edad al estudiar muestras que incluían adultos jóvenes y adultos de mediana edad (Buriel et al., 2004; Pineda et al., 1998; Villodre et al., 2006). Otros autores describen un efecto de la edad en las tareas de fluidez semántica (Foldi et al., 2003; Heinzl et al., 2013a). En cualquier caso, es importante señalar que en el estudio de Foldi et al. (2003) solo se encuentran diferencias significativas cuando se comparan grupos de edad muy distanciados entre sí (18-39 y 40-59 años vs. 60-74 y 75-88 años). En el trabajo de Heinzl et al. (2013) la correlación negativa encontrada entre el rendimiento en fluidez semántica y la edad fue débil, al comparar personas de mediana edad frente a personas en la etapa de vejez. Desde un punto de vista de la temporalidad del deterioro asociado a la edad en fluidez semántica, encontramos el trabajo de Backman y Nilsson (1996). Estos autores describieron un patrón de estabilidad entre los 35 y los 50 años, seguido de un deterioro relativamente lineal a través de los grupos de edad. No obstante, es relevante indicar que una vez se controló el nivel educativo, los grupos que mostraron mejor rendimiento fueron los de mediana edad (50 y 55 años), además, hasta los 75 años no se puso de manifiesto un deterioro del mismo. Por último, es importante señalar que en el reciente trabajo de Singh-Manoux et al. (2012) se ha descrito una asociación entre la edad y el rendimiento en tareas de fluidez ante consignas fonéticas y semánticas que se hace patente antes de los 60 años (45-49, 50-54, 55-59, 60-64 y 65-70 años). Además, el análisis longitudinal de esta muestra a lo largo de 10 años apoyan estos resultados, encontrando un deterioro significativo para todos los grupos de edad en ambas tareas de fluidez.

2.4. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

El estudio de las funciones visoperceptivas en la etapa de la mediana edad ha sido limitado. Esto puede deberse al hecho de que el deterioro de estas capacidades no ha sido referido como un síntoma asociado a la edad de manera general (Iachini, Iavarone, Senese, Ruotolo y Ruggiero, 2009). Por lo tanto, únicamente contamos con los datos obtenidos del estudio previo de nuestro grupo de investigación, llevado a cabo con una muestra de mediana edad temprana entre 40 ± 2 y 50 ± 2 años (Ferreira, 2012). En este estudio no se encontró un efecto de la edad en la tarea “*Facial Recognition Test*” (FRT) (Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983). Con respecto a los datos procedentes de trabajos con amplios rangos de edad, tampoco se ha encontrado efecto de la edad en el rendimiento en el FRT hasta después de los 80 años (Benton, Eslinger y Damasio, 1981; Searcy y Bartlett, 1999). No obstante, utilizando otro tipo de tarea de percepción facial, Hildebrandt, Sommer y Wilhelm (2010) han referido un déficit en el reconocimiento facial a partir de los 60 años en una muestra con amplio rango de edad (18-88 años). Algunos autores han descrito que ciertas habilidades visoperceptivas, como el reconocimiento facial, podrían estar afectadas por el deterioro del procesamiento sensorial ya desde la mediana edad, manteniéndose dentro de la normalidad los procesos superiores complejos (Norton, McBain y Chen, 2009). Así, estos autores han encontrado un rendimiento inferior en la etapa de la vejez (60-80 años) y en la etapa de la mediana edad (40-59 años) frente a un grupo de jóvenes (20-39 años), tanto en la detección de caras como en el procesamiento visual de componentes básicos (detección de contraste). Asimismo, también describen una fuerte correlación entre el rendimiento en detección de caras y el rendimiento en detección del contraste, mientras que no encontraron relación entre el primero y el rendimiento en tareas cognitivas. Por último, otros trabajos sobre las capacidades visoperceptivas parecen

indicar una ausencia de deterioro asociado a la edad en tareas simples y pasivas, como por ejemplo, tareas en las que se requiere la comparación de la forma, el color o la luminosidad (Bäckman et al., 2004; Iachini et al., 2009).

Se denomina funciones visoespaciales a la capacidad para relacionar la posición, dirección o movimientos de objetos o puntos en el espacio (Román y Sánchez Navarro, 1998). Con respecto a trabajos previos sobre el estudio del deterioro asociado a la edad de estas funciones, con muestras centradas en la mediana edad, únicamente conocemos el trabajo de Ferreira et al. (2014) con edades comprendidas entre los 40 ± 2 y los 50 ± 2 años. En dicho trabajo se describe una relación estadísticamente significativa entre el rendimiento en una tarea de reconocimiento de relaciones angulares y de percepción visoespacial (*Judgment of Line Orientation Test "JLOT"*; Benton et al., 1983) y la edad, de manera que una mayor edad estaba relacionada con un peor rendimiento. En cuanto a los trabajos realizados con amplios rangos de edad, algunos autores han referido la ausencia de deterioro asociado a la edad o la existencia de un deterioro muy tardío en la tarea de JLOT (Finkel, Reynolds, McArdle, Gatz y Pedersen, 2003; Salthouse, 2009). Sin embargo, estudios de revisión han descrito una trayectoria del rendimiento en el JLOT con picos en la mediana edad y deterioro posterior a los 65 años (Lezak et al., 2012; Willis y Schaie, 1989). Asimismo, también Spreen y Strauss (1991) han referido que la capacidad de orientación espacial es sensible al envejecimiento, especialmente si conlleva rotación u orientación derecha-izquierda. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que, según La Rue (1992), las pruebas empleadas para la valoración de las funciones visoespaciales pueden estar influidas por la educación, la agudeza visual o la escasa familiaridad con estas tareas.

El término funciones visoconstructivas hace referencia a aquellas funciones cognitivas que implican la integración visoespacial y visoperceptiva con la actividad motora, como por ejemplo, la copia de dibujos de figuras tridimensionales o la construcción de diseños con cubos (Román y Sánchez Navarro, 1998). Al igual que en el caso de las funciones visoperceptivas y visoespaciales, el único trabajo que conocemos centrado en la mediana edad es el de Ferreira et al. (2014). Estos autores han descrito una correlación negativa entre la edad y el rendimiento en una tarea de construcción, el Subtest de Cubos de la “Wechsler Adult Intelligence Scale” (WAIS-III; Wechsler, 1997). Los trabajos realizados con amplios rangos de edad o con muestras de personas mayores, también han referido un efecto negativo de la edad sobre el rendimiento de tareas como la copia de dibujos o la construcción de diseños con cubos (Ardila, Ostrosky-Solís, Roselli y Gómez, 2000; Ardila y Rosselli, 1989; Bäckman et al., 2004). Es importante señalar que algunos autores advierten que el rendimiento en estas tareas podría verse afectado por factores como la velocidad de procesamiento, posibles déficits sensoriales y la familiaridad con la tarea, entre otros.

2.5. MEMORIA

De manera general, la memoria se define como la capacidad para almacenar, procesar y recuperar información (Junqué, 2009). Además, se trata de un dominio cognitivo muy complejo que engloba diferentes sistemas y componentes. Una clasificación de la memoria referente en el campo de la neuropsicología es el modelo de Squire (Squire y Bayley, 2007) (ver tabla 1).

Tabla 1. Tipos de memoria según Squire y Bayley. Tomado de Junqué, 2009

Declarativa (dependiente del hipocampo)
Episódica
Semántica
No declarativa (independiente del hipocampo)
Operativa (córtex prefrontal y parietal)
Procedimental (ganglios basales)
Priming (neocortical)
Condicionamiento instrumental (ganglios basales, cerebelo)
Condicionamiento Clásico

La memoria declarativa o explícita se caracteriza porque la información es accesible a la conciencia y es susceptible de ser verbalizada (Jodar et al., 2013). A su vez, la memoria declarativa consta de dos subtipos: memoria episódica y memoria semántica. La memoria episódica hace referencia al recuerdo de una serie de percepciones o acontecimientos organizados temporalmente e identificados por un contexto particular, mientras que la memoria semántica se corresponde con el recuerdo de los hechos y de información general. Algunos estudios han descrito una mayor afectación relacionada con la edad en la memoria episódica (Nilsson, 2003, 2004), tanto en el recuerdo inmediato como a largo plazo (Gautam et al., 2011). Asimismo, parece que la memoria semántica podría estar más relacionada con un envejecimiento patológico (Beatty, Salmon, y Tröster, 2002; Luo y Craik, 2008). Existen varios trabajos centrados en población de mediana edad para la memoria episódica (Haley, Eagan, Gonzales, Biney y Cooper, 2011; Lachman, 1991), aunque los resultados son controvertidos. Por un lado, Lachman (1991) ha descrito que cuando las personas de mediana edad refieren quejas cognitivas, éstas son con frecuencia sobre la memoria. En esta línea, algunos autores han referido una relación con tendencia significativa entre quejas de memoria y el rendimiento en una tarea objetiva, mientras que no se observó esta tendencia para las quejas globales o referidas a otros dominios cognitivos (p.ej.: atención, funciones ejecutivas, lenguaje o funciones

visoespaciales) (Haley et al., 2011). Si atendemos a la memoria episódica de tipo verbal, algunos autores han descrito un deterioro asociado a la edad en esta etapa, tanto en índices de memoria inmediata como demorada (Salthouse, 2009; Zimprich y Mascherek, 2010). En general, los estudios con amplios rangos de edad no han encontrado un efecto de la edad en el recuerdo inmediato (Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003; Obler et al., 1991; Soederberg Miller y Lachman, 2000). Mientras que si atendemos al recuerdo a largo plazo o demorado, parece mostrar un mayor deterioro asociado a la edad que el inmediato (Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003). En cualquier caso, Davis et al. (2003) advierte de que la utilización de medidas de reconocimiento disminuyen o desaparecen las diferencias encontradas entre recuerdo inmediato y a largo plazo. Respecto a la memoria episódica no verbal, en un trabajo con edades comprendidas entre los 18 y 77 años, se encontró una relación negativa entre la edad y una tarea de memoria espacial inmediata (*Building Memory Test*; Ekstrom, French, Harman, y Dermen, 1976) y una tarea de memoria espacial con recuerdo libre a corto plazo y reconocimiento (*Line Patterns Recognition test*, Musen y Treisman, 1990).

En la actualidad, el estudio sobre memoria episódica parece ir más en la línea de profundizar en la afectación diferencial de los procesos de adquisición, consolidación y evocación espontánea de la información. En este sentido, parece que el deterioro asociado a la edad está más relacionado con la afectación de los procesos de adquisición y evocación espontánea del material que con la afectación del proceso de consolidación de la información (Luo y Craik, 2008; Palfai, Halperin y Hoyer, 2003; Weible et al., 2002). Sin embargo, otros autores han referido que el deterioro de la memoria con la edad sigue un patrón más general, de forma que las fases de adquisición, consolidación y evocación

espontánea de la información se ven afectadas por igual debido a un proceso de deterioro cerebral global (Rabbitt y Lowe, 2000).

Por último, la memoria procedimental hace referencia al almacenamiento y recuperación de información sobre las habilidades motoras, es decir, el aprendizaje relacionado a “saber cómo hacer” distintas tareas (Robertson, Pascual-Leone y Miall, 2004). Actualmente existen muy pocos trabajos sobre la relación entre edad y memoria procedimental (Nilsson, 2003), especialmente con muestras de mediana edad. En esta línea solo conocemos el trabajo de Ferreira (2012), en el que no se encontró efecto de la edad en el rendimiento en una tarea de aprendizaje procedimental (Torre de Hanoi; Simon, 1975). Los trabajos realizados con muestras con amplios rangos de edad utilizando esta tarea han encontrado un efecto de la edad en el rendimiento en la misma (Rönnlund, Lövdén y Nilsson, 2001, 2008; Vakil y Agmon-Ashkenazi, 1997; Vakil, Hoffman y Myzliek, 1998). Por un lado, Rönnlund et al. (2001, 2008) han descrito diferencias asociadas a la edad en el número de movimientos, en el tiempo de ejecución de la tarea y en el número de errores cometidos, aunque refieren que este deterioro presenta un inicio tardío, posterior a los 85 años. Por otro lado, Vakil y Agmon-Ashkenazi (1997) y Vakil et al. (1998) han descrito un peor rendimiento en un grupo de adultos jóvenes (18-27 años) frente a un grupo de adultos en fase de vejez (60-79 años). Sin embargo, algunos autores advierten de la posibilidad de que estos hallazgos no se deban realmente al deterioro de la memoria procedimental, sino que podrían estar influenciados negativamente por componentes cognitivos como las capacidades visoespaciales y/o las funciones ejecutivas (Nilsson, 2003; Rönnlund et al., 2001).

2.6. FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Las funciones lingüísticas están consideradas de manera general como las que presentan menos deterioro asociado a la edad (Wingfield, 2000). Incluso algunos autores sugieren que determinadas capacidades semánticas como el vocabulario pueden llegar a aumentar con la edad (Bennett, Madden, Vaidya, Howard y Howard, 2009; Kemper y Sumner, 2001; Verhaeghen, 2003).

Las tareas de generación de palabras, como son la denominación de estímulos pictóricos y la fluidez verbal ante consignas, han sido ampliamente estudiadas. Esto se debe al hecho de que las capacidades lingüísticas implicadas en estas tareas (procesos de acceso y recuperación léxica) son las que parecen mostrar una mayor afectación en relación con la edad.

Con respecto a la investigación sobre la denominación de estímulos pictóricos, parece que existen más trabajos que describen un deterioro de esta capacidad asociado a la edad (Barresi, Nicholas, Tabor Connor, Obler y Albert, 2000; Feyereisen, 1997; Tsang y Lee, 2003) frente a los que no han encontrado tal deterioro (Goulet, Ska y Kahn, 1994). Nuevamente, el único trabajo que conocemos centrado en una muestra de mediana edad es el de Ferreira (2012), en el que no se encontró efecto de la edad en tareas de denominación de estímulos pictóricos, tanto de verbos como de sustantivos. En este sentido, existe un número importante de trabajos que refieren la existencia de una disociación entre los sistemas neurales involucrados y en el procesamiento de sustantivos y verbos (Damasio y Tranel, 1993; Daniele, Giustolisi, Silveri, Colosimo y Gainotti, 1994; Perani et al., 1999; Zelkowitz, Herbster, Nebes, Mintun y Becker, 1998). Respecto a los trabajos sobre deterioro asociado a la edad en tareas de denominación de estímulos pictóricos, algunos

autores apoyan el deterioro en tareas que requieren la denominación de elementos (sustantivos) (Mackay, Connor, Albert y Obler, 2002; Tsang y Lee, 2003) y otros el deterioro en tareas que requieren la denominación de acciones (Morrison, Hirsh y Duggan, 2003; Ramsay, Nicholas, Au, Obler y Albert, 1999). Sin embargo, Mackay et al. (2002), utilizando materiales equiparables para estas categorías gramaticales y a partir de una muestra con edades comprendidas entre los 50 y los 88 años, confirman la existencia de un deterioro asociado a la edad en la capacidad de denominación, pero concluye que esta capacidad no se ve diferencialmente afectada por la categoría gramatical del estímulo presentado. Desde un punto de vista de la temporalidad del deterioro asociado a la edad de esta capacidad, los estudios realizados con amplios rangos de edad han referido estabilidad hasta los 70 años, momento a partir del cual se produce deterioro (Albert, Heller y Milberg, 1988; Nicholas, Obler, Albert y Goodglass, 1985; Tombaugh y Hubley, 1997). Asimismo, otros autores han descrito que el deterioro en esta capacidad fue evidente desde los 30 y los 50 años (Borod, Goodglass y Kaplan, 1980). Morrison et al. (2003) sugiere que las diferencias encontradas entre adultos jóvenes y mayores en tareas de denominación podrían ser explicadas por diferencias a nivel visoperceptivo. Por último, cabe destacar que frecuentemente se ha descrito una mejoría significativa en la ejecución de los adultos mayores tras la administración de ayudas de tipo fonético (Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002; Nicholas et al., 1985). Por lo tanto, estos resultados sugieren que el deterioro asociado a la edad en la denominación parece estar más relacionado con el acceso al léxico, es decir, a la forma fonológica de las palabras, que con una pérdida del conocimiento semántico, como suele ocurrir en el envejecimiento patológico (Beatty et al., 2002; Cuetos y Alija, 2003; Grossman et al., 2003).

2.7. RESUMEN

Los cambios cognitivos asociados a la edad están ampliamente constatados. Sin embargo, de lo expuesto hasta aquí, se desprende la enorme dificultad que conlleva establecer un perfil del deterioro cognitivo asociado a la edad. De manera general, parece que el deterioro en la velocidad de procesamiento es un hallazgo bastante generalizado. De hecho, algunos autores defienden la hipótesis de que es únicamente la afectación de este dominio cognitivo, la que explica el deterioro cognitivo global encontrado en el envejecimiento normal (Birren y Fisher, 1995; Madden, 2001; Salthouse, 1996). También existe un amplio consenso respecto al deterioro de las funciones ejecutivas, hasta el punto de que también se ha planteado la hipótesis de que es el deterioro en el funcionamiento ejecutivo el causante del declive cognitivo general asociado a la edad (Tisserand y Jolles, 2003; West, 1996, 2001). Además, existe cierta evidencia de que tanto el deterioro de la velocidad de procesamiento como de las funciones ejecutivas comienza desde la mediana edad. Otro dominio cognitivo que presenta cierto deterioro asociado a la edad, es la memoria, más concretamente, los procesos de adquisición y evocación espontánea, manteniéndose estable la capacidad de consolidación de la nueva información. Así, parece que el deterioro en memoria también es evidente, aunque de manera más sutil, en la mediana edad, incrementándose en la etapa de la vejez. Con respecto a las funciones atencionales, se ha constatado que los procesos más básicos, los de orientación y alerta, permanecen estables. Mientras que los procesos más complejos, los relacionados con el control ejecutivo, se deterioran con la edad. Por último, tanto las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, como las funciones lingüísticas parecen ser las más resistentes al efecto de la edad. En cuanto a las primeras, aunque los estudios existentes son muy escasos y los resultados poco concluyentes, parece que el deterioro suele ser de inicio bastante tardío y generalmente se explica mejor asociado a

déficits sensoriales o ejecutivos. En este sentido, otra hipótesis explicativa del deterioro cognitivo asociado a la edad defendida por algunos autores, está relacionada con déficits en el procesamiento visuomotor (Anstey, Luszcz y Sanchez, 2001; Anstey, Hofer y Luszcz, 2003; Baltes y Lindenberger, 1997). Respecto a las funciones lingüísticas, aunque parece que algunos de sus componentes tienden incluso a mejorar con la edad, como es el caso del vocabulario, otros componentes como la denominación de estímulos pictóricos y la fluidez verbal ante consignas fonéticas, presentan un deterioro a partir de los 60 o 70 años. Es importante destacar que este perfil de cambios cognitivos asociado a la edad, se deriva mayoritariamente de estudios realizados con amplios rangos de edad, lo que conlleva algunas limitaciones. En primer lugar, los resultados descritos son discrepantes y, por tanto, no concluyentes. Estas diferencias en los resultados obtenidos están relacionadas con varios factores: 1) la variabilidad cognitiva inherente al envejecimiento normal; 2) discrepancias metodológicas entre los distintos trabajos; y 3) diferentes planteamientos conceptuales. En segundo lugar, estos trabajos no aportan información respecto al momento en el que se produce el deterioro en los distintos dominios cognitivos. De este modo, no disponemos de información respecto al deterioro que se inicia concretamente durante la etapa de mediana edad. Además, tradicionalmente se consideraba que la mediana edad se correspondía con una etapa de cierta estabilidad. Sin embargo, en los últimos 20 años han comenzado a aparecer algunas evidencias de que ya existe deterioro en esta etapa de la vida. Con el fin de poder generar posibles intervenciones terapéuticas y preventivas del envejecimiento patológico, resulta necesario aumentar el conocimiento sobre el deterioro cognitivo asociado a la edad en la etapa de la mediana edad. Por lo tanto, para integrar resultados anteriores y aclarar algunas contradicciones, así como para profundizar en determinados componentes que han sido menos estudiados, surge la necesidad de incluir la temporalidad en el estudio de los cambios asociados a la edad.

3. DETERIORO NEUROANATÓMICO ASOCIADO A LA MEDIANA EDAD

El estudio de los cambios neuroanatómicos ha experimentado un desarrollo importante en las últimas décadas que continúa incrementándose en la actualidad. Este desarrollo está relacionado, en gran medida, con la aparición de técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o más comúnmente denominada, Resonancia Magnética (RM), que permiten obtener imágenes neuroanatómicas “in vivo” de manera inocua para el individuo, tanto desde una perspectiva estructural (localización de estructuras y cambios morfológicos de las mismas) como funcional (cambios metabólicos en el tejido cerebral). Además, también se han desarrollado y continúan desarrollándose hoy en día, técnicas cada vez más avanzadas y precisas para el estudio de esas imágenes obtenidas a partir de RM. A nivel estructural, estas técnicas permiten el procesamiento y análisis de las imágenes, aportando datos respecto a la sustancia gris (volumen, grosor cortical, forma de estructuras subcorticales, etc.), a la sustancia blanca (volumen, integridad, etc.) y al líquido cefalorraquídeo (volumen).

Estos avances han supuesto un enorme incremento en la cantidad de publicaciones referentes al estudio del deterioro neuroanatómico asociado a la edad. Ahora bien, la mayoría han sido abordados desde una perspectiva que incluye amplios rangos de edad o bien, centrada en la etapa de la vejez. Por lo tanto, al igual que ocurre con el funcionamiento cognitivo, muy pocos trabajos han focalizado en el deterioro que tiene lugar de forma específica en la etapa de mediana edad. En cualquier caso, a partir de las publicaciones existentes, podemos extraer que el deterioro neuroanatómico asociado a la edad implica un deterioro paulatino de la sustancia gris y de la integridad de sustancia blanca, así como un aumento del sistema ventricular.

A continuación describiremos las aportaciones más relevantes con respecto al deterioro asociado a la edad de la sustancia gris, la sustancia blanca y cambios en el sistema ventricular.

3.1. VOLUMEN Y GROSOR CORTICAL DE LA SUSTANCIA GRIS CEREBRAL

En este apartado expondremos los hallazgos derivados de estudios que han utilizado este tipo de medidas para investigar el deterioro asociado a la edad en el tejido de sustancia gris cerebral. En este sentido, los datos disponibles, tanto de volumen como de grosor, apoyan la existencia de un deterioro constante y gradual asociado a la edad, aunque de escasa magnitud (Abe et al., 2008; Allen, Bruss, Brown y Damasio, 2005; Fjell et al., 2009a, 2014; Hogstrom, Westlye, Walhovd y Fjell, 2013; Lemaître et al., 2005, 2012; Salat et al., 2004; Taki et al., 2013; Tremblay, Dick y Small, 2013; van Velsen et al., 2013). Asimismo, la cantidad y la trayectoria de la afectación con la edad varía entre diferentes regiones cerebrales e individuos sin que se conozcan completamente los factores determinantes (Raz, Ghisletta, Rodrigue, Kennedy y Lindenberger, 2010). Algunos autores defienden que la corteza que muestra un mayor deterioro asociado a la edad es la corteza frontal seguida de la parietal (Allen et al., 2005; Resnick, Pham, Kraut, Zonderman y Davatzikos, 2003; Sowell et al., 2003; Ziegler et al., 2012) mientras que otros refieren que la corteza parietal presenta mayor afectación que la frontal (Kim et al., 2012; Long et al., 2012). Con respecto a la existencia de un deterioro diferencial de los hemisferios cerebrales, los datos disponibles actualmente no son concluyentes. Por un lado, Resnick et al. (2003) a partir de una muestra con un rango de edad entre 59 y 85 años, describieron que el hemisferio derecho parece ser más sensible al efecto de la edad, dado que muestra una mayor reducción de volumen en determinadas regiones. Por otro, Tremblay et al.

(2013), refirieron prácticamente la misma tasa de disminución de volumen en los dos hemisferios a partir de una muestra con edades comprendidas entre los 18 y 70 años. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con los distintos rangos de edad de las muestras.

Con respecto al volumen de sustancia gris, la mayoría de trabajos publicados refieren que es el lóbulo frontal el que muestra una mayor y más temprana afectación (Grieve y Clark, 2005; Gunning-Dixon, Brickman, Cheng y Alexopoulos, 2009; Kalpouzos et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Sowell et al., 2003; Tisserand y Jolles, 2003; Tremblay et al., 2013; Wellington, Bilder, Napolitano y Szeszko, 2013; Zimmerman et al., 2006). Con respecto a los análisis regionales del lóbulo frontal, cabe destacar que los resultados referidos son muy variados, con una mayor confluencia en regiones que implican la corteza dorsolateral. En este sentido, Brickman et al. (2005) encontraron que la región cerebral que mostraba un mayor coeficiente de correlación con la edad era la corteza dorsolateral. Asimismo, también se ha referido un efecto de la edad en el giro frontal superior (Gautam et al., 2011; Lemaître et al., 2012; Tremblay et al., 2013; Wellington et al., 2013; Ziegler et al., 2010), en el giro frontal medial (Gautam et al., 2011; Hutton, Draganski, Ashburner y Weiskopf, 2009; Lemaître et al., 2012), en el polo frontal (Lemaître et al., 2012; Tisserand et al., 2004), en el giro precentral (Grieve y Clark, 2005; Tremblay et al., 2013), en el giro orbital frontal (Tremblay et al., 2013) y en la corteza cingulada anterior (Good et al., 2001; Tisserand y Jolles, 2003, 2004) Con respecto al cuerpo calloso, se ha encontrado que las regiones anteriores presentan un menor volumen con la edad que las posteriores (Salat, Ward, Kaye y Janowsky, 1997; Sullivan y Pfefferbaum, 2006). Aunque todos estos trabajos están realizados con muestras con amplios rangos de edad, algunos muestran un deterioro temprano aunque sutil, que se observa ya desde la mediana edad, en el volumen de la corteza orbitofrontal y dorsolateral (Raz, Gunning y Head, 1997; Sowell et al., 2003;

Zimmerman et al., 2006). Por otro lado, el estudio del grosor cortical también ha revelado atrofia cortical en regiones frontales. Así, Hogstrom et al. (2013) han encontrado una fuerte relación negativa y continua entre el grosor cortical del lóbulo frontal y la edad en una muestra con edades entre los 20 y los 85 años. Por otro lado, Burzynska et al. (2012) al comparar un grupo de adultos jóvenes (20-32 años) frente a un grupo de adultos en la fase de vejez (60-71 años) han descrito un mayor efecto de la edad en el grosor del lóbulo frontal bilateral, más concretamente, en los giros superior, medial, inferior, orbital y precentral ventral), así como en algunas regiones parietales y temporales.

El deterioro del volumen del lóbulo parietal con la edad también cuenta con una amplia evidencia (Abe et al., 2008; Allen et al., 2005; Grieve y Clark, 2005; Ziegler et al., 2012). En este sentido, Ziegler et al. (2012) han referido una fuerte relación entre la edad y la disminución de volumen de áreas primarias y secundarias de modalidad sensorial, en una muestra con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años. Sin embargo, el deterioro asociado a la edad de la sustancia gris del lóbulo parietal es más evidente en estudios que utilizan medidas de grosor cortical (Burzynska et al., 2012; Kim et al., 2012; Lemaître et al., 2012; Long et al., 2012; Ziegler et al., 2010). De este modo, algunos autores afirman que la corteza parietal es la región que muestra una mayor disminución de grosor cortical asociada a la edad (Kim et al., 2012; Long et al., 2012). Long et al. (2012) han descrito un deterioro heterogéneo del grosor cortical en una muestra entre 20 y 90 años, con un mayor deterioro en el lóbulo parietal desde la adultez temprana. Una posible explicación para la mayor sensibilidad de las medidas de grosor cortical para detectar el deterioro asociado a la edad puede estar relacionado con el hecho de que las técnicas de volumen y grosor estén apresando diferentes procesos neurodegenerativos (Hutton et al., 2009; Lemaître et al.,

2012; Ziegler et al., 2010). En este sentido, el volumen cortical resulta del producto entre grosor cortical y área de la superficie cortical.

Con respecto al deterioro del volumen de sustancia gris del lóbulo temporal, parece que éste es menos pronunciado (Resnick et al., 2003; Ziegler et al., 2012). Además, diferentes regiones temporales muestran resultados no concluyentes. Los estudios sobre volumen del hipocampo han aportado tanto datos a favor de una disminución del volumen con la edad (Goodro, Sameti, Patenaude, y Fein, 2012; Lemaître et al., 2005; Long et al., 2012; Raz et al. 2003a, 2005, 2013; Tisserand et al., 2004; Walhovd et al., 2005, 2011; Zimmerman et al., 2006) como de estabilidad (Good et al., 2001; Grieve y Clark, 2005). Esta variabilidad en los resultados puede explicarse por el hecho de que la relación existente entre la edad y el volumen es no lineal. Así, Long et al. (2012) describe un leve incremento del volumen hasta los 40 años, seguido de un declive relativamente pronunciado a partir de los 50 años, mientras que Walhovd et al. (2005) sitúa el comienzo del deterioro a partir de los 40 años. También Raz et al. (2005) y Curiati et al. (2009) advierten de esta relación no lineal y sitúan el inicio del declive en la década de los 70 y de los 80 años, respectivamente. Con respecto al volumen del giro fusiforme también encontramos algunos resultados discrepantes, Ziegler et al. (2012) han informado de un bajo índice de atrofia asociada a la edad en esta región. Raz, Gunning-Dixon, Head, Dupuis, y Acker (1998) han descrito una relación negativa con la edad. Otras estructuras temporales que han mostrado una reducción de volumen asociado a la edad son el polo temporal (Allen et al., 2005; Taki et al., 2013) y regiones laterales temporales (Allen et al., 2005; Hutton et al., 2009; Tisserand et al., 2004). Por otro lado, los estudios de grosor cortical han informado de cierta disminución del grosor en regiones temporales. En este sentido, van Velsen et al. (2013), al estudiar el grosor cortical de los distintos lóbulos

cerebrales en una muestra con media de edad de 68,4 (7,3) años, han referido una mayor disminución de grosor asociado a la edad en los lóbulos temporales y occipitales, al contrario que la mayoría de trabajos descritos. También se ha descrito una disminución del grosor cortical con la edad en el giro temporal inferior (Hogstrom et al., 2013), en el giro temporal superior y en el temporal medial (Burzynska et al., 2012) y en la corteza entorrinal (Fjell et al., 2014).

Las regiones occipitales parecen permanecer relativamente estables en relación con la edad (Good et al., 2001; Gunning-Dixon et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Long et al., 2012; Raz, 2005; Raz y Rodrigue, 2006; Ziegler et al., 2012). Incluso se ha descrito que es el lóbulo cerebral que presenta menor relación con la edad (Allen et al., 2005). Sin embargo, algunos trabajos han encontrado asociación entre el volumen de algunas regiones occipitales y la edad: polo occipital (Tremblay et al., 2013), cisura calcarina y cuña (Good et al., 2001; Lemaître et al., 2005). Asimismo, otros autores han encontrado también una disminución del grosor cortical con la edad en la cisura calcarina y la cuña (Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Además, como mencionamos en el párrafo anterior, van Velsen et al. (2013) han referido, a partir de una muestra con media de edad de 68,4 (7,3) años, que los lóbulos cerebrales que presentan una mayor disminución de grosor cortical asociada a la edad son el temporal y el occipital.

Los estudios respecto al volumen de sustancia gris de las estructuras subcorticales y su relación con la edad son abundantes. Con respecto al núcleo caudado, parece ser una de las estructuras subcorticales que más tempranamente comienza a deteriorarse (Goodro, Sameti, Patenaude y Fein, 2012; Lang et al., 2001; Lieberman et al., 2001; Raz et al., 2005, 2013; Raz y Rodrigue, 2003a; Taki et al., 2013; Walhovd et al., 2005). Además, parece que

presenta una relación no lineal con la edad. Así, se ha descrito una trayectoria de declive del volumen hasta los 50 años, produciéndose entonces un cambio de tendencia y un incremento del mismo (Zimmerman et al., 2006). Este aparente incremento es interpretado como tendencia a una relativa estabilidad en el contexto de una ligera reducción del volumen cerebral total. El volumen del putamen ha mostrado un decremento asociado a la edad (Goodro et al., 2012; Long et al., 2012; Pagani, Agosta, Rocca, Caputo y Filippi, 2008; Zimmerman et al., 2006). No obstante, algunos autores han descrito también una relación no lineal entre el volumen del putamen y la edad, de manera que aumenta hasta los 30 años para decaer después hasta los 60, y cambiar de nuevo la tendencia hacia el incremento de volumen. Con respecto al globo pálido, se ha encontrado una relación negativa entre la edad y el volumen del mismo (Goodro et al., 2012; Long et al., 2012; Walhovd et al., 2011). En cualquier caso, parece que el putamen y el globo pálido son las estructuras subcorticales que muestran unas tasas más bajas de deterioro (Lang et al., 2001; Raz et al., 2003a). Con respecto al tálamo, existe también evidencia de pérdida de volumen asociada a la edad (Abe et al., 2008; Goodro et al., 2012; Long et al., 2012; Sullivan y Rosenbloom, 2004; Walhovd et al., 2005). Sin embargo, los datos referentes al tipo de relación son algo contradictorios. Por un lado, Zimmerman et al. (2006) han referido una relación no lineal, de manera que describen un declive del volumen hasta los 50 años, para a partir de ese momento cambiar de tendencia y mostrar un incremento. Por otro, el resto de autores han referido una relación lineal. Aunque el volumen del núcleo accumbens ha sido menos estudiado, algunos autores también han descrito una relación negativa del mismo con la edad (Goodro et al., 2012; Long et al., 2012; Walhovd et al., 2005, 2011). Más directamente relacionado con la mediana edad, Goodro et al. (2012) han descrito en una muestra con edades entre los 19-85 años y al analizar los grupos de mediana edad por

separado (35-60 años), un efecto de la edad en el volumen del núcleo caudado, putamen, globo pálido, tálamo y núcleo accumbens.

3.2. VOLUMEN DE LA SUSTANCIA BLANCA

El volumen de la sustancia blanca cerebral parece más resistente a la edad que el volumen de la sustancia gris (Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008; Madden et al., 2004; Smith, Chebrolu, Wekstein, Schmitt, y Markesbery, 2007; Sullivan y Rosenbloom, 2004; Tisserand et al., 2004; Wellington et al., 2013). Fjell et al. (2008) han referido la ausencia de un efecto significativo de la edad en la sustancia blanca global al estudiar una muestra de mediana edad (40-60 años). Sin embargo, han encontrado un efecto positivo de la edad a nivel regional. También Pagani et al. (2008) han encontrado un aumento de volumen de sustancia blanca a nivel regional. Estos autores refirieron un incremento de volumen en las fibras profundas de asociación temporal en el hemisferio derecho, lo que podría atribuirse a un proceso de maduración de estas fibras, que se estabiliza entre los 40 y 50 años para posteriormente comenzar un rápido deterioro. Por otro lado, Wellington et al. (2013) al estudiar una muestra con edades entre los 16 y los 40 años, han sugerido que la sustancia blanca es resistente al efecto de la edad. En cualquier caso, la mayoría de trabajos que han descrito deterioro de la sustancia blanca con la edad, lo han hecho en edades posteriores a los 40 años. De este modo, algunos autores han referido un incremento de volumen aproximadamente hasta los 35 años que se mantiene estable durante la mayor parte de la etapa de mediana edad, con un declive posterior que se inicia entre los 55-60 años (Allen et al., 2005; Bennett et al., 2009; Grieve y Clark, 2005; Madden, Bennett y Song, 2009; Madden, Spaniol, et al., 2009; Raz, 2005; Walhovd et al., 2005). Asimismo, al igual que ocurre con la sustancia gris, la pérdida de volumen de la sustancia blanca también afecta

diferencialmente a distintas regiones cerebrales. En este sentido, parece que las regiones más afectadas son las frontales (incluyendo tanto circuitos corticales como subcorticales) (Ardekani, Kumar, Bartzokis y Sinha, 2007; Bennett et al., 2009; Gunning-Dixon et al., 2009; Hedden et al., 2004; Hugenschmidt et al., 2008; Madden, Bennett, et al., 2009a, 2009b; Pagani et al., 2008; Raz, 2005; Raz y Rodrigue, 2006; Salat et al., 2005). Si bien, existe un trabajo que describe una mayor relación del lóbulo temporal con la edad respecto de los demás lóbulos cerebrales (Allen et al., 2005).

3.3. VOLUMEN DEL SISTEMA VENTRICULAR

El aumento del volumen del sistema ventricular asociado a la edad, está relacionado con la pérdida de volumen de sustancia gris y de sustancia blanca. No conocemos trabajos que estudien el volumen ventricular asociado a la edad concretamente en la etapa de mediana edad. Si bien, los trabajos con amplios rangos de edad han referido un aumento del volumen a medida que avanza la edad (Cavedo, Galluzzi, Pievani, Boccardi y Frisoni, 2012; Fjell et al., 2009a; Good et al., 2001; Smith, Chebrolu, Wekstein, Schmitt y Markesbery, 2007; Walhovd et al., 2011). Estos trabajos incluyen edades muy avanzadas de la etapa de vejez, hasta los 90 o 95 años, y no especifican a partir de qué edades se observa el aumento en el volumen ventricular. En cambio, otros autores aportan más información al respecto. Así, Goodro et al. (2012) al estudiar dos grupos de edad (35-60 vs 61-85 años), han descrito una correlación más fuerte entre el volumen de los ventrículos laterales y la edad en el grupo de mayores. Asimismo, Walhovd et al. (2005) han encontrado el mismo patrón de resultados respecto a los ventrículos laterales y al tercer ventrículo, mientras que el cuarto ventrículo no parece verse afectado por la edad. Estos autores han descrito una expansión curvilínea del volumen de los ventrículos, que muestra

estabilidad al inicio con una aceleración a partir de los 60 años. Otros autores también informan de una aceleración de la tasa de dilatación ventricular con la edad, de forma que a partir de los 70 años ésta puede ser prácticamente el doble que la de los adultos jóvenes (Resnick et al., 2003; Scahill et al., 2003). No obstante, también existen resultados contrarios, dado que algunos autores han informado de una disminución de la tasa de dilatación ventricular en individuos mayores sanos (Carlson et al., 2008). En cualquier caso, parece que existe una gran evidencia respecto a que la dilatación ventricular aumenta de manera sutil durante la adultez temprana y muestra una aceleración a partir de la mediana edad (Abe et al., 2008; Allen et al., 2005; Good et al., 2001; Grieve y Clark, 2005; Hutton et al., 2009; Raz y Rodrigue, 2006; Resnick et al., 2003; Salat et al., 2004; Scahill et al., 2003; Walhovd et al., 2005).

3.4. RESUMEN

El estudio de los efectos de la edad a nivel neuroanatómico se encuentra actualmente en pleno desarrollo. Hasta el momento, la mayoría de trabajos existentes se han realizado con muestras que comprenden amplios rangos de edad, sin que haya prácticamente evidencia de lo que ocurre de manera específica durante el periodo de mediana edad. A partir de una extensa revisión de estos trabajos, se desprende que el deterioro neuroanatómico asociado a la edad implica la pérdida de volumen de sustancia gris y de sustancia blanca, así como una dilatación ventricular. Asimismo, implica también una disminución del grosor cortical. Tanto el deterioro de la sustancia gris como de la sustancia blanca presenta un patrón regional no uniforme, de manera que unas regiones son más sensibles al efecto de la edad que otras. De forma general, la mayoría de los trabajos comentados apoyan la hipótesis de que el deterioro asociado a la edad sigue un patrón

antero-posterior (Bennett et al., 2009; Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon, Shim, Lee, Shon y Yang, 2008). En esta línea, son la corteza prefrontal y sus circuitos corticales y subcorticales los que experimentan un mayor declive con la edad (Ardekani et al., 2007; Bennett et al., 2009; Madden, Bennett y Song, 2009; Salat et al., 2004). De este modo, parece que el deterioro sigue un patrón inverso al de maduración durante el neurodesarrollo (Braak et al., 1999; Raz et al., 1997). Esto es, la hipótesis que defiende que las últimas regiones cerebrales en completar el proceso de mielinización (corteza de asociación) mostraron un deterioro más temprano que las primeras regiones en completar el proceso (corteza sensorial primaria) (Davis et al., 2009; Lemaître et al., 2005, 2012; Pfefferbaum et al., 2000; Raz, Williamson, Gunning-Dixon y Head, 2000). Por otro lado, para explicar este patrón de deterioro, se ha propuesto también la hipótesis sobre la disfunción de los principales sistemas de neurotransmisores. Según esta hipótesis, el deterioro asociado a la edad de los sistemas dopaminérgico (Volkow et al., 2000) y colinérgico (Podruchny et al., 2003) que proyectan al lóbulo frontal y las estructuras límbicas, respectivamente, podrían estar relacionados con esta atrofia antero-posterior. No obstante, cada vez son más los autores que informan de un deterioro en regiones sensoriales posteriores (Burzynska et al., 2012; Good et al., 2001; Kim et al., 2012; Lemaître et al., 2012; Long et al., 2012; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). En esta línea, Salat et al. (2004) ha sugerido que la disminución del grosor cortical asociado a la edad presenta un patrón de progresión a través de varias regiones cerebrales, que incluye tanto áreas de asociación como áreas sensoriales y motoras primarias.

Como ya hemos comentado, no se ha focalizado lo suficiente en el estudio de los cambios que tienen lugar concretamente durante la etapa de mediana edad. Profundizar en esta dirección permitiría definir mejor el perfil neuroanatómico de afectación asociado a

esta etapa previa a la vejez y, por tanto, establecer una línea base de normalidad basada en el deterioro asociado a la edad. De este modo, se podría también establecer marcadores de manifestaciones patológicas a nivel temprano. Por otro lado, aunque muchos trabajos han abordado el estudio del deterioro neuroanatómico asociado a la edad, no existe consenso respecto a en qué momento se manifiestan los cambios. En esta línea, es necesario definir la temporalidad de los cambios neuroanatómicos propios del proceso de envejecimiento normal, es decir, en qué momento se manifiesta un deterioro significativo en las distintas regiones cerebrales.

4. COGNICIÓN Y NEUROANATOMÍA

4.1. DETERIORO COGNITIVO Y NEUROANATÓMICO ASOCIADO A LA MEDIANA EDAD

En la actualidad el estudio de la relación existente entre el deterioro cognitivo asociado a la edad y su correlato neuroanatómico o el deterioro neuroanatómico también relacionado con la edad, está experimentando un crecimiento importante. Sin embargo, aún no disponemos de un cuerpo de datos consistentes, especialmente, si tenemos en cuenta la gran variabilidad de procesos cognitivos y regiones neuroanatómicas estudiadas (Kennedy y Raz, 2009).

La relación entre medidas de volumen de sustancia gris y rendimiento cognitivo asociado a la edad está bastante documentada. En esta línea, uno de los primeros trabajos que conocemos es el de Raz et al. (1998). Estos autores examinaron el sustrato neuroanatómico del funcionamiento cognitivo diferencialmente afectado por la edad. Para ello, midieron el volumen de regiones corticales y el rendimiento en tareas de funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo, memoria explícita y *priming* en una muestra con edades comprendidas entre los 18 y los 77 años. De este modo, encontraron que la reducción del volumen de la corteza prefrontal (dorsolateral y orbitofrontal) mediatizaba el incremento relacionado con la edad en el componente de perseveración de la tarea WCST (*Wisconsin Card Sorting test*, Heaton, 1981). También encontraron que el volumen de las áreas de procesamiento visual predijeron el rendimiento en tareas no verbales de memoria de trabajo y que el volumen de estructuras límbicas no se relacionó con ninguna de estas funciones cognitivas. Asimismo, la memoria de trabajo verbal, la memoria explícita verbal y el *priming* fueron independientes del volumen cortical.

La relación entre volumen de sustancia gris y funcionamiento ejecutivo ha sido ampliamente estudiada, hasta el punto de que las capacidades ejecutivas representan el dominio cognitivo más estudiado. La mayoría de trabajos sobre los correlatos neuroanatómicos del funcionamiento ejecutivo aportan variedad de hallazgos. Algunos estudios han mostrado la asociación entre la disminución del volumen de la corteza prefrontal y un bajo rendimiento en tareas típicamente ejecutivas en el envejecimiento normal (Gunning-Dixon y Raz, 2003b; Raz et al., 1998). Otros relacionan las diferencias en el volumen de regiones concretas de la corteza prefrontal con el rendimiento en tareas de inteligencia fluida, que tienen un importante componente ejecutivo (Colom et al., 2013). Por otro lado, algunos estudios no encuentran asociación (Choi et al., 2004; Morgen et al., 2006; Van Petten, 2004) y otros describen, incluso, correlaciones negativas entre el volumen de la corteza prefrontal y el funcionamiento ejecutivo (Duarte, Hayasaka, Du y Schuff, 2006; Salat, Kaye, y Janowsky, 2002). En este contexto, Yuan y Raz (2014), han llevado a cabo un amplio meta-análisis sobre la relación entre la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas en adultos sanos a partir de estudios de neuroimagen estructural. Estos autores concluyen que un mayor volumen de la corteza prefrontal, especialmente, de la parte lateral, está asociado con un mejor rendimiento en el funcionamiento ejecutivo. Asimismo, Zimmerman et al. (2006) a partir de una muestra con amplio rango de edad (21-76 años), refirieron una relación entre el rendimiento ejecutivo y el volumen de la sustancia gris frontal lateral, únicamente en los mayores de 40 años. Por otro lado, Gautam et al. (2011) no encontraron relación entre el rendimiento en una tarea ejecutiva, el *Trail Making Test* (TMT) y el volumen de sustancia gris del lóbulo frontal lateral (regiones superior, media e inferior), aunque sí encontraron relación entre estas regiones y medidas de velocidad de procesamiento y memoria. Con respecto a la velocidad de procesamiento, encontraron una relación negativa entre el volumen de estas regiones y el rendimiento en el

SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*, Smith, 1982). Lo mismo ocurrió respecto a la memoria, describieron una relación negativa entre el rendimiento en el CVLT y medidas de volumen de las regiones superior, media e inferior de la corteza prefrontal. En ambos casos, estas relaciones se encontraron en el grupo de vejez (64-68 años), pero no en el de mediana edad (44-48 años).

En cuanto al volumen de las estructuras subcorticales, la que ha recibido más atención en relación con el funcionamiento cognitivo y la edad, más concretamente con la memoria, ha sido el hipocampo. Van Petten (2004) ha llevado a cabo un meta-análisis sobre la relación entre el volumen hipocampal y la memoria, describiendo una asociación débil entre ambos cuando las muestras incluían tanto participantes jóvenes como de edad avanzada. En esta línea, Raz et al. (1998) describieron una ausencia de relación entre el volumen del hipocampo y el rendimiento cognitivo hasta los 60 años, edad a partir de la que el volumen del hipocampo parece predecir el rendimiento en tareas de memoria explícita.

Con respecto al grosor cortical, se encuentra actualmente en aumento el número de trabajos que estudian la relación entre el grosor de diferentes regiones cerebrales y el rendimiento cognitivo (Burzynska et al., 2012; Fjell et al., 2006, 2014; Gautam et al., 2011; Hartberg et al., 2011; Kochunov et al., 2011; Ziegler et al., 2010). Fjell et al. (2006) estudiaron las áreas corticales y su relación con el rendimiento cognitivo en una muestra con edades entre 20 y 88 años. Encontraron un mayor grosor cortical en las personas con un rendimiento alto en inteligencia fluida frente a las personas con un rendimiento medio en las siguientes regiones: parte posterior del giro cingulado derecho y, en menor medida, algunas áreas frontales y prefrontales bilaterales. En cuanto a las funciones ejecutivas,

prácticamente no encontraron relación entre el rendimiento y las medidas de grosor, excepto una cierta tendencia a un mayor grosor cortical en una pequeña parte del giro frontal medio en los participantes con un rendimiento más alto en estas tareas. Por otro lado, y también en relación con el rendimiento en tareas ejecutivas, Burzynska et al. (2012) a partir de una muestra conformada por dos grupos de edad, uno de jóvenes (20-32 años) y otro de mayores (60-71 años), describieron que el mayor grosor cortical en las regiones implicadas en el rendimiento en la tarea del WCST, corteza prefrontal lateral y parietal, estaba relacionado con una mayor precisión en la ejecución. Además, esta asociación fue mayor en el grupo de mayores que en el de jóvenes. De este modo, concluyeron que la preservación estructural de regiones cerebrales relevantes está relacionada con un aumento en el nivel del rendimiento ejecutivo en la vejez. Gautam et al. (2011) no encontraron relación entre el grosor cortical de regiones frontales de sustancia gris (giros superior, medio e inferior) y el rendimiento ejecutivo. Sin embargo, encontraron una relación significativa entre un menor grosor cortical en estas regiones y un mejor rendimiento en memoria episódica y en la tarea de SDMT en el grupo de mayores (64-68 años). Asimismo, también encontraron que un mayor grosor cortical estaba asociado con un mejor rendimiento en memoria episódica y un mejor tiempo de reacción en el grupo de mediana edad (44-48 años). Estos autores concluyeron que, la diferente dirección de las correlaciones entre los grupos de vejez y mediana edad obtenidas en memoria, en funciones ejecutivas y en velocidad de procesamiento, sugiere que la relación entre funcionamiento cognitivo y sustrato neuroanatómico difiere en función de la edad. Ziegler et al. (2010) no encontraron relación entre el grosor cortical de estructuras temporomediales como la corteza entorrinal o parahipocampal y el rendimiento en memoria, en una muestra conformada por un grupo de jóvenes (18-28 años) y de mayores (61-86 años). Por otro lado, Fjell et al. (2014) se preguntaron si la aceleración de la atrofia

cortical durante el envejecimiento normal, especialmente en zonas vulnerables a la Enfermedad de Alzheimer (EA) temprana, significaba de manera inequívoca la presencia de una enfermedad neurodegenerativa o si podría ser parte del envejecimiento normal. Para ello, estudiaron el grosor cortical regional en muestras de participantes sanos y con distinta probabilidad de presentar EA y encontraron una disminución constante del grosor en la mayoría de las regiones cerebrales, pero observaron una disminución más acelerada en la corteza entorrinal a través de todos los grupos. Asimismo, encontraron que los adultos mayores con muy bajo riesgo de EA presentaron niveles de atrofia entorrinal en el estudio longitudinal similares a otros adultos mayores sanos, y esta atrofia predijo el rendimiento en tareas de memoria. Por lo tanto, concluyeron que mientras que la disminución constante del grosor cortical fue la norma en el envejecimiento normal, la aceleración en regiones propensas a la EA no significó únicamente la existencia de la enfermedad neurodegenerativa, sino que podría ser parte del envejecimiento saludable.

Por último, el estudio sobre la relación entre volumen de sustancia blanca y rendimiento cognitivo también se encuentra en auge en la actualidad (Brickman et al., 2006; Gunning-Dixon y Raz, 2000,2003b; Kemmotsu et al., 2012; Raz et al., 2013). Gunning-Dixon y Raz (2000) a partir de su revisión cuantitativa sobre los correlatos cognitivos de la sustancia blanca, describieron una asociación entre el volumen global de ésta y una tarea ejecutiva, el WCST. Asimismo, también encontraron una relación entre el rendimiento en memoria episódica y en velocidad de procesamiento asociado a la edad y el volumen de la sustancia blanca en regiones frontales. Por otro lado, Brickman et al. (2006) al estudiar una muestra con distintos grupos de edad (21-30, 31-54 y 55-79 años), encontraron que el volumen de sustancia blanca del lóbulo frontal mediatizaba las diferencias en el rendimiento ejecutivo y en memoria. De este modo, refirieron que el

grupo de mayores presentaba una mayor reducción en el volumen de sustancia blanca que el grupo de mediana edad y éste, a su vez, un menor volumen que el grupo de jóvenes. Ahora bien, la mayoría de estudios sobre la relación entre sustancia blanca y rendimiento cognitivo se han realizado, en su mayoría, sobre la integridad de la sustancia blanca más que sobre su volumen. Esto se ha llevado a cabo mediante el uso de imágenes de RM obtenidas a partir de Tensor de Difusión (DTI) (Gunning-Dixon y Raz, 2000; Kennedy y Raz, 2009; Madden et al., 2004; Schulte, Sullivan y Mu, 2005; Sullivan et al., 2001; Ziegler et al., 2010). En general, estos trabajos han encontrado deterioro en la integridad de sustancia blanca asociada la edad en áreas extensas, especialmente en regiones fronto-temporales (Abe et al., 2008; Hsu et al., 2008; Kennedy y Raz, 2009; Salat et al., 2005; Yoon et al., 2008). Asimismo, con respecto a la relación entre medidas de integridad de sustancia blanca y rendimiento cognitivo, se ha encontrado relación entre la velocidad de procesamiento y la integridad en regiones frontales e incluso parietales (Gold, Powell, Jiang, Xuan y Hardy, 2007; Kennedy y Raz, 2009). Por otro lado, también se ha encontrado relación entre la memoria episódica y la FA de regiones centrales y posteriores (Kennedy y Raz, 2009; Ziegler et al., 2010); entre el rendimiento en fluidez verbal y la FA en la región media (O'Sullivan et al., 2001); entre el rendimiento en tareas ejecutivas y la FA del lóbulo frontal, parietal y tálamo (Grieve, Williams, Paul, Clark y Gordon, 2007) y entre la ejecución en tareas premotoras y la FA de regiones frontales y temporales (Grieve et al., 2007) y regiones posteriores (Sullivan et al., 2001).

4.2. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS SOBRE LAS DIFERENCIAS COGNITIVAS RELACIONADAS CON LA EDAD

En los apartados anteriores se ha puesto de manifiesto que el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad está bien documentado, sin embargo, los hallazgos sobre la relación entre ambos son más escasos y aportan resultados algo inconsistentes, por lo que se requiere una mayor investigación al respecto. Recientemente han surgido trabajos con metodologías más adecuadas para el estudio de la relación entre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad. Esta metodología implica el estudio de la mediación de las diferencias neuroanatómicas asociadas a la edad sobre las diferencias cognitivas también asociadas a la edad, mediante la aplicación del modelo mediacional de Baron y Kenny (Baron y Kenny, 1986). Según este modelo, se deben cumplir tres condiciones para demostrar que la sustancia gris es un mediador de la relación entre la edad y el rendimiento cognitivo: 1) debe existir una asociación significativa entre edad y rendimiento cognitivo; 2) también debe existir una relación significativa entre edad y regiones de sustancia gris; 3) para las variables significativas en los pasos 1 y 2, la sustancia gris debe tener una varianza significativa en el rendimiento cognitivo cuando la edad también está incluida en el modelo. Una relación de mediación tiene lugar cuando la cantidad de varianza relacionada con la edad está sustancialmente atenuada por la presencia de sustancia gris en el modelo (paso 3), relativa a cuando la edad es la única variable independiente (paso 1). La utilización de esta metodología permite obtener datos más precisos sobre el papel que tiene el deterioro neuroanatómico en relación con el rendimiento cognitivo asociado a la edad, dado que aportan una medida respecto al grado de atenuación de las diferencias neuroanatómicas sobre el efecto de la edad en el rendimiento cognitivo. Dos ejemplos de trabajos en los que se ha empleado este tipo de análisis son el de Brickman et al. (2006) con medidas de sustancia blanca y el de Ferreira et al (2014) con medidas de sustancia gris.

Brickman et al. (2006) estudiaron la mediatización del volumen de sustancia blanca de los distintos lóbulos cerebrales sobre el rendimiento en tareas cognitivas de velocidad de procesamiento, memoria y ejecutivas. De este modo, concluyeron que la sustancia blanca del lóbulo frontal mediatizaba la relación entre la edad y el rendimiento en tareas ejecutivas y de memoria. Por otro lado, Ferreira et al. (2014) estudiaron tanto el efecto de mediación de medidas de volumen como de medidas de grosor cortical de la sustancia gris global y regional. Los autores describieron los siguientes efectos de mediación: las diferencias relacionadas con la edad en una tarea visoconstructiva de diseño de bloques (Subtest de Cubos del WAIS-III), estaba mediatizada por una disminución del grosor cortical asociado a la edad en el giro frontal medio (región caudal) bilateral y en la corteza precentral derecha; las diferencias relacionadas con la edad en una tarea de tiempos de reacción estaban mediatizadas por el incremento relacionado con la edad en el volumen del giro cingulado anterior (región caudal) derecho; la varianza relacionada con la edad en el rendimiento en la lámina 2 del CTT (*Color Trails Test*, D'Elia y Saltz, 1989) estaba mediatizada por el volumen del tálamo derecho y, por último, la varianza relacionada con la edad en la tarea JLOT estaba mediatizada por el grosor de la corteza parietal superior izquierda.

5. FACTORES MODULADORES EN LA MEDIANA EDAD

La diversidad de resultados obtenida tradicionalmente en los estudios sobre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad puede estar relacionada con la existencia de ciertas variables que modulan el proceso de desarrollo y de envejecimiento (Bäckman et al., 2004; Christensen, 2001; Hedden y Gabrieli, 2004). En esta línea, consideramos que las variables sexo y nivel educativo y/o cultural pueden tener un papel importante, por lo que describiremos a continuación los hallazgos más relevantes al respecto.

5.1. SEXO

El efecto de la variable sexo sobre el rendimiento cognitivo está bien documentado. Sin embargo, los trabajos acerca del papel modulador del sexo sobre el rendimiento intelectual y cognitivo relacionado con la edad durante la adultez son escasos (Kaufman, Kaufman-Packer, McLean y Reynolds, 1991; Maitland, Intrieri, Schaie, y Willis, 2000). Además, a la hora de interpretar los resultados procedentes de estos estudios, tanto desde los estudios de amplio rango de edad como desde los de mediana edad, es importante destacar que cuando se encuentran diferencias entre ambos sexos, el tamaño del efecto suele ser, por lo general, pequeño. De este modo, aunque se objetiven diferencias significativas, parece que es mayor el grado de solapamiento entre los sexos que las diferencias.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, de las publicaciones existentes puede deducirse una diferenciación general por sexos en el rendimiento cognitivo. De esta manera, los hombres presentan un mejor rendimiento que las mujeres en razonamiento

matemático, en navegación a través de una ruta y destrezas motoras dirigidas a una meta (Weiss, Kemmler, Deisenhammer, Fleischhacker y Delazer, 2003). También suelen presentar un mejor rendimiento en algunas tareas con componente espacial, por ejemplo, tareas de rotación mental (Voyer, Voyer y Bryden, 1995) y tareas de percepción espacial (Linn y Petersen, 1985). Por otro lado, las mujeres, por lo general, rinden mejor en tareas lingüísticas (fluidez verbal, articulación, flexibilidad, destrezas gramaticales, utilización de frases más complejas y largas), presentan una mayor velocidad perceptiva y una mayor velocidad en la ejecución de algunas tareas de precisión manual. No obstante, existen ciertos aspectos del lenguaje, en los que no se observan diferencias significativas entre los sexos, como por ejemplo, en la comprensión, el vocabulario o el razonamiento verbal (Weiss et al., 2003). Por otro lado, parece que las mujeres presentan un mejor rendimiento en algunos aspectos de la memoria verbal, especialmente, en tareas de memoria episódica.

Con respecto a la etapa de mediana edad, algunos trabajos que han utilizado muestras con amplios rangos de edad aportan datos sobre las diferencias en el rendimiento cognitivo entre hombres y mujeres durante esta etapa. En esta línea, Maitland et al. (2000) describen las diferencias encontradas en un grupo con edades comprendidas entre los 50 y los 63 años, a partir de un estudio longitudinal de 7 años en el que se estudiaba el rendimiento cognitivo en una muestra general de 22 a 87 años. Estos autores describieron un enlentecimiento en la velocidad perceptiva y un rendimiento más bajo en habilidades numéricas por parte de los hombres, que a su vez mantenían un rendimiento estable en el resto de factores (razonamiento inductivo, orientación espacial, comprensión verbal y memoria verbal). Sin embargo, las mujeres presentaron un empeoramiento en el rendimiento en todos los factores, razonamiento inductivo, orientación espacial, habilidad numérica y velocidad perceptiva, excepto en memoria verbal. Asimismo, encontraron un

aumento del rendimiento de las mujeres en comprensión verbal. Estos autores también describieron las diferencias en el rendimiento entre los sexos, en un grupo etiquetado como de “adultos jóvenes”, que se correspondía con edades entre 22 y 49 años, y que en otros estudios fue asignado también al grupo de mediana edad. En este caso, la mejoría en el rendimiento de los hombres se encontró en tareas de orientación espacial y comprensión verbal, y en cuanto a las mujeres, la mejoría se objetivó en el rendimiento en razonamiento inductivo y comprensión verbal. Este grupo de edad no presentó deterioro en el rendimiento en ningún factor. Otros autores han descrito un peor rendimiento en un grupo en la etapa de vejez (65-69 años) frente a un grupo en la etapa de mediana edad (45-49 años) en una tarea de memoria verbal demorada “Digit Symbol” y en otra de fluidez verbal, siendo mayores las diferencias en mujeres que en hombres (Cerhan et al., 1998). Finalmente, el estudio de Ardila y Roselli (1989) sobre la relación entre sexo y nivel educativo, puso de manifiesto la existencia de una interacción significativa entre ambos factores en una muestra de adultos sanos. De este modo, las mujeres con nivel educativo bajo mostraron puntuaciones significativamente inferiores a las de los hombres con un nivel educativo similar. No obstante, no se encontró el mismo patrón al comparar mujeres y hombres de nivel educativo alto, ya que en este caso, desaparecían dichas diferencias. De este trabajo se deduce la importancia de tener en cuenta el papel modulador del sexo y del nivel educativo y, especialmente, el de la asociación entre estos dos factores y su efecto sobre el rendimiento cognitivo.

El efecto modulador de la variable sexo en neuroanatomía también está bien documentado. Cuando las medidas de volumen no se corrigen, es decir, cuando no se controla el tamaño de la cabeza, éstas tienden a ser mayores en hombres que en mujeres. Esto se explica porque el tamaño de la cabeza es proporcionalmente mayor en los hombres,

lo que conlleva mayores volúmenes de sustancia gris o de sustancia blanca que las mujeres (Chen, Sachdev, Wen y Anstey, 2007; Lemaître et al., 2005). Algunos autores han referido que los hombres tienden a presentar un mayor volumen cerebral incluso después de controlar el tamaño de la cabeza (Nopoulos, Flaum, O'Leary y Andreasen, 2000; Raz et al., 2004). Además, muchos estudios han encontrado que, en comparación con las mujeres, los hombres presentan una mayor atrofia en la sustancia gris global (Carne, Vogrin, Litewka y Cook, 2006; Good et al., 2001; Sullivan y Rosenbloom, 2004), así como en la corteza prefrontal y en regiones temporales mediales (Cowell et al., 2007; Curiati et al., 2009). De este modo, a pesar de la discrepancia de resultados, la mayoría de los hallazgos sugieren que se produce un mayor deterioro en el volumen de sustancia gris en los hombres. Por otro lado, también se han descrito mayores volúmenes regionales en los lóbulos temporal y frontal del hemisferio derecho que del izquierdo en hombres, mientras que las mujeres presentan un mayor volumen del lóbulo parietal en el hemisferio izquierdo (Carne et al., 2006). Asimismo, el hallazgo de un mayor volumen de la corteza parietal en las mujeres también ha sido descrito por algunos autores (Carne et al., 2006; Luders et al., 2006; Sowell et al., 2007) pero no se ha visto apoyado por otros (Lemaître et al., 2005). En un estudio reciente sobre las diferencias sexuales en la estructura del lóbulo parietal, Salinas et al. (2012) concluyeron la existencia de diferencias entre los sexos no solo en el contexto de un estudio transversal sino también en términos de diferentes trayectorias de desarrollo. De manera que los hombres, frente a las mujeres, mostraron claras diferencias en la temporalidad de los cambios durante el desarrollo en el volumen cortical, mostrando dos años de retraso en la detección de picos en el volumen en algunas regiones. Estas diferencias hemisféricas descritas sobre el decremento del volumen cortical pueden ser importantes en relación con el deterioro cognitivo posterior (Gautam et al., 2013). Respecto a la etapa de la mediana edad, un estudio realizado con una muestra con edades

comprendidas entre los 44 y los 48 años de edad, Chen et al. (2007) encontraron que los hombres presentaban mayor volumen de sustancia gris en el lóbulo temporal inferior de ambos hemisferios, mientras que las mujeres mostraron un mayor volumen de sustancia gris en la corteza cingulada y en el lóbulo parietal derecho. Por último, Gautam et al. (2013) estudiaron las diferencias relacionadas con el sexo en el grosor cortical en un grupo de mediana edad (44-48 años) y en un grupo de vejez (64-68 años). Estos autores encontraron que, en la etapa de mediana edad, los hombres mostraron una mayor disminución del grosor cortical en la corteza temporal superior, mientras que las mujeres presentaron una mayor reducción del grosor cortical en la corteza occipital, en el cíngulo posterior, en la corteza precentral y en la corteza postcentral. Además, las diferencias asociadas al sexo en el grupo de vejez fueron menos prominentes que en el de mediana edad, mostrando las mujeres una mayor disminución en el grosor cortical de la corteza temporal y del cíngulo posterior y los hombres una disminución, aunque menos marcada, en el giro frontal medial (porción rostral). La comparación entre los dos grupos reveló que los hombres del grupo de vejez mostraron una disminución significativa del grosor cortical en un mayor número de regiones en comparación con los de mediana edad, siendo este patrón menos pronunciado en el caso de las mujeres. Estos autores concluyen que las diferencias relacionadas con el sexo en el grosor cortical son específicas de la edad, ya que las mayores diferencias en el grosor cortical fueron encontradas en la etapa de mediana edad en comparación con la etapa de vejez.

5.2. NIVEL EDUCATIVO

La influencia del nivel educativo sobre el rendimiento cognitivo está ampliamente constatada, así como su papel modulador al estudiar el deterioro cognitivo asociado a la edad (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, y Gómez, 2000; Ardila y Rosselli, 1989; Capitani, Barbarotto, y Laiacona, 1996; Meijer et al., 2009). Para la operativización del nivel educativo se han utilizado, generalmente, los años de escolarización. Sin embargo, algunos autores señalan que el nivel educativo no está determinado únicamente por el número de años de estudio o el grado escolar alcanzado, sino que otras medidas alternativas podrían aportar una valoración más acertada del aprovechamiento y/o la calidad del aprendizaje, así como la motivación intelectual externa al ámbito escolar formal (Lezak et al., 2012; Rodríguez-Álvarez y Sánchez-Rodríguez, 2004). Siguiendo a Manly, Touradji, Tang y Stern (2003). Estas medidas presentan la ventaja de que pueden apresar también parte de la experiencia educativa procedente de otras experiencias que van más allá de los años de escolarización formal. En esta línea, en un trabajo previo de nuestro grupo de investigación (Correia, Nieto, Ferreira, Sabucedo y Barroso, 2015), se ha sugerido que el Subtest de Información del WAIS-III (Wechsler, 1997a) es una medida que apresa mejor la influencia de la educación sobre el rendimiento cognitivo, dado que no solo refleja la educación formal, sino también la motivación por los logros académicos o intereses. En dicho trabajo, se estudió el efecto de las variables nivel educativo (años de escolarización) e Información (puntuación directa en el Subtest de Información del WAIS-III) sobre el funcionamiento cognitivo en la etapa de la vejez (65-75, ± 2) y se comparó la influencia de cada una de ellas en el rendimiento cognitivo. Los resultados mostraron que el rendimiento en el Subtest de Información no solo tuvo un efecto significativo en las mismas funciones cognitivas que el nivel educativo (atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, recuerdo inmediato para material verbal, recuerdo demorado para material visual,

procesamiento visoespacial y visoconstructivo y denominación de sustantivos) sino que además, también resultó significativo en dominios adicionales como en el de las funciones premotoras. Ferreira et al. (2014) utilizó esta medida como variable moduladora al estudiar el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad en una muestra de mediana edad temprana (40-50, ± 2). Además, aunque no conocemos otros trabajos que utilicen esta puntuación para determinar el beneficio de la educación y su comparación con otros índices tradicionales de nivel educativo, existen trabajos que apoyan la superioridad del uso de medidas de “nivel cultural” frente a medidas convencionales de años de estudio (Barnes, Tager, Satariano y Yaffe, 2004; Bolla et al., 1998; Manly et al., 2003). Teniendo en cuenta estos hallazgos y siguiendo a Correia et al. (2015), consideramos que utilizar la puntuación directa en el Subtest de Información del WAIS-III, como variable moduladora del rendimiento cognitivo asociado a la edad, puede ser una mejor alternativa que el uso de los años de escolarización. Por lo tanto, en el presente trabajo utilizaremos dicha variable, a la que nos referiremos como “Información”.

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La investigación sobre las manifestaciones clínicas y biológicas de las demencias, más concretamente, las relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer, está experimentando un gran crecimiento en la actualidad. En esta línea, se está desarrollando una amplia investigación respecto a los parámetros biológicos implicados en la enfermedad, es decir, los biomarcadores de depósito de la proteína β -amiloide ($A\beta$) y de lesión o degeneración neuronal (atrofia de estructuras en imágenes de RM, entre otros). Por otro lado, con respecto al deterioro cognitivo asociado a la enfermedad, también se han producido avances recientes indicando que no siempre el déficit primario es la pérdida de memoria, sino que también pueden encontrarse manifestaciones de tipo no amnésicas. En cuanto al desarrollo de la enfermedad, algunos autores han referido que ciertos biomarcadores se transforman en “anormales” desde 10 ó 20 años antes del diagnóstico (Jack et al., 2010, 2013; Monsell et al., 2014). Sin embargo, no se conocen aún los cambios que pueden tener lugar a nivel cognitivo, aunque fuera de manera sutil, antes de que las personas desarrollen los primeros síntomas notables de la enfermedad (Monsell et al., 2014). Un mayor conocimiento de este deterioro previo al diagnóstico podría ser útil para conocer y detectar los posibles efectos cognitivos de los cambios biológicos asociados a la enfermedad. Asimismo, también sería útil de cara a minimizar los efectos del deterioro cognitivo, tanto asociado al proceso de envejecimiento normal como patológico. En esta línea, y como ya hemos comentado en la introducción de este trabajo, cobra especial relevancia el estudio del deterioro cognitivo asociado al envejecimiento normal desde la fase de la mediana edad. Además, dado que ciertos biomarcadores han mostrado “anormalidades” con bastante antelación respecto al diagnóstico de la enfermedad, también es relevante su

estudio desde la etapa de mediana edad, con inclusión de los obtenidos a partir del análisis de imágenes de RM.

La investigación sobre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad durante la etapa de mediana edad es bastante escasa en la actualidad. Muy pocos trabajos han focalizado de manera específica en esta etapa. En cambio, existe una gran cantidad de trabajos que utilizan muestras con amplios rangos de edad. De este modo, la mayoría de conclusiones sobre los cambios que ocurren en la mediana edad se extraen a partir de este tipo de trabajos. Con el propósito de obtener datos centrados específicamente en muestras de mediana edad, en un trabajo previo de nuestro grupo de investigación (Ferreira, 2012), se estudiaron los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la mediana edad temprana (40-50 años). Se observaron diferencias en velocidad de procesamiento cognitivo, atención dividida y flexibilidad cognitiva, orientación visoespacial, funciones visoconstructivas complejas, componente de manipulación de la memoria de trabajo espacial y acceso al léxico por asociación semántica. Asimismo, a nivel neuroanatómico, también se encontraron ciertos cambios regionales en la sustancia gris que implicaron tanto un declive en el volumen como en el grosor cortical de regiones frontales bilaterales, así como un declive de volumen en regiones parietales izquierdas. También se encontró una disminución de volumen en la amígdala izquierda. Por lo tanto, para completar el estudio de la fase de mediana edad, en el presente trabajo nos propusimos estudiar el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la etapa tardía de la mediana edad, es decir, entre los 50 y los 60 años. En segundo lugar, no propusimos profundizar en distintos aspectos relacionados con las diferencias asociadas a la edad en medidas cognitivas y neuroanatómicas. Concretamente, pretendimos dar respuesta a la pregunta de si la detección de diferencias asociadas a la edad guardan relación con el tamaño del intervalo

de comparación establecido entre los grupos de edad, o bien si estas diferencias se producen en torno a un punto crítico. Para ello, estudiamos el efecto de la edad sobre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico mediante el establecimiento de intervalos de comparación de diferentes tamaños (10 y 15 años). Además, dado que en los estudios previos no se ha establecido la temporalidad de los cambios cognitivos y/o neuroanatómicos asociados a la edad, es decir, el momento en el que debuta el deterioro en los distintos dominios cognitivos y/o regiones cerebrales, también estudiamos la temporalidad de dichos cambios durante la etapa completa de mediana edad (40-60 años) y el inicio de la etapa de vejez (65 años).

Respecto al estudio sobre funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal, en los últimos años se ha aportado una gran cantidad de datos aunque heterogéneos e incluso, en algunos casos, contradictorios. Los primeros trabajos sobre las funciones cognitivas se centraban en éstas como sistemas globales, sin contemplar sus diferentes componentes. A medida que se ha comenzado a abordar su estudio partiendo de la concepción de que las funciones cognitivas superiores son sistemas complejos que aglutinan diferentes componentes, los resultados han ido mostrando una afectación diferencial de estos componentes, subcomponentes y procesos cognitivos. En esta línea, en nuestro trabajo pretendemos estudiar el funcionamiento cognitivo de forma amplia, desde una perspectiva integradora y profunda, pero también específica. Para ello utilizaremos un comprehensivo protocolo de evaluación neuropsicológica que no sólo nos permitirá examinar un amplio conjunto de funciones cognitivas superiores, sino que, además, facilitará un estudio en profundidad, detallado y comparado de los distintos componentes de estas funciones. No se trata de una simple mejoría cuantitativa, es decir, de un simple aumento del número de medidas cognitivas, sino que se trata de una mejoría

sustancial o cualitativa que nos permitirá estudiar las relaciones entre estos componentes de las distintas funciones, definir el estado de los distintos dominios y ofrecer, así, un enfoque integrador del estado cognitivo en relación con la edad.

En cuanto a los cambios neuroanatómicos asociados a la edad, como ya hemos comentado, muy pocos estudios se han centrado en la etapa de mediana edad. Por lo tanto, en el presente trabajo, nos proponemos profundizar en el estudio de los cambios que tienen lugar de manera específica durante la etapa tardía de la mediana edad. Para ello realizaremos un acercamiento amplio e integrador, incluyendo medidas de distintos tipos de tejido cerebral (sustancia gris y sustancia blanca), así como medidas del sistema ventricular. Asimismo, también incluiremos diferentes tipos de medidas (volumen y grosor cortical). El uso de estas medidas alternativas nos permitirá establecer relaciones entre ellas y disponer de datos adicionales para el estudio de la integridad cerebral. Por último, este estudio se llevará a cabo tanto a partir de medidas globales de sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, como de medidas a nivel regionales de estos componentes.

Los datos disponibles actualmente sobre el estudio de la relación entre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico asociados a la edad son escasos y, en algunos casos, contradictorios. Esto se debe a la existencia de una enorme variabilidad en los índices, regiones y dominios cognitivos estudiados. De este modo, resulta difícil distinguir un patrón claro de asociaciones. Por ello nos proponemos realizar un análisis pormenorizado de dicha relación incluyendo una amplia variedad de medidas cognitivas y neuroanatómicas. Utilizaremos análisis de correlación y de mediación. El segundo tipo de análisis lo realizaremos para estudiar en qué medida las diferencias asociadas a la edad en

el sustrato neuroanatómico mediatizan las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo.

La pregunta sobre si la detección de diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y en el sustrato neuroanatómico guarda relación con el tamaño del intervalo de comparación utilizado (10 años vs. 15 años) o con determinados puntos críticos, no hemos encontrado que haya sido formulada previamente. En este sentido, consideramos que la respuesta a la misma puede resultar relevante a la hora de interpretar los resultados en este tipo de trabajos sobre el efecto de la edad. De este modo, el diseño experimental de los trabajos podría variar en función del objetivo que nos propongamos, especialmente los realizados con muestras con amplios rangos de edad. Nos proponemos responder a esta cuestión utilizando una muestra de mediana edad y vejez (40-75 años) para las medidas cognitivas y una muestra de mediana edad e inicio de la vejez (40-65 años) para las medidas neuroanatómicas, teniendo en cuenta la disponibilidad de datos de neuroimagen.

Como ya hemos comentado en el marco teórico, a pesar de la existencia de un gran número de trabajos sobre cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad que nos permiten conocer relativamente bien el perfil de cambios, tanto en el funcionamiento cognitivo como a nivel neuroanatómico, no hay suficiente evidencia sobre la temporalidad de los mismos. Es decir, no está bien establecido el momento en el que debuta el deterioro, o en el que la magnitud de los cambios comienza a ser significativa. En esta línea, nos proponemos estudiar la temporalidad del deterioro cognitivo asociado a la edad en diferentes dominios cognitivos, así como a nivel neuroanatómico en los diferentes lóbulos cerebrales en una muestra que abarca la etapa completa de la mediana edad (40-60 años) y

el inicio de la vejez (65 años). Asimismo, como ya hemos comentado, también nos proponemos estudiar diferentes tipos de mediación: por un lado, la mediación de las diferencias asociadas a la edad en determinados dominios cognitivos sobre las diferencias asociadas a la edad en otros dominios cognitivos; por otro lado, la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global; y finalmente, las diferencias asociadas a la edad en sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo.

Por último, existen determinadas variables como el sexo e Información que parecen estar relacionadas con la discrepancia de resultados actuales dado su papel modulador sobre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico. Además, la mayoría de trabajos realizados no controlan siempre el efecto de estas variables, ni contemplan conjuntamente sus efectos y en una misma muestra. En esta línea, en el trabajo actual controlaremos su influencia cuando sea necesario para aislar el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico.

En definitiva, el propósito general de esta Tesis Doctoral consiste en abordar el estudio del envejecimiento normal desde un enfoque centrado principalmente en la etapa tardía de la mediana edad, aunque contemplando también la etapa completa de la mediana edad, así como el inicio de la etapa de la vejez. Este abordaje se realizará desde una perspectiva predominantemente neuropsicológica e integradora, con un minucioso control metodológico. De este modo, se llevará a cabo un primer estudio en el que se analizará el efecto de la edad en el rendimiento cognitivo y en el sustrato neuroanatómico entre los 50 y los 60 años. El estudio del rendimiento cognitivo se llevará a cabo mediante una

evaluación exhaustiva de un amplio protocolo de funciones cognitivas y sus componentes, así como mediante el estudio de las relaciones existentes entre éstas. El estudio del sustrato neuroanatómico se realizará a partir del análisis de diferentes tipos de medidas (volumen y grosor cortical) y componentes (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo) a nivel global y regional. Asimismo, también se estudiará la relación entre los cambios cognitivos y el sustrato neuroanatómico asociado a la edad y la mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias en el rendimiento cognitivo asociadas a la edad. En un segundo estudio, profundizaremos en distintos aspectos relacionados con las diferencias asociadas a la edad en medidas cognitivas y neuroanatómicas. Por un lado, se analizará el posible efecto del establecimiento de intervalos de comparación de distinto tamaño (10 años vs. 15 años) en la detección de diferencias en el rendimiento cognitivo en una muestra de 40 a 75 años de edad, y en la detección de diferencias neuroanatómicas en una muestra de 40 a 65 años. Por otro lado, se estudiará de manera cualitativa la temporalidad de los cambios en el rendimiento en diferentes dominios cognitivos, así como los cambios neuroanatómicos en una muestra de 40 a 65 años. También se estudiará el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en determinados dominios cognitivos sobre las diferencias asociadas a la edad en otros dominios, la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global y, las diferencias asociadas a la edad en sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo. Por último, para cada uno de los propósitos descritos se estudiará la posible influencia del sexo y de Información sobre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico, controlando estadísticamente su efecto cuando sea necesario para aislar el efecto de la edad.

2. ESTUDIO I:

“DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN RENDIMIENTO COGNITIVO Y MEDIDAS NEUROANATÓMICAS EN LA MEDIANA EDAD TARDÍA (50-60,±2 AÑOS)”

2.1. OBJETIVOS

Uno de los propósitos generales de la línea de trabajo de nuestro grupo de investigación es el estudio de la mediana edad. Con este propósito se realizó un primer trabajo en el que se abordó el estudio de la mediana edad temprana (40-50, ± 2 años) (Ferreira et al., 2014). Por lo tanto, un primer objetivo general de la presente investigación fue completar el estudio de la mediana edad, profundizando en los posibles cambios cognitivos y neuroanatómicos que se producen en la etapa tardía (50-60, ± 2 años) de la misma.

Como objetivos específicos nos propusimos:

1. Estudiar el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo en la etapa de mediana edad tardía (50-60, ± 2 años).
2. Estudiar el efecto de la edad sobre el sustrato neuroanatómico durante el periodo de mediana edad tardía.
3. Estudiar la relación entre los cambios cognitivos asociados a la edad y los cambios neuroanatómicos durante la etapa de mediana edad tardía.
4. Estudiar la mediación de los cambios neuroanatómicos sobre los cambios cognitivos relacionados con la edad durante el periodo de mediana edad tardía.

5. Estudiar en qué medida las variables sexo e Información influyen en los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad en la etapa de mediana edad tardía.

2.2. MÉTODO

2.2.1. APARTADO COGNITIVO

2.2.1.1. PARTICIPANTES

La muestra de partida del presente estudio constaba de 134 participantes con edades comprendidas entre 50 ± 2 y 60 ± 2 años, procedentes de distintos municipios de las Islas Canarias, mayoritariamente de Tenerife. Su participación era completamente voluntaria. El acceso a los participantes se estableció por diferentes rutas: directamente con personas conocidas de nuestro grupo de investigación y del alumnado de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna y mediante el personal de centros de educación primaria y secundaria de distintos municipios de Tenerife.

La selección de los participantes, se realizó en dos fases. En primer lugar, se efectuó una entrevista telefónica semiestructurada que contemplaba/valoraba los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión aplicados fueron: a) edad entre 48 y 62 años; b) aparente normalidad cognitiva e independencia funcional. Los criterios de exclusión descartaban aquellas personas con: a) enfermedades del sistema nervioso con posibles implicaciones neuropsicológicas; b) enfermedades o trastornos psiquiátricos; c) enfermedades sistémicas que pudieran afectar a las funciones cognitivas; y d) abuso de alcohol u otras sustancias. Aplicados los criterios de exclusión, fueron eliminados 6 participantes por presentar diferentes enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, proceso expansivo intracraneal, enfermedad sistémica y sintomatología y rendimiento cognitivo sugestivo de enfermedad neurológica).

La segunda fase de selección de la muestra se realizó una vez completada la evaluación neuropsicológica de los 128 participantes restantes. Nueve fueron eliminados por presentar depresión moderada o grave (objetivada mediante la escala BDI, puntuación igual o superior a 15). Dieciséis personas fueron eliminadas por presentar un rendimiento inferior a dos desviaciones típicas con respecto a la media de la propia muestra en más de 8 variables cognitivas. Por otro lado, 7 participantes presentaron un rendimiento inferior a dos desviaciones típicas en 5 ó 6 variables. Se consideró cuidadosamente el rendimiento de cada uno de estos participantes en cada una de las variables y se decidió anular aquellas pruebas en las que el rendimiento fuera inferior a 3 desviaciones típicas. En este caso, se anuló una prueba en cinco participantes, dos pruebas en uno y tres pruebas en otro. El resto de puntuaciones se incluyeron en el análisis puesto que ninguna sobrepasaba las 3 desviaciones típicas con respecto a la media de la propia muestra.

En resumen, la muestra definitiva quedó constituida por un total de 103 participantes (tabla 2), 53 mujeres y 50 hombres, clasificados en tres grupos de edad: 1) grupo de 50 ± 2 años, compuesto por 41 participantes con edades comprendidas entre 48 y 52 años; 2) grupo de 55 ± 2 años, con 33 participantes con edades comprendidas entre 53 y 57 años; y 3) grupo de 60 ± 2 años, compuesto por 29 participantes con edades comprendidas entre 58 y 62 años.

Los grupos de edad eran estadísticamente comparables en: sexo, estado cognitivo general (puntuación total en el MMSE de Folstein), Información (puntuación total en el Subtest de Información del WAIS-III), escala de demencia de Blessed (BDRS, Blessed, 1975), puntuación total del cuestionario de actividad funcional (FAQ, Pfeffer, 1982), e inventario de depresión de Beck (BDI).

El subtest de Información (WAIS-III) mostró una relación significativa con la variable sexo ($r=0,376$; $p\leq 0,0001$). Por lo tanto, se realizó un análisis de covarianza con el propósito de controlar el efecto del sexo. La covariable sexo resultó significativa sobre la puntuación total en Información ($F_{(1,102)}=16,303$; $p\leq 0,0001$). Una vez controlado este efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias en el subtest de Información entre los grupos de edad.

Tabla 2. Características demográficas de la muestra de mediana edad tardía, por grupos de edad.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F/χ2	P
EDAD	50 (1,323) ^a	55,21 (1,495) ^b	59,45 (1,05) ^c	545,254	<.0001
SEXO (M/H)	22/19	16/17	15/14	0,087	NS
INFORMACIÓN	18,37 (4,116)	19,36 (4,923)	19,90 (4,806)	1,029	NS
MMSE	29,05 (0,973)	29,27 (0,801)	28,62 (1,321)	3,134	NS
BDRS*	0,4875 (0,772)	0,6515 (0,98)	0,4828 (0,921)	0,392	NS
FAQ	0,39 (0,666)	0,30 (0,684)	0,38 (0,622)	0,178	NS
BDI*¹	6,09 (3,25)	5,37 (3,67)	4,92 (4,03)	0,776	NS

^a $p\leq 0,0001$ entre los grupos de edad 50±2 y 60±2; ^b $p\leq 0,0001$ entre los grupos de edad 50±2 y 55±2; ^c $p\leq 0,0001$ entre los grupos de edad 55±2 y 60±2. * 50±2 (n=40); *¹ 50±2 (n=34), 55±2 (n=27), 60±2 (n=29).

2.2.1.2. MATERIAL

Con el propósito de valorar exhaustivamente diferentes funciones y componentes cognitivos, se diseñó un amplio protocolo de evaluación que permitiera realizar estudios comparativos y de relación entre las funciones y componentes estudiados. Se describen a continuación las pruebas cognitivas incluidas en el protocolo de evaluación neuropsicológica. La clasificación en uno u otro dominio cognitivo se efectuó siguiendo a Lezak et al.(2012), así como según el objetivo principal por el que fue seleccionado cada

uno de los instrumentos. Cabe destacar que la mayoría de las pruebas permiten valorar distintas funciones cognitivas, por lo que podrían incluirse en más de un apartado (tabla 3).

Tabla 3. Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación, agrupadas por funciones.

ESTADO COGNITIVO GENERAL, ACTIVIDAD FUNCIONAL Y ESTADO DE ÁNIMO
<i>Mini-Mental State Examination – MMSE</i> <i>Blessed Dementia Scale- BDS</i> <i>Functional Activity Questionnaire –FAQ</i> <i>Beck Depression Inventory - BDI</i> Subtest de Información (<i>WAIS-III</i>)
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN
Tarea de Tiempos de reacción (<i>PC-Vienna System</i>) <i>Paced Auditory Serial Addition Test- PASAT</i> <i>Trail Making Test (A) -TMT-A</i> <i>Color Trails Test (CTT)</i>
FUNCIONES VISOESPACIALES, VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS
Test del Juicio de Orientación de Líneas- <i>JLOT</i> Test de Reconocimiento de Caras- <i>FRT</i> Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-III</i>) Tarea de Copia. Dibujos II (<i>WMS- III</i>)
MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS
Test de Dígitos (<i>WMS-III</i>) Test de Localización Espacial (<i>WMS-III</i>) Test de <i>Stroop</i> Test de Fluidez Verbal ante Consignas (fonéticas, semánticas y de acciones) Funciones premotoras (Luria)
APRENDIZAJE Y MEMORIA
Subtest de Textos I y II (<i>WMS-III</i>) Test de Aprendizaje Verbal España Complutense- <i>TAVEC</i> <i>8/30 Spatial Recall Test- 8/30 SRT</i> Subtest de Dibujos I y II (<i>WMS-III</i>) Torre de <i>Hanoi- TH</i>
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS
Test de Denominación Acciones y Sustantivos- <i>TDAS</i> Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica- <i>TGAAS</i>

2.2.1.2.1. ESTADO COGNITIVO GENERAL, ACTIVIDAD FUNCIONAL Y ESTADO DE ÁNIMO

Las pruebas descritas a continuación se utilizaron únicamente para la selección de los participantes, y no para el estudio de los cambios cognitivos en la mediana edad tardía (50 ± 2 - 60 ± 2). No obstante, se realizó una excepción con el MMSE, dado que contiene componentes cognitivos en los cuales esperábamos encontrar cambios en las comparaciones por grupos de edad, por lo que algunos de esos componentes se incluyeron también en el estudio de los cambios cognitivos.

Mini-Mental State Examination - MMSE

Se trata de un instrumento tipo *screening* empleado para la valoración del estado cognitivo general. Este instrumento evalúa el rendimiento en varios dominios cognitivos (orientación temporal y espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y praxias constructivas). Se utilizó una traducción al castellano de la versión propuesta originalmente por Folstein, Folstein y McHugh (1975) y se aplicó el procedimiento de administración y puntuación originales, siendo la puntuación máxima de 30 y una puntuación inferior a 24 sugestiva de deterioro cognitivo.

Blessed Dementia Scale - BDS

Esta escala publicada por Blessed, Tomlinson y Roth (1968), permite explorar los cambios experimentados por los sujetos en tres áreas diferentes: a) ejecución de actividades de la vida diaria; b) hábitos de autocuidado y autorregulación; y c) personalidad y conducta. La puntuación máxima es de 28, y se establecen tres grados de deterioro: una puntuación entre 0 y 4 sugiere normalidad; una puntuación entre 4 y 9

sugiere ligero deterioro; y una puntuación por encima de 9 es sugestiva de alteración de moderada a severa. Para este trabajo se utilizó la versión en castellano recogida en la Guía en Demencias del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias, de la Sociedad Española de Neurología (GENCD, 2002)

Functional Activity Questionnaire – FAQ

Se trata de una escala publicada originalmente por Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance y Filos (1982). Se emplea para la valoración breve de la independencia funcional del individuo atendiendo a una serie de actividades instrumentales de la vida diaria, con la ventaja de que dichas actividades no se encuentran excesivamente relacionadas con uno u otro sexo. La escala está constituida por 11 ítems a los que se otorga una puntuación de 0 a 3 según el grado de dependencia del individuo para realizar la tarea. Se considera que una puntuación igual o superior a 6 es indicativa de dependencia funcional.

Beck Depression Inventory – BDI

Esta escala fue originalmente propuesta para investigación por Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh (1961), sin embargo, posteriormente, se ha generalizado su uso en el ámbito clínico. Para este trabajo, se utilizó la versión en lengua española adaptada y validada por Vázquez y Sanz (1997). Está compuesta por 21 ítems, haciendo referencia cada uno de ellos a un aspecto particular de la experiencia y síntomas característicos de la depresión (humor, sentimiento de fracaso, indecisión, inhibición de la actividad y del apetito). Existen cuatro alternativas de respuesta para cada ítem (0, 1, 2 y 3) que son representativas del grado en el que la persona pudiera sentir o pensar sobre el

aspecto que se menciona. Se da la instrucción al individuo de que debe elegir la alternativa que mejor haya definido su estado de ánimo en la última semana. La puntuación total se calcula mediante el sumatorio de la puntuación de cada ítem, de tal manera que, a mayor puntuación, mayor es el grado de depresión. Una puntuación superior a 9 es indicativa de posible estado depresivo leve, y a partir de los 15 puntos se considera sugestiva de depresión moderada.

Subtest Información (WAIS-III)

Se trata de un subtest de tipo verbal incluido en la adaptación al castellano de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a). Está compuesto por 28 preguntas presentadas de forma oral que indagan en el conocimiento que posee el sujeto acerca de aspectos de carácter general (hechos comunes, objetos, lugares, personajes históricos). La puntuación máxima es de 28, puntuándose cada ítem con un valor de 0 ó 1 en función de si la respuesta ha sido errónea o correcta, respectivamente. Este subtest presenta una correlación alta con el factor “G” y con medidas de inteligencia cristalizada, mostrando una correlación de 0,78 con el C.I. total de la escala WAIS. Sin embargo, Lezak et al. (2012) señalan que este subtest puede mostrar puntuaciones sobreestimadas respecto al nivel de habilidad general en individuos con grandes logros académicos, así como puntuaciones infraestimadas en sujetos que no han tenido oportunidades académicas o interés. Es decir, este subtest está altamente influenciado por el nivel educativo, pero también por el interés y la motivación por los logros intelectuales. Por lo tanto, en este trabajo se ha incluido en el protocolo con el propósito de estimar el nivel de logros y aprovechamiento de los años de escolarización y/o de otras oportunidades educativas, en lugar del número de años de escolarización o el grado escolar alcanzado

(Correia et al., 2015). Además, es un instrumento cuyo rendimiento se ve poco afectado en pacientes que han sufrido daño cerebral.

2.2.1.2.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN

Tarea de Tiempos de reacción (*PC-Vienna System*)

La velocidad de procesamiento se ha medido mediante una tarea de tiempos de reacción con interferencia de la de Unidad de Reacción del *Pc-Vienna System* (Schuhfried, 1992). Consiste en una prueba computarizada que permite la presentación de estímulos visuales y auditivos, así como el registro de las respuestas del sujeto, separando el tiempo de reacción total en dos componentes. Por un lado, el tiempo de decisión, que representa una medida de velocidad de procesamiento cognitivo y que consiste en el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo hasta que el sujeto inicia la respuesta. Por otro lado, obtenemos el tiempo motor, una medida de la velocidad de procesamiento motor que supone el tiempo transcurrido desde que el sujeto inicia la respuesta hasta que finaliza la misma. Todos los tiempos son registrados automáticamente con una precisión de milisegundos.

Para su realización, el sujeto debe colocarse enfrente de la pantalla del ordenador y del panel de registro. Una vez en esa posición, debe mantener apoyado su dedo índice de la mano dominante sobre un botón del periférico. La tarea consiste en levantar el dedo con la mayor rapidez posible y presionar otro botón situado a unos centímetros del anterior, cada vez que vea simultáneamente en la pantalla un círculo amarillo y un círculo rojo. Tras presionar ese botón debe volver a la posición de reposo (apoyar el dedo sobre el botón

inicial). Se presentan un total de 48 estímulos distintos (círculo rojo, círculo amarillo, un tono, y/o combinaciones de éstos). Todos los estímulos (aislados o combinados) se presentan durante 1500 milisegundos. Los estímulos diana (círculo amarillo y círculo rojo) se presentan aleatoriamente, con un intervalo temporal entre uno y otro de 4 a 14 segundos. Durante este tiempo pueden aparecer otros estímulos distractores. El número total de respuestas requeridas en esta tarea es de 16.

Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT

Se utilizó una adaptación de la versión original propuesta por Gronwall (1977). En la versión original, se presentan aleatoriamente 60 dígitos, en formato auditivo y con un intervalo de tiempo constante, y se le da la instrucción al sujeto de que sume cada dígito que escucha con el dígito inmediatamente anterior. Se ha encontrado que el rendimiento en esta tarea, siendo dependiente de la velocidad de procesamiento, está influenciado por la edad (especialmente a partir de los 50 años) y por el nivel educativo (Lezak et al., 2012). Por lo tanto, teniendo en cuenta las características de la muestra (mayores de 50 años), y con el objetivo de eliminar el posible “efecto suelo”, en este estudio se optó por un tiempo de presentación lento (3 segundos) y se suprimió el componente de cálculo. De esta manera, el sujeto debe simplemente comparar los números presentados, y decidir si el último número es mayor o menor que el inmediatamente anterior. Se contabiliza el número total de respuestas emitidas correctamente. Con estas modificaciones, esta prueba permite obtener una medida de memoria de trabajo y mantenimiento atencional (Lezak et al., 2012).

Trail Making Test – TMT

Este test fue originalmente diseñado por los psicólogos de la Armada Estadounidense para la *Army Individual Test Battery* (1944). Es una prueba que valora velocidad de procesamiento, rastreo visual, coordinación visomotora, atención dividida y flexibilidad cognitiva (Lezak et al., 2012). Consta de dos partes, A y B. La parte A contiene 25 números representados dentro de unos círculos y distribuidos en la hoja de respuesta. La tarea consiste en unirlos con líneas de manera consecutiva. En la parte B se presentan números y letras distribuidas en la hoja de respuesta. En este caso, la tarea consiste en unir los ítems alternando ambas secuencias y de forma consecutiva (1A, 2B, 3C...). Los sujetos reciben la instrucción de que realicen la tarea lo más rápido posible y sin levantar el lápiz del papel. Si bien en un primer momento se introdujeron ambas medidas, la parte B fue eliminada tras las primeras evaluaciones por las limitaciones de los sujetos para completar la tarea. Se apreció una importante falta de automatización del abecedario. De este modo, se optó por administrar únicamente la parte A, como medida de atención, rastreo visual, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento cognitivo y motor (Lezak et al., 2012). Para la administración y valoración de la ejecución se siguieron las instrucciones de Reitan (1958), de manera que los errores son señalados al tiempo que se producen. Como medida del rendimiento se tomó el tiempo de ejecución de los sujetos (segundos).

Color Trails Test - CTT

El CTT fue diseñado por D'Elia y Saltz (1989) como parte de la batería neuropsicológica de la WHO para el estudio transcultural de la infección del VIH-1 (Maj et al., 1991). Fue desarrollado como una alternativa al TMT, con el propósito de minimizar la influencia del lenguaje y las diferencias transculturales. Los ítems del CTT (números y colores) tienen una menor dependencia cultural, en comparación con los ítems del TMT, que incluyen números y letras. La tarea es similar al TMT. Valora el rastreo visual, la coordinación visomotora, la atención dividida y la flexibilidad cognitiva (Williams et al., 1995). Consta de dos partes, A y B. La parte A contiene 25 números representados dentro de unos círculos pintados de color rojo y amarillo de forma alternante, distribuidos en la hoja de respuesta. La tarea consiste en unirlos con líneas de manera consecutiva. En la lámina B se presentan de nuevo números dentro de círculos, pero en este caso, cada número se presenta en dos círculos (uno rojo y otro amarillo), excepto el número 1. Es decir, hay un 2 rojo y un 2 amarillo, un 3 rojo y un 3 amarillo, así hasta el 25. El sujeto tiene que unir los ítems alternando ambas secuencias y de manera consecutiva (1 rojo, 2 amarillo, 3 rojo, 4 amarillo, ...). Los sujetos reciben la instrucción de que realicen la tarea lo más rápido posible y sin levantar el lápiz del papel. Se administra la parte A, como medida de atención, rastreo visual, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento cognitivo y motor, y la parte B incluye el componente ejecutivo de flexibilidad cognitiva y atención dividida. Como medida del rendimiento se tomó el tiempo de ejecución de los sujetos (segundos).

2.2.1.2.3. FUNCIONES VISOESPACIALES, VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test del Juicio de Orientación de Líneas – JLOT

Se utilizó la forma H del JLOT de Benton, Hamsher, Varney y Spreen (1983). Consta de 30 ítems, en cada uno de ellos se muestran dos líneas “estímulo” y once líneas más, dispuestas en semicírculo, que son las posibles respuestas. La tarea consiste en indicar qué líneas dispuestas en semicírculo se encuentran en la misma orientación que las dos líneas “estímulo”. Se contabiliza el número de respuestas correctas (acierto de las dos líneas del estímulo), otorgándose un punto por cada una de ellas (puntuación máxima: 30). Una ejecución deficitaria en esta prueba indica deterioro del procesamiento visoespacial y ha sido asociada a afectación parietal derecha (Strauss, Sherman y Spreen, 2006).

Test de Reconocimiento de Caras – FRT

Esta prueba fue publicada por Benton et al. (1983) para valorar la habilidad de reconocimiento facial de caras no familiares. Consta de 22 ítems, cada uno de los cuales incluye siete fotografías de rostros no familiares. Una de las fotos es el estímulo, mientras que las restantes son las posibles respuestas. La tarea está diseñada en orden de dificultad creciente. De este modo, en los 6 primeros ítems, el sujeto debe encontrar una única fotografía que sea idéntica al estímulo, de entre las seis alternativas posibles. En cambio, en los 16 ítems restantes, el sujeto debe encontrar entre las seis posibles, tres fotografías del mismo rostro “estímulo”. En esta parte de la prueba, las fotografías que se presentan han sido tomadas desde diferentes ángulos y/o iluminación. Esta prueba presenta distintas modalidades de administración: completa y reducida. En la versión completa el sujeto debe

responder a los 22 ítems que forman la prueba, siendo la puntuación máxima de 54 (un punto por cada emparejamiento correcto). Por otro lado, la versión reducida supone la administración de los 6 primeros ítems, en los que el sujeto debe encontrar la fotografía idéntica y 7 ítems de los 16 restantes, en los que debe realizar tres emparejamientos por estímulo, siendo la puntuación máxima en este caso de 27. Para este estudio, se utilizó la versión reducida. El FRT permite obtener una medida de procesamiento visoperceptivo, considerándose un instrumento sensible al daño cerebral en regiones posteriores derechas (Lezak et al., 2012).

Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)

Se trata de un subtest de tipo manipulativo incluido en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a). La tarea del sujeto consiste en la construcción de 14 diseños presentados en orden de dificultad creciente. Para la construcción de estos diseños, el sujeto dispone de 9 cubos iguales de color rojo y blanco (dos caras rojas, dos caras blancas y dos divididas en diagonal, una mitad roja y otra blanca). Los diseños se presentan en láminas individuales que se muestran en orden de dificultad creciente, desde los diseños más simples, con solo dos cubos, hasta los más complejos en los que son necesarios los nueve cubos. Los dos primeros ítems se forman utilizando dos cubos, los siguientes siete con cuatro cubos, y los últimos cinco con nueve cubos. En condiciones normales la prueba se inicia en el elemento 5, y si el sujeto no obtiene la máxima puntuación en los ítems 5 y 6, se aplican los elementos anteriores en orden inverso hasta que realice correctamente dos diseños consecutivos.

La ejecución de los sujetos se valoró mediante dos procedimientos distintos. Por un lado, se empleó el procedimiento estándar, siguiendo las instrucciones originales del manual (Wechsler, 1997a). Por otro lado, con el objetivo de reducir las limitaciones temporales que conlleva la administración original, se prolongó el tiempo límite de ejecución de cada estímulo hasta 120 segundos extras. De esta manera, valoramos la ejecución de los individuos en tres momentos distintos: el tiempo estándar de la prueba (60 s. para los diseños de 4 cubos y 120 s. para los diseños de 9 cubos), el tiempo extendido (transcurrido un minuto adicional) y el tiempo prolongado (transcurridos dos minutos adicionales). Además, en este procedimiento alternativo no se valoró la consecución o no del diseño completo, sino que se contabilizó el número de cubos colocados correctamente en cada uno de los tiempos indicados. Con el objetivo de agilizar la administración de la tarea, se decidió atender a las instrucciones originales para su finalización. En este sentido, la administración de la prueba fue suspendida siempre que un sujeto cometió tres errores consecutivos. Se entiende como error para este cómputo el no realizar un diseño en el tiempo estándar de la prueba. Además, a pesar de la introducción de un tiempo prolongado para reducir la limitación temporal de la tarea, se incluyeron dos diseños de control en los que se reducía el componente de complejidad visoconstructiva. Estos dos diseños estaban conformados por 4 cubos rojos y por 9 cubos rojos cada uno. De esta manera, se pretendía tener una medida de control de la destreza manipulativa en esta tarea.

El subtest de Cubos se considera una medida de organización visoespacial y visoconstructiva. Un rendimiento deficitario se ha asociado con lesiones en las áreas posteriores del hemisferio derecho, particularmente con la región parietal (Warrington, James y Maciejewski, 1986).

2.2.1.2.4. MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS

Test de Dígitos (WMS-III)

El test de Dígitos está incluido en la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III, Wechsler, 1997b). La tarea consta de dos partes: Dígitos Directo y Dígitos Inverso. Se presentan oralmente secuencias numéricas aleatorias de longitud creciente que el sujeto ha de repetir en el mismo orden (Dígitos Directo) o en orden inverso (Dígitos Inverso). La parte de Dígitos Directo se compone de un total de ocho ítems y la parte de Dígitos Inverso de un total de siete. Cada ítem está formado por dos secuencias numéricas de la misma longitud. La puntuación máxima en la parte de Dígitos Directo es de 16 y en Dígitos Inverso de 14. Se otorga un punto por cada secuencia repetida correctamente, obteniendo una puntuación total para cada una de las partes. La administración del test finaliza cuando el sujeto falla en las dos secuencias que forman un mismo ítem. Además, nosotros hemos calculado el span, esto es, la secuencia de mayor amplitud que el sujeto es capaz de repetir en cada parte, obteniendo así un span para Dígitos Directos y otro para Dígitos Inverso. Las secuencias en orden directo permiten obtener una medida de la amplitud de la memoria de trabajo, mientras que las de orden inverso lo hacen del componente de uso o manipulación de la información.

Test de Localización Espacial (WMS-III)

El test de Localización Espacial está incluido en la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III, Wechsler, 1997b) y supone una variante inspirada en la prueba de *Corsi Block-tapping Test* (Milner, 1971). La prueba de Localización Espacial es la versión visoespacial del Test de Dígitos y consta también de dos partes: orden directo y orden inverso. En esta prueba el

examinador señala, en un orden determinado, unos cubos distribuidos sobre un tablero y el sujeto debe repetir la secuencia en el mismo orden o en orden opuesto, según se le indique. Al igual que en el Test de Dígitos, la longitud de las secuencias aumenta progresivamente. Los criterios de administración y puntuación son los mismos que para el test de Dígitos, de manera que se contabiliza el número de secuencias repetidas correctamente, tanto en orden directo como inverso, y la administración finaliza cuando se falla en las dos secuencias de un mismo ítem. Además, hemos calculado el span directo e inverso al igual que en el Test de Dígitos. Las secuencias en orden directo e inverso permiten medir la amplitud y el uso de la memoria de trabajo visoespacial respectivamente.

Test de Stroop

Se ha utilizado la versión de Golden (1978) que consta de tres láminas diferentes, cada una con cien estímulos distribuidos en cinco columnas. En la primera lámina, el sujeto debe leer nombres de colores (rojo, verde, azul) impresos en tinta negra que se repiten de manera aleatoria. La segunda lámina consta de series de cuatro “x” (xxxx) impresas con los tres colores utilizados en la lámina 1. El sujeto debe nombrar el color de la tinta lo más rápido posible. La tercera lámina esta formada por nombre de colores que no coinciden con el color de la tinta en la que están impresos. Es la condición de interferencia y, en esta ocasión, el sujeto debe nombrar el color de la tinta en la que están impresas las palabras, en vez de su contenido.

La administración, puntuación y corrección se realizó siguiendo las indicaciones del autor, Golden (1978). El sujeto cuenta con 45 segundos por cada lámina y se le indica que ejecute la tarea lo más rápido posible. Se contabiliza el número de respuestas correctas

en cada lámina y los errores corregidos a la orden (ante la advertencia del examinador). Se calcula, además, el índice de interferencia propuesto por Golden (1978), que representa una medida inversa de interferencia, ya que a mayor puntuación en el índice, menor es la interferencia experimentada por el sujeto. Se obtiene a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Puntuación esperada (PE)} = \frac{\text{aciertos Lámina 1} \times \text{aciertos Lámina 2}}{\text{aciertos Lámina 1} + \text{aciertos Lámina 2}}$$

$$\text{Índice de Interferencia} = \text{aciertos Lámina 3} - \text{PE}$$

Sin embargo, dado que este índice carece de un apoyo empírico claro y no cuenta con una aceptación generalizada, a la hora de estudiar la sensibilidad ante la interferencia hemos utilizado también el rendimiento en la lámina 3 del STROOP, controlando estadísticamente el rendimiento en las láminas 2 y 3, si fuera necesario, para contrarrestar las diferencias en velocidad de procesamiento.

Las dos primeras láminas de la tarea de Stroop permiten obtener una medida de velocidad de procesamiento, mientras que la lámina 3 sirve como indicador de sensibilidad al efecto Stroop (Stroop, 1935). Este efecto ha sido interpretado como un déficit en la inhibición de respuestas, dificultades en la atención selectiva y alteración en la capacidad de concentración (Lezak et al., 2012).

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Se administraron distintas tareas de fluidez verbal ante consigna fonética, semántica y de acciones. La prueba de fluidez fonética administrada fue el *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT; Benton, Hamsher y Sivan, 1989) que consiste en la evocación, por parte del sujeto, del mayor número de palabras que comiencen por una determinada letra (F, A y S). No se consideran válidos los nombres propios, los números ni los derivados. En la tarea de fluidez semántica, el sujeto debe decir todos los animales que se le ocurran durante 1 minuto. Con respecto a la tarea de fluidez de acciones, se recurrió a la propuesta de Piatt, Fields, Paolo y Tröster (1999). En esta ocasión, el sujeto debe evocar el mayor número de palabras que indiquen cosas que la gente hace (verbos), también durante un minuto. Se consideran errores la producción de verbos incluidos en una oración (por ejemplo, “bailar un vals”, en lugar de “bailar”) y la repetición del mismo verbo con distintas terminaciones (por ejemplo, se consideraría correcto “bailar”, no pudiendo decir además, “baile” o “bailando”).

Se contabilizó para cada consigna el número de respuestas correctas, así como la cantidad de intrusiones (incumplimiento de las normas) y perseveraciones (palabras repetidas) emitidas.

La fluidez verbal ante consignas es una tarea de producción verbal que evalúa la capacidad de generar palabras atendiendo a unas reglas determinadas. En este sentido, además de una medida de producción de lenguaje, se considera una medida de flexibilidad cognitiva y de capacidad para acceder a la información almacenada (Stuss et al., 1998; Lezak et al., 2012).

Tareas premotoras

Las tres medidas empleadas en el presente trabajo para la valoración de las funciones premotoras provienen de las técnicas utilizadas por Alexander R. Luria para la evaluación de la regulación motora (Christensen, 1979). Entre ellas, se seleccionó la tarea de *coordinación recíproca* en la que el sujeto debe intercambiar simultáneamente la posición de ambas manos (comenzando con una de ellas abierta y la otra cerrada), y repetir este cambio ininterrumpidamente durante 30 segundos. Se registra el número de aciertos y errores cometidos durante ese tiempo. Se incluyó también la tarea de *alternancias motoras*, en la que el sujeto debe aprender y realizar una secuencia de tres movimientos (puño, canto, palma), primero con su mano dominante y después con la otra, de forma continuada durante 30 segundos. No se puede facilitar al sujeto la clave verbal en ningún caso, sino que el evaluador realiza el movimiento para que el sujeto lo copie. Se registra también el número de aciertos y errores cometidos durante los 30 segundos. Por último, se introdujo una tarea de *inhibición motora* para evaluar el autocontrol en las respuestas motoras. En esta tarea, el sujeto debe realizar siempre la respuesta inversa a la consigna dada por el evaluador (el sujeto debe golpear dos veces si el examinador golpea una sola vez y viceversa). La consigna del evaluador, además, se alterna durante 20 ensayos, registrándose el número de respuestas emitidas correctamente por el sujeto.

2.2.1.2.5. APRENDIZAJE Y MEMORIA

Subtest de Textos I y II (WMS-III)

Esta prueba forma parte de la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III, Wechsler, 1997b) y es utilizada para la valoración de la memoria contextualizada. Se divide en dos partes:

Textos I, que evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria verbal inmediata, y Textos II que valora distintos componentes de la memoria verbal a largo plazo (recuerdo espontáneo demorado y reconocimiento). Se presentan al sujeto dos historias breves (A y B). En un primer lugar, se lee al sujeto la historia A, y se solicita que intente reproducirla de la forma más exacta posible. A continuación, se repite este procedimiento con la historia B, pero con la diferencia de que se practican dos ensayos. Transcurridos 30 minutos se procede al recuerdo espontáneo de ambas historias. Además, se incluye una prueba de reconocimiento tras el recuerdo demorado.

La corrección de la prueba ofrece varias puntuaciones. Se puntúa el número de elementos que el sujeto evoca de manera espontánea en cada historia. De esta manera, con respecto al recuerdo inmediato, se obtiene una puntuación para la historia A (Rdo. Inmediato A), una puntuación para cada uno de los dos ensayos de la historia B (Rdo. Inmediato B1 y Rdo. Inmediato B2), y dos puntuaciones totales (Rdo. Inmediato A+B1 y Rdo. Inmediato A+B1+B2). Asimismo, atendiendo a las dos puntuaciones de la historia B, se calcula la pendiente de aprendizaje, que refleja la diferencia entre la puntuación total del ensayo 2 y el ensayo 1 ($\text{Aprendizaje B} = B2 - B1$). Con respecto al recuerdo demorado, se obtiene una puntuación para la historia A (Rdo. LP A), una puntuación para la historia B (Rdo. LP B), y una puntuación total (Rdo. LP A+B). Además, también se calcula el porcentaje de retención entre el recuerdo inmediato y el demorado [$\text{Rdo. LP Porcentaje de retención} = (\text{Rdo. LP A+B} - \text{Rdo. Inmediato A+B2})/100$]. Por último, la tarea de reconocimiento incluye quince preguntas de respuesta dicotómica “si-no” para ambas historias. Cada respuesta acertada se puntúa con un punto. Se calcula una puntuación para cada historia (Reconocimiento A, Reconocimiento B) y una puntuación total sumando ambas puntuaciones (Reconocimiento A+B).

Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC)

El TAVEC es la adaptación al castellano del *California Verbal Learning Test* (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987), realizada por Benedet y Alexandre (1998). Emplea tres listas de palabras que se presentan como “la lista de la compra”: una lista de aprendizaje (lista A), una de interferencia (lista B), y una de reconocimiento. Las listas A y B están formadas por 16 palabras cada una, pertenecientes a cuatro categorías semánticas, dos de ellas compartidas por ambas listas (categorías compartidas) y otras dos exclusivas de cada una de ellas (categorías no-compartidas). La lista de reconocimiento está compuesta por 44 palabras: las 16 palabras de la lista A y 28 palabras distractoras, de las cuales 8 pertenecen a la lista B, y las restantes pueden estar relacionadas categóricamente, fonéticamente, o no tener ninguna relación aparente con la lista A.

En cuanto a la administración de la prueba, se lee la lista A al sujeto y se le solicita su evocación inmediata. Una vez realizado este ensayo se hace lo mismo durante cuatro ensayos consecutivos más, conformando con este proceso la curva de aprendizaje. A continuación, se lee la lista B y debe ser evocada de forma inmediata por el sujeto. Una vez hecho esto se vuelve a pedir la evocación espontánea de la lista A, sin ayudas, y posteriormente mediante la ayuda de claves semánticas. Transcurridos 30 minutos se vuelve a solicitar el recuerdo de la lista A de manera espontánea y mediante claves semánticas. Finalmente se procede a la administración de la lista de reconocimiento, en la que el sujeto debe discriminar las 16 palabras de la lista A de entre los distractores.

La forma de puntuación es la siguiente: se contabilizan las palabras evocadas espontáneamente (curva de aprendizaje, lámina B interferencia, Rdo. CP libre, Rdo. LP

libre), mediante claves (Rdo. CP claves, Rdo. LP claves) o por reconocimiento. En el caso de la curva de aprendizaje, se contabiliza el total de palabras recordadas en cada ensayo, y también se calcula una puntuación total sumando las puntuaciones de los cinco ensayos (Curva total). Además, se registran las intrusiones (palabras no pertenecientes a la lista). En los análisis se incluyen dos medidas: intrusiones ocurridas en los ensayos de recuerdo espontáneo e intrusiones ocurridas en los ensayos de recuerdo mediante claves. También se registran las perseveraciones (repetición de palabras en el mismo ensayo de evocación) a lo largo de todos los ensayos de recuerdo espontáneo y con claves. Con respecto al reconocimiento, además de contabilizar los aciertos, se registran también las omisiones (no reconocer un ítem) y los falsos positivos (señalar un ítem distractor como perteneciente a la lista A). Asimismo, los autores proponen una gran variedad de índices que dan distintos tipos de información. Nosotros hemos hallado el sesgo de respuesta y el índice de discriminabilidad en el reconocimiento, así como las estrategias semánticas y seriales en los ensayos de evocación espontánea (Curva de aprendizaje, Rdo. CP libre y Rdo. LP libre).

Esta prueba mide diferentes procesos de memoria verbal: adquisición de una lista de palabras, curva de aprendizaje, retención de la información y evocación espontánea y mediante ayudas a corto y largo plazo.

8/30 *Spatial Recall Test* (8/30 SRT)

Esta prueba es una adaptación del *7/24 Spatial Recall Test* (Barbizet y Cany, 1968, modificación de Rao et al. 1984) realizada por nuestro grupo de investigación. En el *7/24 SRT* se utilizan dos láminas (lámina A y B) con una matriz de cuadrículas rectangulares

(6x4 casillas) y siete círculos negros distribuidos por dicha matriz. La tarea consiste en la reproducción, mediante la colocación de 7 fichas redondas negras, de la localización de los círculos en una tercera matriz en blanco. En una versión de mayor dificultad (10/36 SRT), se amplía la matriz a una cuadrícula de 6x6 y se utilizan diez círculos. A partir de la experiencia de nuestro grupo en el uso de este instrumento con sujetos que presentaban distintas patologías, decidimos diseñar el 8/30 SRT, una versión de dificultad intermedia. Esta versión consta de una matriz de 6x5 y ocho círculos. Además, se creó una tarea de reconocimiento, en la cual el sujeto debe identificar mediante dos ensayos la lámina A entre cuatro alternativas.

El procedimiento de administración comienza con la presentación de cinco ensayos consecutivos de la lámina A (curva de aprendizaje). En cada ensayo, se presenta la lámina durante diez segundos, el sujeto debe retenerla y luego reproducirla de memoria. Posteriormente se aplica un ensayo de interferencia (lámina B), seguido de un ensayo en el que se debe reproducir espontáneamente (sin ayudas) la lámina A (Rdo. CP). Transcurridos 30 minutos se solicita nuevamente la reproducción de la lámina A (Rdo. LP). Seguidamente, se administra la prueba de reconocimiento.

Se contabiliza el número de aciertos en cada uno de los ensayos de aprendizaje de las láminas A y B, así como los aciertos en el recuerdo demorado y en el reconocimiento.

Subtest de Dibujos I y II (WMS-III)

El subtest de Dibujos forma parte de la *Wechsler Memory Scale (WMS-III, Wechsler, 1997b)*. Es una prueba que se utiliza para valorar la memoria visual y se divide

en dos partes: Dibujos I (recuerdo inmediato) y Dibujos II (recuerdo a largo plazo: recuerdo espontáneo demorado y reconocimiento). Se compone de 5 diseños consistentes en dibujos geométricos carentes de significado y de complejidad creciente. Los 3 primeros diseños están formados por un solo dibujo, mientras que los diseños 4 y 5 incluyen dos dibujos cada uno. Se presenta al sujeto durante 10 segundos el primer diseño, transcurrido este tiempo se retira el modelo y se le entrega una cuartilla en blanco solicitándole que lo dibuje con la mayor fidelidad posible. Este procedimiento se repite con cada uno de los diseños. Una vez finalizados los ensayos de recuerdo inmediato, se advierte al sujeto de que los dibujos serán solicitados con posterioridad. A los 30 minutos, se coloca una cuartilla en blanco frente al sujeto y se le pide que dibuje uno de los diseños mostrados anteriormente. Este procedimiento se repite para cada diseño presentado. Tras este ensayo de recuerdo libre a largo plazo, se realiza la prueba de reconocimiento. Ésta consta de 48 ítems, 14 de los cuales corresponden a los diseños expuestos inicialmente. Para cada ítem, el sujeto debe indicar si el dibujo mostrado es alguno de los presentados en los ensayos de recuerdo inmediato. Una vez finalizado el reconocimiento se realiza la tarea de copia, con el objetivo de valorar la habilidad visoconstructiva de dibujo. Ésta se realiza con los mismos diseños y procedimiento que los ensayos de recuerdo inmediato, con la diferencia de que esta vez se mantiene el diseño visible para el sujeto durante su copia. Por último, se administra un ensayo de discriminación visoperceptiva. Esta tarea esta formada por 7 ítems donde el sujeto debe identificar, entre 6 opciones, el dibujo idéntico al modelo presentado.

La valoración de esta tarea se realiza siguiendo las instrucciones originales. Para este trabajo, hemos seleccionado las siguientes medidas: puntuación total del recuerdo libre inmediato (suma de los elementos recordados correctamente en cada uno de los 5 diseños), puntuación total del recuerdo libre a largo plazo (suma de los elementos recordados

correctamente en cada uno de los 5 diseños), porcentaje de recuerdo $[(\text{puntuación total del recuerdo libre a largo plazo} - \text{puntuación total del recuerdo libre inmediato}) / 100]$, puntuación total en la tarea de reconocimiento (número de elementos reconocidos correctamente), y el número de falsos positivos en la tarea de reconocimiento (señalar un ítem incorrecto como correcto). Además, se ha incluido la puntuación total obtenida en el ensayo de copia (suma de los elementos copiados correctamente en cada uno de los 5 diseños).

Torre de Hanoi

La Torre de Hanoi (Simon, 1975) se utiliza para la valoración del aprendizaje procedimental. Está compuesta por tres clavijas verticales dispuestas triangularmente en un tablero. Se colocan varias fichas rectangulares de distinto tamaño en la primera clavija, ordenadas de mayor a menor. El objetivo consiste en desplazar estas fichas, en el menor número de movimientos posibles, desde la primera clavija hasta la tercera clavija. Además, las fichas deben quedar colocadas en el mismo orden que se encontraban inicialmente, es decir, de mayor a menor. El sujeto debe tener presente dos reglas durante la ejecución de la tarea: 1) Las fichas deben moverse de una en una y, por tanto, una vez haya cogido una debe colocarla en alguna de las clavijas antes de coger la siguiente (error tipo 1). La segunda regla es que nunca se puede colocar una ficha encima de otra de menor tamaño (error tipo 2).

Con respecto al procedimiento de administración, la prueba incluye una fase de entrenamiento con tres fichas y con un máximo de tres ensayos, superándose cuando se realizan dos ensayos correctos de forma consecutiva. Una vez superada la fase de

entrenamiento se continúa con la fase de evaluación. En esta nueva fase se incluyen cuatro fichas. Consta de cinco ensayos que conforman la curva de aprendizaje. Con el fin de restringir el tiempo total de administración se limita el número de movimientos por cada ensayo (Saint-Cyr, Taylor y Lang, 1988). De este modo, en la fase de práctica se permiten un máximo de 25 movimientos por ensayo, mientras que en la fase de evaluación el límite es 50 movimientos. Por último, se incluye un ensayo de recuerdo a largo plazo con el objetivo de disponer de una medida de consolidación de aprendizaje procedimental. Para cada ensayo se puntúa el número de movimientos, el tiempo invertido y el número de errores tipo 1 y tipo 2 cometidos. Además, se contabiliza el número de ensayos finalizados con éxito a lo largo de la curva de aprendizaje. Con respecto a la curva de aprendizaje, además de las puntuaciones específicas de cada ensayo, se obtienen medidas totales sumando los 5 ensayos.

La torre de Hanoi requiere la generación de estrategias para su resolución, siendo necesario generar sub-objetivos y realizar movimientos contra-intuitivos. Por ello, además de la capacidad de planificación, evalúa la inhibición de la respuesta predominante (conflicto objetivo vs. subjetivo) (Goel y Grafman, 1995). Se ha asociado un rendimiento alterado en esta prueba con lesiones anteriores. Además, los pacientes con lesiones frontales izquierdas y temporales derechas rinden peor en esta prueba, en comparación con sujetos sanos y pacientes con lesiones frontales derecha y temporales izquierdas (Lezak et al., 2012).

2.2.1.2.6. FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Test de Denominación Acciones y Sustantivos (TDAS)

Se trata de una tarea diseñada en nuestro grupo de investigación con la colaboración del Área de Psicología Básica de la Universidad de La Laguna. Es una tarea de denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual con el objetivo de valorar la capacidad de los sujetos para evocar la palabra correcta ante la presentación de un estímulo, que bien puede representar un elemento (denominación de sustantivos) o una acción (denominación de acciones).

La tarea de Denominación de Sustantivos consiste en 40 estímulos pictóricos diferenciados en dos grupos, 20 estímulos que representan elementos susceptibles de ser manipulados y otros 20 estímulos que representan cosas no susceptibles de manipulación (por ejemplo, elefante, arco-iris, cohete). El grupo de estímulos no manipulables está formado por elementos de diferentes categorías semánticas: animales, personajes, elementos de la naturaleza, grandes construcciones y medios de transporte. Los estímulos manipulables pertenecen a las categorías de herramientas, útiles e instrumentos musicales. Ambos tipos de sustantivos están emparejados en cuanto a su frecuencia léxica según el Diccionario de Frecuencia Léxica de las Unidades Lingüísticas del Castellano (Alameda y Cuetos, 1995). La mayor parte de los estímulos son dibujos lineales de objetos en blanco y negro, tomados del trabajo de Cuetos, Ellis, y Alvarez (1999), en el que se presentan datos normativos para población de habla Castellana sobre complejidad visual, porcentaje de acuerdo y frecuencia léxica, de 140 estímulos pictóricos seleccionados de la publicación de Snodgrass y Vanderwart (1980). Otro subgrupo de imágenes fue tomado de la base cedida por el *International Picture Naming Project*

(<http://crl.ucsd.edu/~aszekely/ipnp/index.html>). Puesto que no se disponía de datos acerca del acuerdo nominal en castellano para estos últimos dibujos, esta información se obtuvo mediante la realización de un estudio normativo.

Para la presentación de los estímulos utilizamos el software informático *E-prime v1.1, Psychology Software Tools* (Schneider, Eschman y Zuccolotto, 2002). Este sistema permite la presentación computarizada de estímulos visuales y auditivos, así como el registro de los tiempos de reacción con una precisión de milisegundos.

La tarea consiste en evocar, tan rápido como sea posible, el nombre del concepto representado. Se computan como aciertos las respuestas correctas emitidas durante los 20 segundos que el estímulo se encuentra presente. Asimismo, se computan los aciertos fuera de tiempo, errores y no respuestas. Además, el evaluador registra el tiempo de respuesta del sujeto cuando éste inicia su respuesta. Adicionalmente, se analizaron las respuestas incorrectas, distinguiendo entre errores semánticos (por ejemplo: oso por foca), perceptivos (por ejemplo: flecha por pincel), mixtos, que comparten las características de un error perceptivo y semántico (por ejemplo: obús por cohete), y otros, cuando la relación entre la respuesta y la palabra correcta no puede ser clasificada en ninguna de las tres categorías anteriores (por ejemplo: llanta por trompeta).

La tarea de Denominación de Acciones consiste en la presentación de 20 estímulos pictóricos en los que se ilustran escenas que representan acciones. Cada uno de los ítems empleados está emparejado, tanto en frecuencia léxica (Alameda y Cuetos, 1995), como en acuerdo nominal (Cuetos y Alija, 2003), con un sustantivo manipulable y otro no manipulable de la tarea anterior. Los estímulos pictóricos fueron tomados de Druks y

Masterson (2000). Los datos referidos al acuerdo nominal y la frecuencia léxica para las acciones representadas por los dibujos en castellano fueron tomados de Cuetos y Alija, (2003). El procedimiento de administración y cómputo de respuestas es exactamente igual al descrito para la tarea de denominación de sustantivos, con la excepción de que en esta ocasión, se entiende como acierto el nombre correcto de la acción representada en el dibujo. Es decir, en este caso, la respuesta correcta siempre debe ser un verbo en modo infinitivo o gerundio (por ejemplo: comer o comiendo). Además, en el análisis de las respuestas incorrectas, se añadieron dos categorías nuevas a la clasificación. De esta manera, además de las cuatro categorías expuestas anteriormente, los errores en la tarea también pueden ser clasificados como oraciones (por ejemplo: revolviendo el potaje por cocinar) o sustantivaciones (por ejemplo: cocinero por cocinar).

Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS)

El TGAAS también fue diseñado por nuestro grupo de investigación con la colaboración del Área de Psicología Básica de la Universidad de La Laguna. Es una tarea de producción verbal de generación de acciones por asociación semántica. La prueba incluye 30 sustantivos divididos en tres categorías: 1) sustantivos de acción sin derivados morfológicos; 2) sustantivos de acción con derivados morfológicos; y 3) sustantivos cognitivos con derivados morfológicos. Se consideran sustantivos de acción aquellos que se asocian semánticamente con acciones motoras (por ejemplo, “*cuchillo-cortar*”). Por el contrario, los sustantivos cognitivos implican acciones asociadas semánticamente pero de tipo mental (por ejemplo, “*pasado-recordar*”). Además, consideramos sustantivos con derivados morfológicos aquellos que permiten la asociación de una acción derivada de la raíz del sustantivo (por ejemplo, “*idea-idear*”). Los sustantivos de acción sin derivados

morfológicos no permiten tal asociación derivada (por ejemplo, ante el sustantivo “*campana*”, no es posible decir “*campanear*”, sino que hay que generar acciones no derivadas morfológicamente como “*tocar*”, “*sonar*”, etc.).

Los 30 ítems que componen la tarea fueron seleccionados a partir de una muestra de 193 sustantivos, tras realizar un estudio normativo con 240 sujetos. Con el objetivo de elaborar una tarea novedosa y poco automática, se seleccionaron aquellos ítems que produjeron respuestas dentro un abanico más o menos amplio y con una frecuencia de uso similar. Se evitó incluir ítems que elicitan respuestas unánimes y, por tanto, más automáticas. Todos los ítems incluidos estaban equiparados en el porcentaje de respuesta mayoritaria, así como en su frecuencia léxica, según el Diccionario de la imaginabilidad y frecuencia de Valle-Arroyo (1998).

En cuanto al procedimiento, la tarea consiste en evocar, lo más rápido posible, una acción asociada semánticamente al sustantivo presentado. La acción debe ser evocada en infinitivo y no puede ser un derivado morfológico del sustantivo al que se asocia (por ejemplo, ante el sustantivo “*aroma*”, el sujeto no puede decir “*aromatizar*”, sino, por ejemplo, “*oler*”). De esta manera se fuerza un proceso de inhibición. Adicionalmente, se da la instrucción de evitar repetir acciones. La presentación de los ítems es aleatoria.

Los ítems se presentan, de nuevo, mediante el programa informático E-Prime. Se registran las respuestas correctas, los errores y las perseveraciones (repetición de acciones). Se obtienen tanto puntuaciones totales como para cada categoría. El evaluador registra el tiempo de reacción del sujeto cuando éste inicia su respuesta. El tiempo límite para dar una respuesta es de 30 segundos a partir de la presentación del sustantivo. Se consideran

errores las acciones expresadas en forma personal (verbos en presente, pretérito perfecto, etc.) o bien las construcciones de frases cortas (por ejemplo, “*lavarse las manos*”).

2.2.1.3. PROCEDIMIENTO

La mayoría de las evaluaciones neuropsicológicas se realizaron en las dependencias de la Unidad de Neuropsicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. Asimismo, algunos participantes fueron evaluados en dos centros educativos de la isla de Tenerife, el IES Agustín de Betancourt del Puerto de la Cruz y el CEO Príncipe Felipe de la Victoria de Acentejo. En dichos centros se habilitaron previamente varias salas que reunían las condiciones óptimas para realizar las evaluaciones, esto es, buena luminosidad y ausencia de posibles estímulos distractores. La recogida de datos tuvo lugar entre febrero de 2010 y marzo de 2013.

Con el objetivo de disponer de un contrabalanceo en la administración de las pruebas, el protocolo de evaluación se efectuó siguiendo dos órdenes alternativos (forma A y B). En todos los casos, la evaluación se realizó en dos sesiones efectuadas en días distintos. Cada sesión tuvo una duración de aproximadamente tres horas, realizándose una pausa de 30 minutos transcurrida la primera hora y media de evaluación. En la tabla 4 se presentan las dos formas de administración.

Tabla 4. Orden de presentación de las pruebas (forma A y forma B).

<i>Forma A</i>		<i>Forma B</i>	
PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN	PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN
Entrevista inicial MMSE EHI MMSE (LP) 8/30 SRT Dígitos PASAT COWAT 8/30 SRT (LP) Funciones premotoras FRT BDS FAQ BDI	TAVEC (curva de aprendizaje) Localización Espacial Información Test de Stroop JLOT TAVEC (LP) Torre de Hanoi (curva de aprendizaje)	Entrevista inicial TAVEC (curva de aprendizaje) Localización Espacial Información Test de Stroop JLOT TAVEC (LP) Torre de Hanoi (curva de aprendizaje) BDS FAQ BDI	MMSE EHI MMSE (LP) 8/30 SRT Dígitos PASAT COWAT 8/30 SRT (LP) Funciones premotoras FRT
DESCANSO (30 min.)			
Textos I Fluidez de verbos TDAS (sustantivos) TDAS (acciones) CCT Textos II (LP)	Dibujos I Subtest de Cubos Torre de Hanoi (LP) TGAAS Tiempos de reacción TMT-A Dibujos II (LP)	Dibujos I Subtest de Cubos Torre de Hanoi (LP) TGAAS Tiempos de reacción TMT-A Dibujos II (LP)	Textos I Fluidez de verbos TDAS (sustantivos) TDAS (acciones) CCT Textos II (LP)

2.2.2. APARTADO DE NEUROIMAGEN

2.2.2.1. PARTICIPANTES

Un total de 98 participantes de los 103 que componen la muestra completaron el estudio de Resonancia Magnética. Los 5 restantes se negaron a llevar a cabo la RM por claustrofobia. Todas las imágenes de RM fueron sometidas a una exhaustiva revisión visual con el objetivo de descartar aquellas imágenes en las que se detectara alguna patología o artefacto. Para ello, las imágenes fueron revisadas, en primer lugar, por el Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, neurorradiólogo del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife, España), quien seleccionó los casos sugestivos de patología y éstos fueron

excluidos del estudio, tanto de esta parte como de la cognitiva. En segundo lugar, dos miembros de nuestro grupo de investigación revisaron las imágenes restantes para excluir aquellos estudios que presentaban algún tipo de artefacto de superposición de imágenes, movimiento, no homogeneidad de la intensidad, contraste insuficiente entre sustancia gris y sustancia blanca, no cobertura del cerebro en su totalidad e intensidad aberrante debido a interferencia vascular, ortodoncia, prótesis, etc. (Simmons et al., 2011). Una vez realizada esta revisión, se descartaron 4 participantes, 3 por artefacto de movimiento y 1 por brillos indeseados debido a ortodoncia. Por tanto, la muestra final quedó definitivamente formada por 94 participantes clasificados por grupos de edad: 1) grupo de 50 ± 2 , con 37 participantes; 2) grupo de 55 ± 2 , con 30 participantes y 3) grupo de 60 ± 2 , con 27 participantes. Los grupos de edad eran comparables en distribución de sexo, puntuaciones en Información (WAIS-III) y MMSE, en las escala de demencia de Blessed (BDRS), en el cuestionario de actividad funcional (FAQ) y en la escala de estado de ánimo (BDI) (tabla 5).

Tabla 5. Muestra estudio neuroimagen, características demográficas. Edad.

	50±2 (n=37)	55±2 (n=30)	60±2 (n=27)	F/χ²	P
EDAD	50 (1,291) ^a	55,13 (1,525) ^a	59,52 (1,051) ^a	521,03	<.0001
SEXO (M/H)	19/18	15/15	14/13	0,043	NS
INFORMACIÓN	18,11 (4,189)	19,37 (5,075)	20,04 (4,670)	1,453	NS
MMSE	29,00 (1)	29,27 (0,785)	28,67 (1,330)	2,243	NS
BDRS*	0,6806 (1,147)	0,5167 (0,856)	0,4815 (0,945)	0,366	NS
FAQ	0,38 (0,681)	0,30 (0,702)	0,41 (0,636)	0,198	NS
BDI*¹	6,20 (3,357)	4,71 (3,19)	4,86 (4,14)	1,455	NS

^a $p \leq 0,0001$ entre los grupos de edad 50 ± 2 y 60 ± 2 , 50 ± 2 y 55 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 . * 50 ± 2 (n=36); *¹ 50 ± 2 (n=30), 55 ± 2 (n=24), 60 ± 2 (n=22).

2.2.2.2. MATERIAL: RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Las imágenes de RM se obtuvieron en un equipo *General Electric 3.0 T Signa Excite HD* situado en las dependencias del Hospital Universitario de Canarias, dentro del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna (SEGAI).

2.2.2.3. PROCEDIMIENTO

Protocolo de adquisición

El protocolo de adquisición de Imágenes de Resonancia Magnética “IRM” administrado fue diseñado según las directrices del *European NeuroImaging Repository* (ENIR, *Final Book*, 2007). El Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, en colaboración con nuestro grupo de investigación, realizó las modificaciones necesarias para adaptar el protocolo a las características de la máquina de RM disponible en el SEGAI. Se adquirieron varias secuencias para cada participante: localizador, calibrador, T1 FSPGR 3D (*Fast Spoiled Gradient Echo*), T2 FLAIR 3D y DTI (Tensor de difusión). Para el presente estudio, únicamente se utilizó la secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D, en plano sagital. Se realizaron cortes continuos de 1 milímetro de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=8,728/1,74 milisegundos, TI=650 milisegundos, FOV=25x25 cm., matriz de 250x250 mm., *flip angle* 12°).

Las imágenes adquiridas fueron almacenadas en formato DICOM y ordenadas en carpetas independientes para cada participante. Posteriormente, se localizó la secuencia T1

FSPGR 3D y se realizó un control de calidad de todas las imágenes obtenidas. Este control se llevo a cabo en varios pasos:

- 1) Confirmar que todas las secuencias estaban completas y se visualizaban correctamente.
- 2) Confirmar que los parámetros de la secuencia de interés se aplicaron correctamente y coincidían para todos los sujetos (tabla 6).

Tabla 6. Parámetros utilizados para la adquisición de la secuencia FSPGR 3D

Secuencia	TR	TE	TI	Flip angle	Slice thickness	Matriz	FOV
T1 FSPGR 3D	8.724	1.74	650	12	1	25 x 25	250 x 250

- 3) Revisar las imágenes originales aplicando los criterios de calidad de Simmons et. al (2011). Estos autores proponen valorar los siguientes aspectos de las imágenes de RM: a) Cobertura de todo el cerebro; b) artefacto de *aliasing* (superposición de imágenes); c) artefacto de movimiento; d) artefacto de no homogeneidad de la intensidad de la imagen, y e) contraste adecuado entre sustancia gris y sustancia blanca.

Se detalla a continuación el procesamiento de las imágenes atendiendo a los requisitos de la técnica implementada.

Reconstrucción cortical y segmentación subcortical (*Cortical Thickness* y Volumen)

Este procedimiento ya ha sido utilizado anteriormente en nuestro grupo de investigación (Ferreira, 2012; Ferreira et al., 2014). Se utilizó el programa FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) para realizar un análisis de volumen y de grosor cortical a partir de las imágenes estructurales T1 FSPGR 3D. Para ello, se pre-procesaron las imágenes de la siguiente manera (figuras 3 y 4, págs. 113-114): 1) Corrección del movimiento; 2) Extracción del tejido no cerebral (Ségonne et al., 2004); 3) Transformación automática a espacio Talairach; 4) Segmentación subcortical de estructuras de sustancia gris (p.ej.: tálamo, núcleo caudado, putamen, hipocampo, etc.) y de la sustancia blanca (Fischl et al., 2004a; Fischl et al., 2002); 5) Normalización de la intensidad (Sled, Zijdenbos y Evans, 1998); 6) Teselado del límite entre sustancia blanca y sustancia gris; 7) Corrección topológica automática (Fischl, Liu y Dale, 2001; Ségonne, Pacheco y Fischl, 2007); 8) Deformación de las superficies según los gradientes de intensidad para delimitar los bordes gris/blanca y gris/líquido cefalorraquídeo, localizando las zonas donde mayores cambios de intensidad definen la transición entre los diferentes tipos de tejido (Dale, y Sereno, 1999; Dale y Sereno, 1993; Bruce Fischl y Dale, 2000). Una vez completados los modelos corticales, se efectuaron diversos procedimientos de deformación para el procesamiento y análisis de las imágenes, como el inflado de las superficies (Fischl, Sereno y Dale, 1999a); 9) Registro a un atlas esférico que utiliza patrones de plegamiento cortical individuales para encajar la geometría cortical inter-sujeto (Fischl, Sereno, Tootell y Dale, 1999b); 10) Parcelación del córtex cerebral en unidades basadas en los giros y surcos (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b); 11) Creación de una variedad de datos

basados en la superficie cortical, incluyendo mapas de curvatura y profundidad de los surcos.

El Freesurfer consta de unos algoritmos que a partir de la información sobre intensidad y continuidad en los procedimientos de segmentación y deformación de todo el volumen tridimensional de RM, produce representaciones del grosor cortical calculando la distancia más corta entre los límites gris/blanca y gris/LCR en cada *vertex* de la superficie teselada (Fischl y Dale, 2000). Los mapas se forman utilizando gradientes de intensidad espacial a lo largo de los distintos tipos de tejido y, por tanto, no dependen únicamente de la intensidad de señal absoluta. Asimismo, los mapas no se circunscriben a la resolución del *voxel* original de los datos sino que, además, detectan diferencias submilimétricas entre grupos.

Una vez finalizado el pre-procesamiento de las imágenes, se procedió a la revisión del output para cada sujeto. Se prestó especial atención a la extracción cerebral, la transformación a Talairach, la reconstrucción de las superficies y la segmentación subcortical. Además, en aquellos casos en los que existía un claro error en el procesamiento se realizaron modificaciones manuales siguiendo las indicaciones de los diseñadores del programa. Se detectaron dos tipos de errores:

- Extracción cerebral deficiente. Casos en los que la extracción automática del cerebro incluyó tejido no cerebral, o en los que se obviaron áreas cerebrales excluyéndolas de la extracción. Este error se corrigió manualmente mediante edición de la *brainmask.mgz*.

- Errores topológicos producidos por una reconstrucción deficiente del límite de sustancia gris/sustancia blanca. Se realizaron intervenciones manuales a partir de las imágenes de segmentación de sustancia blanca creadas por el propio programa para cada sujeto (*wm.mgz*) y de la *brainmask.mgz*. Se aplicaron “*control points*” para la inclusión de áreas de sustancia blanca obviadas durante el procesamiento, pero siempre que los *voxels* en cuestión fueron incluidos automáticamente por el programa en la imagen de segmentación de sustancia blanca (*wm.mgz*). El error siempre se resolvió satisfactoriamente a partir del re-procesamiento de las imágenes una vez aplicados los “*control points*”.

Posteriormente, se obtuvieron medidas a partir de dos rutinas distintas: rutina de segmentación y rutina de parcelación. La primera proporcionó medidas de volumen de estructuras subcorticales y medidas globales, entre otras (output paso 4, ver tabla 7 y figura 1)(Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a). Mientras que la segunda aportó medidas basadas en la superficie cortical sobre diferentes regiones definidas, en su mayoría, por giros y surcos (output paso 10 y 11, ver tabla 8 y figura 2) (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b). En este caso, las medidas obtenidas fueron de volumen, grosor cortical, área y curvatura. Una vez obtenidas estas medidas, se decidió excluir las regiones Polo Temporal y G. Temporal Inferior de ambos hemisferios, dado que la parcelación cortical no fue óptima para un grupo numeroso de sujetos (70%). Para finalizar, se seleccionaron tanto las medidas de volumen obtenidas en la rutina de segmentación como las medidas de volumen y grosor cortical obtenidas a partir de la rutina de parcelación, y se extrajeron los datos numéricos correspondientes según indican los diseñadores del programa. Estos datos se exportaron al paquete estadístico IBM SPSS Statistics (versión 20) para MAC, para su análisis estadístico.

Tabla 7. Medidas basadas en la segmentación empleadas en nuestra investigación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).

SUSTANCIA GRIS
SG cortical (hemisferios dcho. e izq.)
SUSTANCIA GRIS SUBCORTICAL
Tálamo (hemisferios dcho. e izq.) Núcleo Caudado (hemisferios dcho. e izq.) Putamen (hemisferios dcho. e izq.) Globo Pálido (hemisferios dcho. e izq.) Hipocampo (hemisferios dcho. e izq.) Amígdala (hemisferios dcho. e izq.) Núcleo Accumbens (hemisferios dcho. e izq.) SG subcortical
SUSTANCIA BLANCA
SB global (hemisferios dcho. e izq.) Cuerpo Caloso anterior Cuerpo Caloso medio-anterior Cuerpo Caloso central Cuerpo Caloso medio-posterior Cuerpo Caloso posterior
LÍQUIDO CEFALORAQUÍDEO (LCR)
Tercer Ventrículo Cuarto Ventrículo Ventrículo Lateral derecho Ventrículo Lateral izquierdo
OTRAS MEDIDAS
Volumen intracraneal

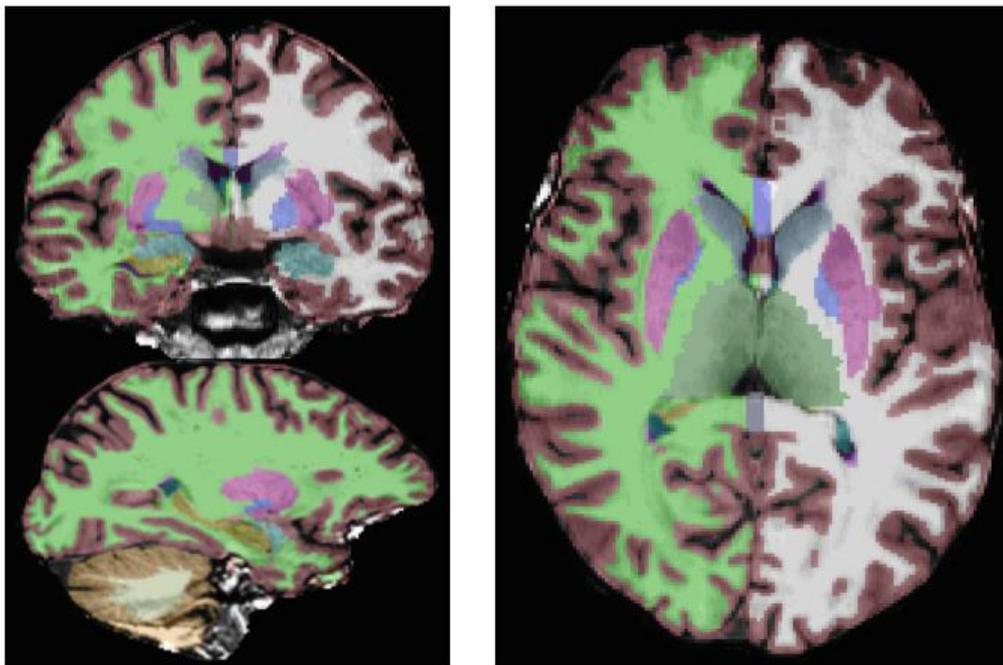


Figura 1. Medidas basadas en la segmentación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).

Tabla 8. Medidas de SG y SB basadas en la parcelación cortical empleadas en nuestra investigación (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b).

LÓBULO FRONTAL (hemisferio dcho. e izq.)
Giro Superior Giro Frontal Medio (región rostral) Giro Frontal Medio (región caudal) Pars Opercularis Pars Triangularis Pars Orbitalis Giro Orbital Lateral Giro Orbital Medial Giro Precentral Giro Paracentral Polo Frontal Giro Cingulado Anterior Rostral Giro Cingulado Anterior Caudal
LÓBULO TEMPORAL (hemisferio dcho. e izq.)
Giro Superior Giro Medio Giro Inferior (excluido) Giro Fusiforme Corteza Transversal Corteza Entorrinal Corteza Parahipocampal Polo Temporal (excluido) Ínsula
LÓBULO PARIETAL (hemisferio dcho. e izq.)
Giro Superior Giro Inferior Giro Supramarginal Giro Postcentral Precuña Giro Cingulado Posterior Giro Cingulado Istmo
LÓBULO OCCIPITAL (hemisferio dcho. e izq.)
Giro Lateral Corteza Lingual Cuña Corteza Pericalcarina

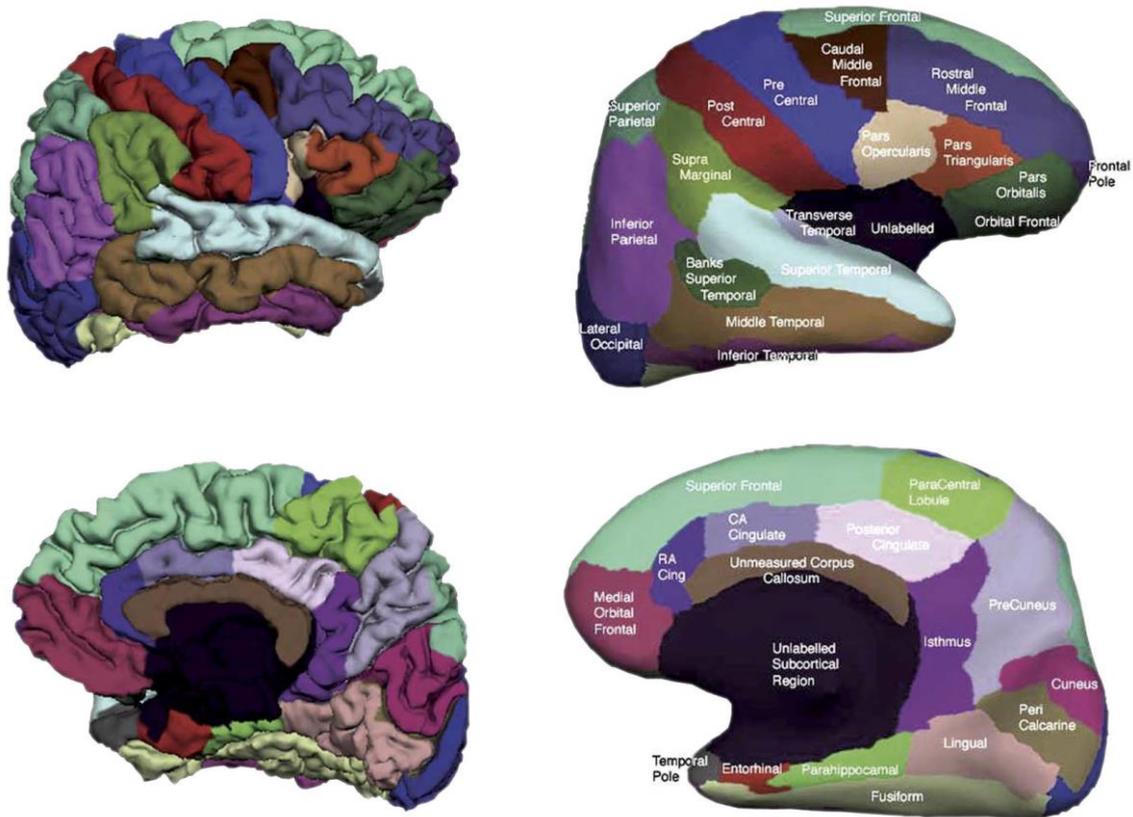


Figura 2. Medidas basadas en la parcelación cortical. Tomado de Ferreira (2012)

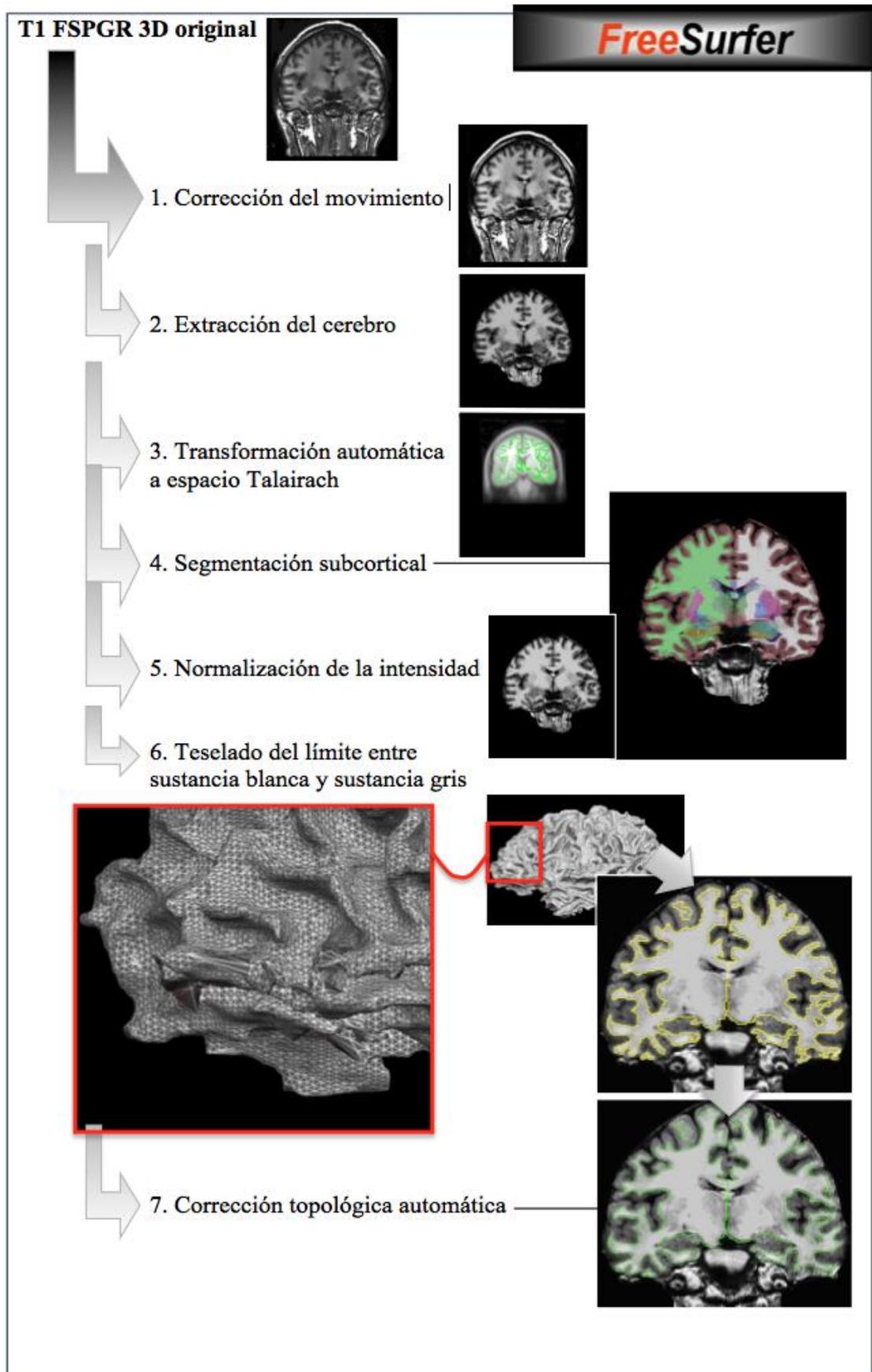


Figura 3. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomado de Ferreira (2012).

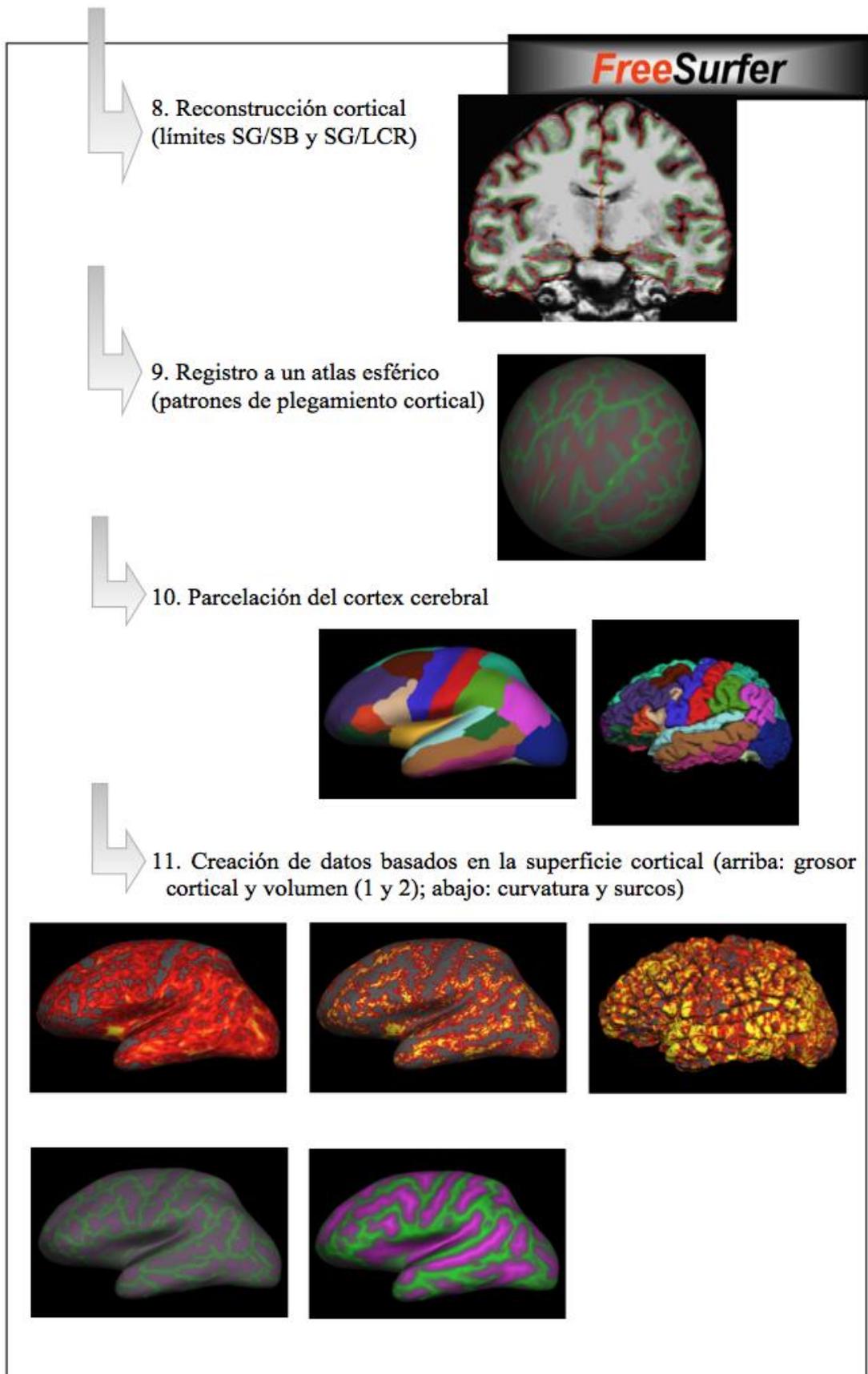


Figura 4. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomado de Ferreira (2012).

2.3. RESULTADOS

En este apartado se presentan los resultados obtenidos. En primer lugar, se exponen los hallazgos referentes al estudio de los cambios cognitivos durante la mediana edad tardía. Con este propósito se llevó a cabo la comparación entre tres grupos de edad: 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Se realizaron análisis de varianza (univariados) para comparar el rendimiento entre los diferentes grupos de edad en las distintas tareas cognitivas. En el caso de varianzas no homogéneas utilizamos la F asintótica y su correspondiente nivel de significación obtenido mediante la prueba robusta de igualdad de medias de Welch (Camacho-Rosales, 2005). En las tablas de resultados presentamos las medias y desviaciones estándar, la T o F, y la probabilidad de error o nivel de significación de los análisis de varianza. Cuando el resultado del análisis no fue significativo, se sustituyó la probabilidad de error específica por las siglas NS (no significativo). Se eligió la corrección de Bonferroni para las comparaciones *post-hoc* por pares. Por distintos motivos, se carece de datos de algunos de los participantes en determinadas pruebas. En las tablas correspondientes se refleja el número de participantes para cada caso.

Además, se recurrió a la prueba de Chi-cuadrado con el objetivo de realizar comparaciones entre variables cualitativas. También se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza (ANCOVA) con el propósito de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las diferentes variables. En este sentido, se controló el efecto de las variables sexo e Información en todos los casos en los que éstas mostraron relación significativa con las variables objeto de estudio.

Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics* (versión 20) para MAC. Todos los contrastes realizados se basaron en la

significación bilateral de la prueba, estableciéndose el nivel de significación en el 5%. Para la valoración de los tamaños de los efectos de los ANOVAs y ANCOVAs se utilizó el índice eta cuadrado parcial (η^2 parcial), siguiendo la convención establecida por Becker (1993) y Coe (2002) para su interpretación (0,1 pequeño, 0,25 mediano y 0,4 grande).

La realización de múltiples comparaciones estadísticas aumenta la probabilidad de error tipo I (falsos positivos), así como la probabilidad de error tipo II (falsos negativos). Con el propósito de reducir el riesgo de obtener ambos tipos de error estadístico, se llevó a cabo una selección a priori de las variables a estudiar. Esta selección se realizó en función de su relevancia en las publicaciones sobre envejecimiento y de resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación (Correia, 2010; Ferreira, 2012). De esta forma, del total de 135 variables cognitivas disponibles, se seleccionó un total de 57 variables (tabla 9). Asimismo, en el anexo 1 se muestran los resultados de un análisis exploratorio para las 135 variables. Además, los ANOVAs se realizaron de manera independiente para cada una de las funciones cognitivas objeto de estudio. En la tabla 9, pueden observarse también las variables que fueron introducidas en cada uno de los ANOVAs.

Dado que a priori, en nuestra muestra de participantes normales de mediana edad tardía, únicamente esperábamos encontrar cambios sutiles relacionados con la edad y, dado que consideramos que los ajustes por Bonferroni podrían causar que algunas diferencias fueran consideradas como no significativas (error tipo II), decidimos no aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples en los ANOVAs o ANCOVAs realizados.

Tabla 9. Variables cognitivas seleccionadas para su estudio.

PRUEBA COGNITIVA	MEDIDAS ESTUDIADAS
<i>ANOVA: ESTADO COGNITIVO GENERAL</i>	
MMSE DE FOLSTEIN	MMSE Puntuación Total
	MMSE Cálculo
	Rdo. Inmediato
	Rdo. LP Espontáneo
<i>ANOVA: VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN</i>	
TIEMPOS DE REACCIÓN (PC VIENNA SYSTEM)	PC VIENNA Tiempo Decisión
	PC VIENNA Tiempo Motor
	PC VIENNA Tiempo Reacción Total
PASAT	PASAT aciertos
TMT	TMT-A (s.)
CTT	CTT-A (s.)
	CTT-B (s.)
<i>ANOVA: FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS</i>	
FRT	FRT
JLOT	JLOT Total
SUBTEST DE CUBOS (WAIS III)	CUBOS Puntuación Total WAIS
<i>ANOVA: MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS</i>	
SUBTEST DE DÍGITOS (WMS-III)	Dígitos Directos (puntuación)
	Dígitos Inversos (puntuación)
SUBTEST DE LOCALIZACIÓN ESPACIAL (WMS-III)	LoE Directo (puntuación)
	LoE Inverso (puntuación)
STROOP	STROOP Lámina 1
	STROOP Lámina 2
	STROOP Lámina 3
	Índice de Golden
COWAT	Fluidez Fonética
FLUIDEZ SEMÁNTICA	Fluidez Semántica
FLUIDEZ DE ACCIONES	Fluidez de Acciones
PREMOTORAS (PEG)	Alternancias motoras
	Coordinación recíproca
	Inhibición motora
<i>ANOVA: APRENDIZAJE Y MEMORIA</i>	
SUBTEST DE MEMORIA LÓGICA (WMS-III)	TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1+B2
	TEXTOS Rdo. LP. A+B
	TEXTOS Reconocimiento A+B
TAVEC	TAVEC Curva Ensayo 1

	TAVEC Curva Total
	TAVEC Rdo. Lista B (interferencia)
	TAVEC Rdo. CP libre
	TAVEC Rdo. LP libre
	TAVEC Rcnto.
8/30 SRT	8/30 SRT Curva Ensayo 1
	8/30 SRT Curva Total
	8/30 SRT Rdo. Lista B
	8/30 SRT Rdo. CP
	8/30 SRT Rdo. LP
	8/30 SRT Reconocimiento
SUBTEST DE DIBUJOS (WMS-III)	DIBUJOS Rdo. Inmediato
	DIBUJOS Rdo. LP
	DIBUJOS Reconocimiento
	DIBUJOS Copia
TORRE DE HANOI	HANOI Curva total movimientos
	HANOI LP total movimientos
<i>ANOVA: FUNCIONES LINGÜÍSTICAS</i>	
TDAS	DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS aciertos
	DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio aciertos
	DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores
	DENOMINACIÓN ACCIONES aciertos
	DENOMINACIÓN ACCIONES tiempo medio aciertos
	DENOMINACIÓN ACCIONES errores
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA	ASOCIACIÓN SEMÁNTICA aciertos
	ASOCIACIÓN SEMÁNTICA errores

2.3.1. CAMBIOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE MEDIANA EDAD TARDÍA.

2.3.1.1. ESTADO COGNITIVO GENERAL

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Además de la puntuación total del MMSE se analizaron tres medidas de memoria dada su relevancia en el envejecimiento normal y patológico. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación total del MMSE, ni en las medidas de memoria operativa (cálculo), memoria inmediata y memoria a LP (tabla 10).

Tabla 10. MMSE.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Puntuación Total	29,05 (0,97)	29,27 (0,80)	28,62 (1,32)	2,696	NS
Cálculo	4,49 (0,87)	4,03 (1,29)	3,90 (1,42)	2,808	NS
Rdo. Inmediato	3,00 (0)	3,00 (0)	3,00 (0)	-	-
Rdo. LP Espontáneo*	2,25 (0,93)	2,15 (0,94)	2,00 (1,07)	0,555	NS

* 50±2 (n=40)

Las variables sexo e Información únicamente se relacionaron de manera significativa con la variable cálculo (sexo: $F=21,23$, $p\leq 0,001$; Información: $r=0,376$, $p\leq 0,001$), por lo que se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar sus efectos. Tanto la covariable sexo ($F_{(1,102)}=11,273$, $p=0,002$) como Información ($F_{(1,102)}=10,426$, $p=0,009$), mostraron un efecto significativo para la variable cálculo. Una vez controlados estos efectos, se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la variable cálculo del MMSE. El grupo de edad de 60±2 mostró un peor rendimiento que el grupo de 50±2 (tabla 11; figura 5).

Tabla 11. Medias de la ejecución en la variable cálculo del MMSE para los grupos de edad, ajustadas por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Cálculo	4,56 (0,16) ^a	3,99 (0,18)	3,84 (0,19)	4,928	0,009

^ap<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

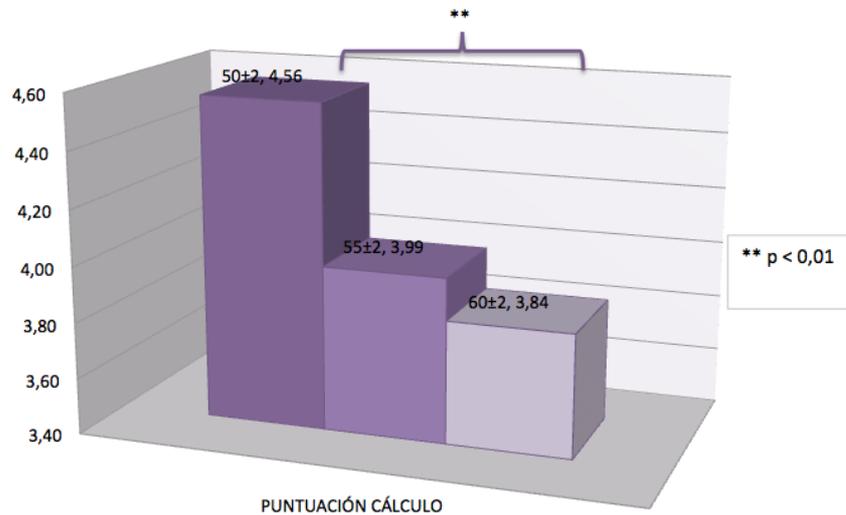


Figura 5. Rendimiento en cálculo del MMSE para los distintos grupos de edad (ajustado por sexo e Información).

2.3.1.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN

Tiempos de Reacción (Pc-Vienna System)

No se encontraron diferencias entre los grupos en ninguna de las medidas del Pc-Vienna System (Tiempo de Decisión, Tiempo Motor, Tiempo Total) (tabla 12).

Tabla 12. Tiempos de Reacción.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Tiempo Decisión*	454,00 (64,30)	467,54 (59,33)	465,72 (65,91)	0,497	NS
Tiempo Motor	187,58 (45,61)	196,97 (66,23)	222,65 (55,49)	3,065	NS
Tiempo Reacción Total	639,76 (99,58)	665,00 (99,60)	686,38 (84,72)	2,061	NS

* 50±2: (n=40).

Teniendo en cuenta la relación significativa entre las variables sexo e Información con la medida Tiempo Motor (sexo: $F_{(1,101)}=12,85$, $p \leq 0,001$; Información: $r=0,257$, $p=0,009$) se realizó un análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre la variable Tiempo Motor ($F_{(1,102)}=13,711$, $p \leq 0,001$). Una vez controlado este efecto, se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad. El grupo de 60 ± 2 años mostró una mayor lentitud en el procesamiento motor que el grupo de 50 ± 2 años (tabla 13; figura 6).

Tabla 13. Medias de la variable Tiempo Motor para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Tiempo Motor	186,74 (8,19) ^a	198,11 (9,13)	220,55 (9,74)	3,56	0,032

^a $p < 0,05$ entre los grupos de 50 ± 2 y 60 ± 2 años.

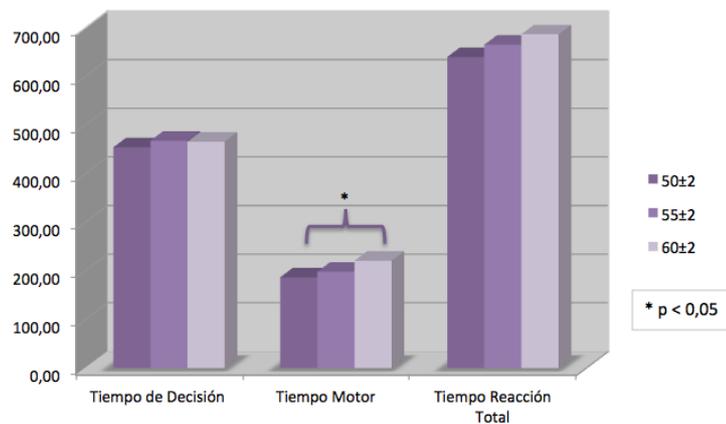


Figura 6. Tiempos de Reacción (ms.) para los grupos de edad (tiempo motor ajustado por sexo).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en esta prueba (tabla 14).

Tabla 14. PASAT.

	50±2 (n=39)	55±2 (n=32)	60±2 (n=29)	F	P
PASAT aciertos	59,31 (0,98)	59,31 (1,09)	59,69 (2,05)	0,753	NS

Las variables sexo e Información no mostraron relación significativa con el rendimiento en el PASAT.

Trail Making Test- Parte A (TMT-A)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en el TMT-A (tabla 15).

Tabla 15. TMT-A.

	50±2 (n=33)	55±2 (n=30)	60±2 (n=23)	F	P
TMT-A (s)	30,39 (10,64)	35,40 (10,45)	33,74 (11,03)	1,71	NS

No se realizó análisis de covarianza dado que no se encontró efecto significativo del sexo sobre el tiempo en la ejecución del TMT-A, ni correlación entre esta variable e Información.

Color Trails Test (CTT)

El tiempo de ejecución en las láminas del CCT (lámina A y lámina B) no se diferenció significativamente entre los distintos grupos de edad (tabla 16).

Tabla 16. CTT.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=29)	60±2 (n=27)	F	P
CTT-A (s)	39,18 (10,99)	42,21 (13,62)	44,11 (14,47)	1,257	NS
CTT-B (s)	90,75 (26,13)	102,69 (24,76)	97,11 (29,03)	1,71	NS

No se encontró efecto significativo de la variable sexo sobre el rendimiento en el CTT A y B. El rendimiento en las láminas A y B de esta prueba correlacionó negativamente con Información (CCT-lámina A: $r=-0,252$; CCT-lámina B: $r=-0,319$), es decir, una ejecución más rápida en la tarea se relacionó con una puntuación más alta en Información. Por lo tanto, se realizaron análisis de covarianza para controlar estos efectos. La covariable resultó significativa tanto para la lámina A ($F_{(1,92)}=7,821$, $p=0,006$) como para la lámina B ($F_{(1,92)}=7,821$, $p=0,006$). Una vez controlado el efecto de esta variable, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos en el tiempo de ejecución de la tarea (tabla 17).

Tabla 17. Medias de las variables Lámina A y Lámina B del CTT para los grupos de edad ajustadas por Información.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=29)	60±2 (n=27)	F	P
CTT-A (s)	38,63 (1,97)	42,41 (2,3)	44,70 (2,39)	2,00	NS
CTT-B (s)	89,36 (3,98)	103,206 (4,66)	98,62 (4,84)	1,71	NS

2.3.1.3. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOPESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad en el número de ítems correctos del FRT (tabla 18).

Tabla 18. FRT.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
FRT	23,12 (1,9)	22,76 (2,06)	22,03 (1,94)	2,627	NS

No se halló efecto significativo del sexo sobre la puntuación obtenida en el FRT. No obstante, dado que el rendimiento en esta tarea estaba relacionado con Información (FRT: $r=0,229$, $p=0,020$), se procedió a introducir éste como covariable. Los resultados mostraron un efecto significativo de Información sobre el rendimiento en FRT ($F_{(1,99)}=7,667$, $p=0,007$). Una vez controlado su efecto, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad, mostrando el grupo de 60±2 un peor rendimiento que el grupo de 50±2 años (tabla 19; figura 7).

Tabla 19. Medias de FRT para los grupos de edad ajustadas por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
FRT	23,21 (0,30) ^a	22,73 (0,33)	21,94 (0,35)	3,689	0,028

^a $p<0,05$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

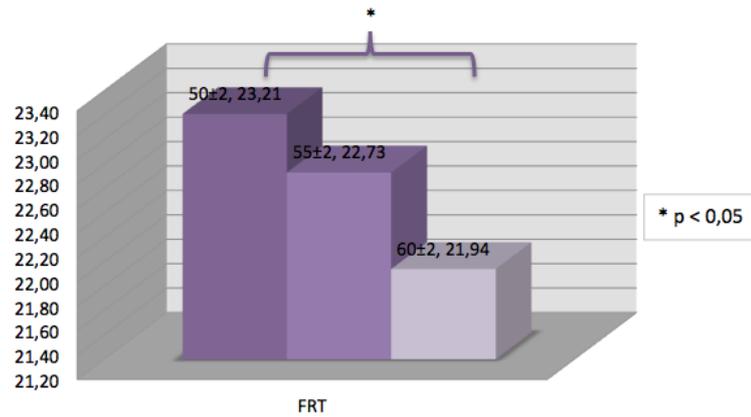


Figura 7. FRT para los grupos de edad (ajustado por Información).

Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación total en JLOT (tabla 20).

Tabla 20. JLOT.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
JLOT Total	24,22 (3,63)	24,12 (3,85)	23,52 (4,25)	0,307	NS

La puntuación total mostró una relación significativa con el sexo (JLOT total: $F_{(1,100)}=18,62$, $p \leq 0,001$) y con Información (JLOT total: $r=0,347$, $p \leq 0,001$). Para controlar este efecto se realizó un análisis de covarianza. Los resultados mostraron una influencia significativa del sexo y de Información sobre la variable JLOT total (sexo: $F_{(1,97)}=9,767$, $p=0,002$; Información: $F_{(1,97)}=6,380$, $p=0,013$). Una vez controlados estos efectos, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos (tabla 21).

Tabla 21. Media de la ejecución en el JLOT para los grupos de edad ajustadas por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
JLOT Total	24,42 (0,55)	24,01 (0,61)	23,37 (0,65)	0,736	NS

Subtest de Cubos (WAIS-III)

La puntuación total de Cubos calculada según el manual original del WAIS no mostró diferencias significativas entre los tres grupos de edad (tabla 22).

Tabla 22. Puntuación total subtest de cubos (WAIS-III).

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Cubos WAIS-III	40,95 (10,43)	41,88 (8,54)	39,34 (10,12)	0,528	NS

Esta variable mostró relación con el sexo ($F_{(1,100)}=12,99$, $p\leq 0,001$) y con Información ($r=0,347$, $p\leq 0,001$), por lo que se procedió a realizar un análisis de covarianza. Tanto la variable sexo como Información resultaron significativas (sexo: $F_{(1,103)}=5,693$, $p=0,019$; Información: $F_{(1,103)}=7,464$, $p=0,007$). Una vez controlado el efecto de estas variables se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos (tabla 23).

Tabla 23. Medias de la puntuación total en el subtest de cubos (WAIS-III) para los grupos de edad ajustadas por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Cubos WAIS-III	41,48 (1,41)	41,60 (1,56)	38,91 (1,67)	0,888	NS

2.3.1.4. MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS

Test de Dígitos (WMS-III)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las variables analizadas (tabla 24).

Tabla 24. Test de Dígitos (Directos e Inversos).

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Dígitos Directos (puntuación)	8,39 (2,04)	8,48 (1,84)	8,55 (2,24)	0,055	NS
Dígitos Inversos (puntuación)	6,15 (1,66)	6,42 (2,15)	6,62 (2,62)	0,426	NS

Las variables Dígitos Directos e Inversos mostraron relación con el sexo (Directo puntuación: $F_{(1,101)}=19,61$, $p \leq 0,001$; Inverso puntuación: $F_{(1,100)}=4,286$, $p=0,041$) y con Información (Dígitos Directos puntuación: $r=0,385$, $p \leq 0,001$; Dígitos Inversos puntuación: $r=0,348$, $p \leq 0,001$). Se realizaron análisis de covarianza para controlar los efectos de estas variables. La covariable sexo resultó significativa para la variable Dígitos Directos puntuación ($F_{(1,103)}=9,850$, $p=0,002$) pero no para la variable Dígitos Inversos puntuación ($F_{(1,102)}=0,744$, $p=0,391$). La covariable Información resultó significativa para la variable Dígitos Directos puntuación ($F_{(1,103)}=7,996$, $p=0,006$) y Dígitos Inversos puntuación ($F_{(1,103)}=9,016$, $p=0,003$). Una vez controlado el efecto de las variables sexo e Información se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 25).

Tabla 25. Medias del Test de Dígitos para los grupos de edad ajustados por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Dígitos Directos (puntuación)	8,51 (0,28)	8,42 (0,32)	8,46 (0,34)	0,022	NS
Dígitos Inversos (puntuación)	6,28 (0,32)	6,37 (0,35)	6,5 (0,38)	0,094	NS

Test de Localización Espacial (LoE) (WMS-III)

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables de la tarea Localización Espacial (LoE Directo puntuación e LoE Inverso Puntuación) (tabla 26).

Tabla 26. Test de Localización Espacial (Directos e Inversos).

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
LoE Directo (puntuación)	8,29 (1,72)	8,27 (2,18)	8,21 (1,95)	0,017	NS
LoE Inverso (puntuación)	7,63 (1,62)	7,33 (1,78)	7,76 (1,86)	0,501	NS

Se realizó un análisis de covarianza para controlar el efecto de las variables sexo e Información. Sexo e Información mostraron un efecto y relación significativa sobre las variables: LoE Directo puntuación (sexo: $F_{(1,101)}=4,285$, $p=0,041$; Información: $r=0,240$, $p=0,015$), y LoE Inverso puntuación: (sexo: $F_{(1,101)}=4,003$, $p=0,048$; Información: $r=0,330$, $p\leq 0,001$). La covariable sexo no resultó significativa sobre las variables (LoE Directo puntuación: $F_{(1,103)}=1,494$, $p=0,225$ y LoE Inverso puntuación: $F_{(1,103)}=0,707$, $p=0,403$). Atendiendo a la covariable Información, ésta mostró una influencia significativa sobre la variable LoE Inverso puntuación ($F_{(1,103)}=8,747$, $p=0,004$) y no significativa sobre LoE Directo puntuación ($F_{(1,103)}=3,509$, $p=0,064$). Una vez controlado el efecto de estas

variables se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 27).

Tabla 27. Medias del Test de Localización Espacial para los grupos de edad ajustados por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
LoE Directo (puntuación)	8,37 (0,30)	8,24 (0,33)	8,14 (0,35)	0,12	NS
LoE Inverso (puntuación)	7,73 (0,26)	7,30 (0,29)	7,67 (0,31)	0,688	NS

Test de Stroop

En el ANOVA realizado para la variable edad se objetivaron diferencias significativas entre los grupos en la Lámina 3 del Stroop (tabla 28). Los análisis *post-hoc* mostraron que el grupo de 55±2 años presentó una peor ejecución en esta variable que el grupo de 50±2.

Tabla 28. Test de Stroop.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=32)	60±2 (n=28)	F	P
Lámina 1*	106,90 (13,29)	100,38 (21,99)	101,76 (16,38)	1,463	NS
Lámina 2	72,83 (12,86)	69,34 (11,37)	68 (12,60)	1,443	NS
Lámina 3	42,71 (7,83)	37,59 (7,70)	38,86 (9,68)	3,751	0,027
Índice de Golden**	-0,347 (6,71)	-2,7498 (7,25)	-0,0606 (6,85)	1,461	NS

*60±2 (n=29); **50±2 (n=41)

La variable sexo no mostró efecto significativo sobre las variables del Test de Stroop estudiadas. Con el propósito de controlar el efecto de la variable Información, que correlacionó significativamente con la Lámina 1 ($r=0,283$, $p=0,004$), la Lámina 2 ($r=0,198$, $p=0,047$), la Lámina 3 ($r=0,334$, $p=0,001$) y el Índice de Golden ($r=0,276$, $p=0,005$) del

Stroop, se realizó un análisis de covarianza. La covariable Información resultó ser significativa para las tres láminas y para el Índice de Golden (Lámina 1: $F_{(1,98)}=10,406$, $p=0,002$; Lámina 2: $F_{(1,97)}=5,296$, $p=0,024$; Lámina 3: $F_{(1,97)}=16,547$, $p\leq 0,001$; Índice de Golden: $F_{(1,97)}=8,545$, $p=0,004$). Tras controlar su efecto, los resultados obtenidos fueron similares a los mostrados anteriormente. Únicamente hubo diferencias significativas en la Lámina 3 del Stroop (tabla 29; figura 8). Sin embargo, las comparaciones por pares revelaron que los grupos de 55 ± 2 y 60 ± 2 años mostraron un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años en la Lámina 3 del test de Stroop.

Tabla 29. Medias del Test de Stroop para los grupos de edad ajustados por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Lámina 1*	107,72 (2,59)	100,20 (2,92)	100,79 (3,08)	2,333	NS
Lámina 2	73,26 (1,89)	69,26 (2,13)	67,46 (2,29)	2,085	NS
Lámina 3	43,20 (1,22) ^{a,b}	37,50 (1,37)	38,24 (1,47)	5,795	0,004
Índice de Golden**	-0,041 (1,05)	-2,810 (1,18)	-0,440 (1,27)	1,695	NS

*60±2 (n=29), **50±2 (n=41). ^a $p < 0,05$ entre los grupos de 50±2 y 55±2 años. ^b $p < 0,05$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

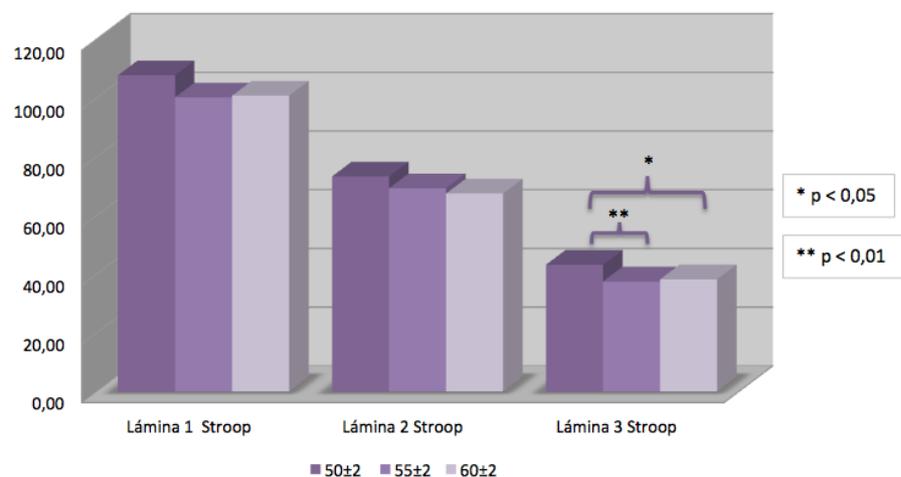


Figura 8. Test de Stroop para los grupos de edad (ajustado por Información).

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

El rendimiento de los distintos grupos de edad no difirió significativamente en las modalidades de fluidez verbal administradas (tabla 30).

Tabla 30. Test de Fluidez Verbal ante Consignas.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Fluidez Fonética	39,17 (14,03)	38,36 (11,42)	40,93 (12,87)	0,316	NS
Fluidez Semántica	23,80 (5,70)	22,27 (5,57)	21,93 (5,74)	1,127	NS
Fluidez de Acciones	21,07 (8,65)	19,15 (6,06)	20,86 (8,57)	0,613	NS

No se objetivó un efecto del sexo sobre las variables de fluidez verbal estudiadas. La puntuación total en cada una de las tres modalidades correlacionó significativamente con Información (Fonética: $r=0,422$, $p\leq 0,001$; Semántica: $r=0,402$, $p\leq 0,001$; Acciones: $r=0,467$, $p\leq 0,001$), por lo que se realizó un análisis de covarianza. La covariable Información resultó significativa para las tres modalidades (Fonética: $F_{(1,99)}=21,471$, $p\leq 0,001$; Semántica: $F_{(1,99)}= 22,617$, $p\leq 0,001$; Acciones: $F_{(1,99)}= 29,678$, $p\leq 0,001$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 31).

Tabla 31. Medias de las distintas modalidades de fluidez verbal para los grupos de edad ajustados por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Fluidez Fonética	40,06 (1,85)	38,07 (2,05)	40,00 (2,19)	0,314	NS
Fluidez Semántica	24,29 (0,81)	22,14 (0,89)	21,51 (0,96)	2,655	NS
Fluidez de Acciones	21,69 (1,09)	18,95 (1,21)	20,22 (1,30)	1,425	NS

Funciones premotoras

Los tres grupos de edad mostraron un rendimiento similar en las tareas premotoras, no mostrando diferencias estadísticamente significativas en su ejecución (tabla 32).

Tabla 32. Funciones premotoras.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Alternancias Motoras Total (dcha. + izq.)	37,39 (8,52)	35,12 (10,99)	35,66 (10,76)	0,524	NS
Coordinación recíproca	60,02 (17,37)	57,12 (18,92)	54,07 (16,18)	0,983	NS
Inhibición motora	19,73 (0,59)	19,76 (0,56)	19,86 (0,52)	0,556	NS

Se encontraron diferencias significativas asociadas al sexo en las variables Coordinación Recíproca ($F_{(1, 101)}=12,086$ $p\leq 0,001$) e Inhibición Motora ($F_{(1, 96,159)}=3,969$, $p=0,049$). Por otro lado, Información no mostró correlación significativa con las distintas tareas premotoras. Por tanto, se procedió a incluir el sexo como covariable. Los análisis mostraron que la variable sexo tuvo un efecto significativo sobre la variable Coordinación Recíproca ($F_{(1,99)}=12,357$, $p\leq 0,001$) pero no sobre la variable Inhibición Motora ($F_{(1,99)}=3,855$, $p=0,052$). Una vez controlado los efectos de esta variable, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 33).

Tabla 33. Medias de la ejecución en las funciones premotoras para los grupos de edad ajustados por sexo.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Coordinación recíproca	60,28 (2,60)	56,78 (2,90)	54,10 (3,09)	1,205	NS

2.3.1.5. APRENDIZAJE Y MEMORIA

Subtest de Textos (WMS-III)

En la tabla 34 se presentan los resultados obtenidos en el Subtest de Textos. Los grupos de edad no se diferenciaron significativamente en las variables estudiadas.

Tabla 34. Subtest de Textos (WMS-III)

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato A+B1+B2	43,20 (8,66)	39,91 (9,88)	40,83 (9,93)	1,206	NS
Rdo. LP. A+B	26,83 (6,61)	25,24 (8,04)	25,90 (6,62)	0,467	NS
Reconocimiento A+B	25,78 (2,57)	25,42 (2,78)	25,31 (2,88)	0,291	NS

No se obtuvo efecto significativo de la variable sexo sobre las medidas analizadas de la tarea de Textos. Por otro lado, se realizó un ANCOVA con el fin de controlar el efecto de Información, dada su correlación significativa con cada una de las variables: Rdo. Inmediato A+B1+B2 ($r=0,462$, $p<0,001$), Rdo. LP Total ($r=0,415$, $p\leq 0,001$) y Reconocimiento Total ($r=0,480$, $p\leq 0,001$). Los resultados del análisis mostraron una influencia significativa de Información sobre todas las variables: Rdo. Inmediato A+B1+B2 ($F_{(1,99)}=31,491$, $p\leq 0,001$), Rdo. LP Total ($F_{(1,99)}=22,631$, $p\leq 0,001$), Reconocimiento Total ($F_{(1,99)}=32,529$, $p\leq 0,001$). Una vez controlado el efecto de la variable Información, se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 35).

Tabla 35. Medias de la ejecución en el Subtest de Textos (WMS-III) para los grupos de edad ajustados por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato A+B1+B2	43,95 (1,30)	39,66 (1,44)	40,04 (1,54)	3,034	NS
Rdo. LP. A+B	27,33 (1,01)	25,08 (1,12)	25,37 (1,20)	1,326	NS
Reconocimiento A+B	26,00 (0,37)	25,35 (0,41)	25,08 (0,44)	1,394	NS

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad en las variables del TAVEC (tabla 36).

Tabla 36. TAVEC.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Curva Ensayo 1	7,46 (1,7)	7,27 (1,97)	7,28 (1,89)	0,13	NS
Curva Total	58,56 (7,89)	58,03 (8,80)	57,27 (7,86)	0,209	NS
Rdo. Lista B (interferencia)	6,41 (1,48)	6,00 (1,80)	6,66 (2,45)	0,959	NS
Rdo. CP	12,17 (3,24)	12,88 (2,90)	11,97 (2,13)	1,031	NS*
Rdo. LP	14,27 (2,48)	14,48 (1,95)	14,48 (1,43)	0,118	NS*
Rcnto.	15,61 (0,54)	15,70 (0,58)	15,79 (0,41)	0,992	NS*

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza.

Se encontró un efecto significativo del sexo sobre la variable Curva Total ($F_{(1, 91,700)} = 7,691, p=0,007$). La variable Información correlacionó significativamente con la variable Reconocimiento ($r=0,227, p=0,021$). Además, las siguientes variables mostraron tanto un efecto significativo de la variable sexo como una correlación significativa con

Información: Rdo. CP (sexo: $F_{(1, 101)} = 5,416$, $p=0,022$; Información: $r = 0,243$, $p=0,013$) y Rdo. LP (sexo: $F_{(1, 96,698)} = 7,641$, $p=0,022$; Información: $r = 0,239$, $p=0,015$). Para controlar el efecto del sexo y de Información sobre estas variables, se procedió a realizar varios ANCOVAS. Los resultados objetivaron que la covariable sexo fue significativa para todas las variables: Curva Total ($F_{(1, 99)} = 7,643$, $p=0,007$), Rdo. CP ($F_{(1, 98)} = 14,858$, $p \leq 0,001$) y Rdo. LP ($F_{(1, 98)} = 18,255$, $p \leq 0,001$). La covariable Información resultó significativa sobre las variables Rdo. CP ($F_{(1, 98)} = 15,697$, $p \leq 0,001$), Rdo. LP ($F_{(1, 98)} = 16,128$, $p \leq 0,001$) y Reconocimiento ($F_{(1, 99)} = 4,647$, $p=0,034$). Una vez controlados todos los efectos de las variables sexo e Información se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 37).

Tabla 37. Medias de la ejecución en el TAVEC para los grupos de edad ajustados por sexo e Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Curva Total*	58,47 (1,24)	58,16 (1,38)	57,26 (1,47)	0,202	NS
Rdo. CP	12,31 (0,41)	12,88 (0,45)	11,77 (0,49)	1,407	NS
Rdo. LP	14,36 (0,29)	14,49 (0,32)	14,34 (0,35)	0,063	NS
Rcnto.**	15,63 (0,08)	15,69 (0,09)	15,77 (0,09)	0,673	NS

*Medias ajustadas únicamente por la variable sexo. ** Medias ajustadas únicamente por la variable Información.

8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT)

En la tabla 38 se presentan los resultados obtenidos con respecto al efecto de la edad en la tarea de 8/30 SRT. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 38. 8/30 SRT.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Curva Ensayo 1	5,63 (1,50)	5,39 (1,20)	5,31 (1,23)	0,572	NS
Curva Total	33,02 (5,90)	32,24 (5,62)	32,34 (4,43)	0,228	NS
Rdo. Lista B	5,37 (1,46)	4,64 (1,71)	4,83 (2,09)	2,063	NS*
Rdo. CP	6,98 (1,62)	6,78 (1,52)	6,52 (1,40)	0,752	NS
Rdo. LP	6,83 (1,63)	6,18 (1,96)	6,48 (1,45)	1,343	NS
Reconocimiento	1,90 (0,30)	1,73 (0,63)	1,93 (0,37)	1,162	NS*

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza.

Las variables sexo e Información no mostraron relación significativa con las variables del 8/30 SRT analizadas.

Subtest de Dibujos (WMS-III)

Los resultados del ANOVA no mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las variables analizadas del Subtest de Dibujos (tabla 39).

Tabla 39. Subtest de Dibujos (WMS-III).

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato	87,44 (8,23)	84,70 (10,18)	85,03 (8,73)	1,021	NS
Rdo. LP	73,22 (16,09)	72,39 (17,56)	65,38 (17,71)	2,027	NS
Reconocimiento	45,24 (2,24)	44,97 (2,51)	44,34 (2,54)	1,196	NS
Copia	99,61 (2,33)	99,45 (2,77)	98,55 (3,18)	1,393	NS

No se objetivó efecto significativo de la variable sexo sobre las medidas estudiadas en la tarea de Dibujos, por lo que no fue necesario introducirla en el análisis como covariable. Sin embargo, la variable Información correlacionó significativamente con las

siguientes variables: Rdo. Inmediato ($r=0,258$, $p=0,009$), Rdo. LP ($r=0,325$, $p=0,005$), Reconocimiento ($r=0,236$, $p=0,016$) y Copia ($r=0,275$, $p=0,005$). Se procedió a realizar un análisis de covarianza. La covariable Información resultó ser significativa sobre todas las variables: Rdo. Inmediato ($F_{(1,99)}=8,535$, $p=0,004$), Rdo. LP ($F_{(1,99)}=14,594$, $p\leq 0,001$), Reconocimiento ($F_{(1,99)}=7,288$, $p=0,008$) y Copia ($F_{(1,99)}=9,923$, $p=0,002$). Una vez controlado el efecto de Información, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la variable Rdo. LP (tabla 40; figura 9). El análisis *post-hoc* mostró que el grupo de 60 ± 2 presentó un peor rendimiento en la tarea que el grupo de 50 ± 2 años.

Tabla 40. Medias de la ejecución en el Subtest de Dibujos (WMS-III) para los grupos de edad ajustadas por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato	87,86 (1,37)	84,56 (1,52)	84,60 (1,62)	1,715	NS
Rdo. LP	74,22 (2,51) ^a	72,06 (2,78)	64,34 (2,98)	3,358	0,039
Reconocimiento	45,35 (0,37)	44,94 (0,41)	44,24 (0,44)	1,879	NS
Copia	99,74 (0,41)	99,41 (0,46)	98,41 (0,49)	2,243	NS

^a $p < 0,05$ entre los grupos de 50 ± 2 y 60 ± 2 años.

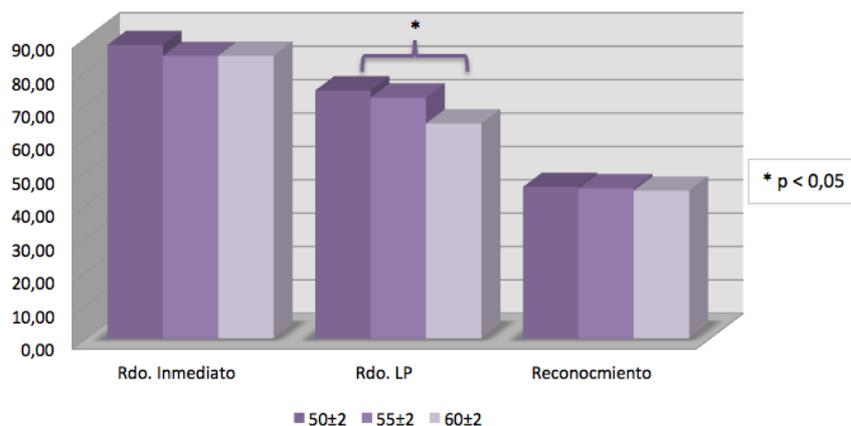


Figura 9. Rendimiento en el Subtest de Dibujos para los grupos de edad (ajustado por Información).

El perfil de resultados sugiere que entre los 50 y 60 años existe un deterioro del componente de recuperación espontánea de información visual, sin cambios significativos en los componentes de adquisición y consolidación. Dado que encontramos diferencias significativas relacionadas con la edad en el FRT, nos propusimos estudiar si las diferencias asociadas a la edad en Rdo. LP de dibujos podrían estar relacionadas con un componente visoperceptivo. No encontramos una correlación significativa entre Rdo. LP y FRT ($r=0,073$, $p=0,463$). Por lo tanto, las diferencias entre los grupos de edad obtenidas en Rdo. LP de dibujos no parecen estar relacionadas con un déficit visoperceptivo.

Teniendo en cuenta el análisis anterior, decidimos profundizar en la relación entre el rendimiento en Rdo. LP de dibujos y otros componentes cognitivos que podrían estar asociados con dicha variable: componente mnésico de recuperación espontánea (Rdo. LP en Textos); componente visual/visoconstructivo (Puntuación Total en el Subtest de Cubos WAIS-III); y componente ejecutivo en una prueba visual (Puntuación total en Localización Espacial Inversa). Para ello, en primer lugar se correlacionó Rdo. LP con las variables señaladas. Encontramos correlaciones significativas entre Rdo. LP Dibujos y todas las variables (Textos Rdo. LP: $r=0,319$, $p=0,001$; Cubos WAIS-III: $r=0,22$, $p=0,027$ y LoE Inverso puntuación: $0,272$, $p=0,006$). En segundo lugar, realizamos varios análisis de covarianza para estudiar el efecto de estas variables en el rendimiento en Rdo. LP de Dibujos. Para ello, realizamos un ANCOVA introduciendo como covariables Rdo. LP Textos e Información, ambas variables resultaron significativas (Rdo. LP Textos: $F_{(1,98)}=11,093$, $p=0,001$; Información: $F_{(1,98)}=4,758$, $p=0,032$). Una vez controlado sus efectos, no se mantuvo la existencia de diferencias significativas entre los grupos de edad en la variable Rdo. LP de Dibujos (tabla 41). En un segundo análisis de covarianza, se introdujeron las covariables Cubos WAIS-III e Información. Se encontró un efecto

significativo de Información ($F_{(1,98)} = 8,494$, $p = 0,004$) pero no de la variable Cubos WAIS-III ($F_{(1,98)} = 3,818$, $p = 0,054$). Por último, se realizó un ANCOVA con las covariables LoE Inverso puntuación e Información. Las dos covariables resultaron significativas (LoE Inverso puntuación: $F_{(1,98)} = 8,699$, $p = 0,004$; Información: $F_{(1,98)} = 7,554$, $p = 0,007$). Una vez controlado sus efectos, se mantuvieron las diferencias entre los grupos de edad (tabla 41). El grupo de 60 ± 2 presentaba un peor rendimiento en Rdo. LP de Dibujos que el grupo de 50 ± 2 años.

Tabla 41. Medias para el rendimiento en memoria a LP de Dibujos ajustadas por Información y Rdo. LP Textos, Cubos WAIS-III y LoE Inverso.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Rdo. LP Dibujos (Textos Rdo. LP)	73,21 (2,41)	72,84 (2,66)	64,88 (2,84)	2,952	NS
Rdo. LP Dibujos (LoE Inverso)	73,79 (2,42)	72,81 (2,69)	64,10 (2,87)	3,747	0,027

En resumen, el patrón de resultados obtenido en la propia tarea de Dibujos, así como los análisis complementarios realizados muestran que las diferencias entre los grupos de edad en Rdo. LP de dibujos parecen estar relacionadas con el componente de recuperación espontánea de la información, más que con un componente visoperceptivo, visual/visoconstructivo, o ejecutivo de memoria operativa visual.

Torre de Hanoi

No se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos de edad en las variables estudiadas de la Torre de Hanoi (tabla 42).

Tabla 42. Torre de Hanoi.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Curva total movimientos	128,93 (30,23)	136,53 (39,42)	125,10 (23,83)	1,034	NS
LP total movimientos	24,24 (7,81)	25,47 (10,59)	23,97 (7,44)	0,27	NS

Las variables sexo e Información no presentaron relaciones significativas con las variables de la Torre de Hanoi, por lo que no fue necesario realizar análisis de covarianza.

FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

Atendiendo a los **aciertos**, los resultados de la ejecución total mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad en Denominación de Sustantivos. El análisis *post-hoc* mostró que el grupo de 60±2 obtuvo un menor número de aciertos en esta tarea que el grupo de 50±2 años. En la tarea de Denominación de Acciones no se encontraron diferencias significativas en el número de aciertos. En cuanto a los **tiempos de respuesta**, se hallaron diferencias significativas únicamente en el tiempo medio de aciertos en la tarea de Denominación de Sustantivos. El análisis *post-hoc* de esta variable puso de manifiesto que el grupo de 60±2 presentó una mayor lentitud en la producción de aciertos que el grupo de 50±2 años (tabla 43).

Tabla 43. Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS).

		50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Sustantivos	Aciertos	38,44 (0,84) ^a	38,36 (1,08)	37,66 (1,97)	3,394	0,037
	Tiempo aciertos	1044,63 (246,28) ^a	1129,36 (340,91)	1259,39 (399,30)	3,32	0,044*
Acciones	Aciertos	18,56 (0,59)	18,67 (0,54)	18,59 (0,63)	0,311	NS
	Tiempo aciertos	1093,51 (236,59)	1213,57 (336,92)	1268,06 (356,48)	2,933	NS

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^ap<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

La variable sexo no fue tratada como covariable dado que no presentó efecto significativo sobre las variables analizadas de esta tarea. En la modalidad Denominación de Sustantivos, la variable Información correlacionó significativamente con las variables aciertos ($r=0,207$, $p=0,036$) y tiempo medio ($r=-0,317$, $p\leq 0,001$), por lo que se procedió a realizar varios análisis de covarianza. La covariable Información resultó significativa sobre la variable aciertos ($F_{(1,99)}=6,395$, $p=0,013$) y sobre la variable tiempo medio aciertos ($F_{(1,99)}=15,334$, $p\leq 0,001$). Una vez controlado el efecto de Información se mantuvieron las diferencias significativas entre los grupos de edad. Por lo tanto, el grupo de 60±2 presentó un menor número de aciertos y una mayor lentitud de respuesta que el grupo de 50±2 años. Por otro lado, en la modalidad Denominación de Acciones, la variable Información mostró una relación significativa con la variable tiempo medio aciertos ($r=-0,196$, $p=0,050$), por lo que se incluyó como covariable. Información resultó significativo sobre la variable tiempo medio aciertos ($F_{(1,97)}=5,914$, $p=0,017$), mostrando diferencias significativas entre los grupos de edad. En este sentido, el grupo de 60±2 presentó una respuesta más lenta en los aciertos que el grupo de 50±2 años (tabla 44; figura 10).

Tabla 44. Medias de la ejecución en Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS) para los grupos de edad, ajustadas por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Sustantivos Aciertos	38,49 (0,20) ^a	38,35 (0,22)	37,60 (0,24)	4,365	0,015
Tiempo aciertos	1025,78 (48,27) ^a	1132,44 (53,70)	1282,82 (57,72)	5,776	0,004
Acciones Tiempo aciertos	1081,11 (47,67) ^a	1217,31 (52,20)	1281,37 (56,91)	3,947	0,022

^ap<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

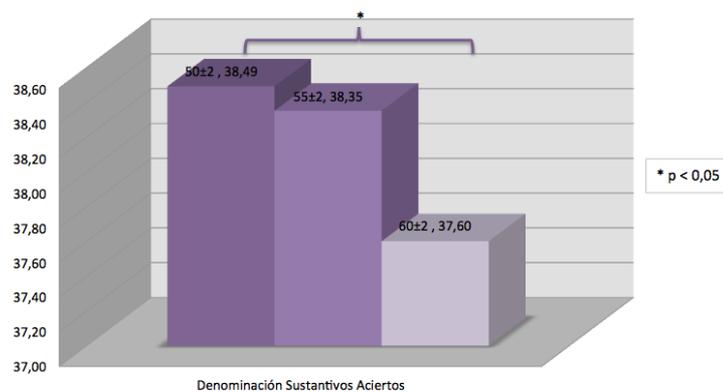


Figura 10. Aciertos en la Tarea Denominación de Sustantivos para los grupos de edad (ajustado por Información).

En resumen, los resultados obtenidos en la tarea de denominación de acciones y sustantivos muestran que el grupo de 60±2 años obtuvo un menor número de aciertos en la modalidad de sustantivos y, tardó más tiempo en responder en ambas modalidades, sustantivos y acciones. Teniendo en cuenta que obtuvimos diferencias significativas entre los grupos de edad en la variable FRT, nos proponemos estudiar si el rendimiento en denominación es independiente del componente visoperceptivo y, por lo tanto, si se explica mejor por el componente de acceso al léxico. Para ello, correlacionamos la variable FRT con las variables de denominación (Sustantivos Aciertos, Sustantivos Tiempo Aciertos y Acciones Tiempo Aciertos). No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas (tabla 45). Por lo tanto, estos resultados sugieren que el efecto de la edad

sobre la denominación de acciones y sustantivos parece explicarse principalmente por el componente de acceso al léxico.

Tabla 45. Correlaciones con FRT.

	r	p
Sustantivos Aciertos	0,094	NS
Sustantivos Tiempo Aciertos	-0,183	NS
Acciones Tiempo Aciertos	-0,169	NS

Con respecto a los **errores**, se objetivaron diferencias significativas en el número de errores totales en la tarea de Denominación de Sustantivos. Los análisis *post-hoc* indicaron que el grupo de 60±2 cometió un mayor número de errores que el grupo de 50±2 años (tabla 46). En la tarea de Denominación de Acciones no se hallaron diferencias significativas en el número de errores totales.

Tabla 46. Errores en Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Sustantivos Errores	0,07 (8,26) ^a	0,33 (0,96)	0,79 (1,42)	4,553	0,016*
Acciones Errores	0,34 (0,53)	0,27 (0,52)	0,38 (0,62)	0,301	NS

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza. ^a p<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

No se obtuvo un efecto significativo del sexo sobre estas variables, por lo que no se introdujo en los ANCOVAs. En la tarea Denominación de Sustantivos, Información correlacionó significativamente con la variable número de errores (r=-0,291, p=0,003) por lo que se introdujo como covariable en el análisis. Los resultados mostraron que Información resultó significativa sobre la variable número de errores (F_(1,99)=13,929, p≤0,001). Una vez controlado su efecto, se mantuvieron las diferencias obtenidas en el

ANOVA. De esta manera, el grupo de 60 ± 2 años presentó un mayor número de errores que el grupo de 50 ± 2 . Con respecto a la modalidad de Denominación de Acciones, Información también mostró una correlación significativa con la variable número de errores ($r=-0,226$, $p=0,022$), por lo que se introdujo como covariable. Los resultados del ANCOVA revelaron que la variable Información ejercía un efecto significativo sobre el número de errores ($F_{(1,86)}=8,711$, $p=0,004$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 47; figura 11).

Tabla 47. Medias de los errores en Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS) para los grupos de edad, ajustadas por Información.

	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Sustantivos Errores	0,19 (0,14) ^a	0,35 (0,15)	0,85 (0,16)	7,309	0,001
Acciones Errores	0,32 (0,08)	0,28 (0,09)	0,40 (0,10)	0,397	NS

^a $p < 0,05$ entre los grupos de 50 ± 2 y 60 ± 2 años.

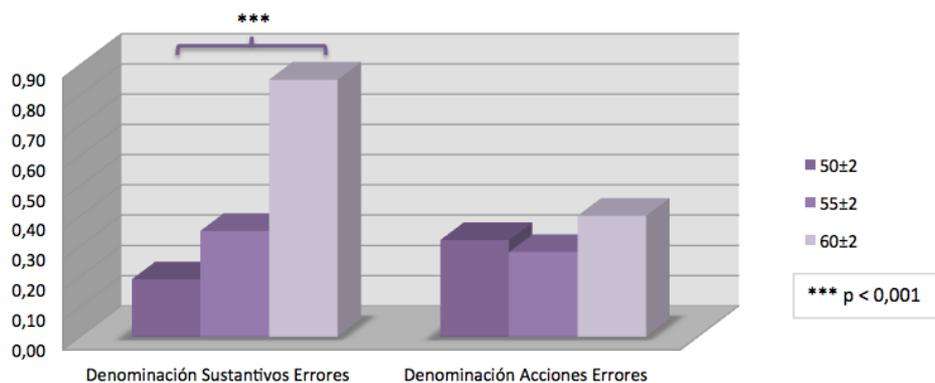


Figura 11. Errores en Denominación de Acciones y Sustantivos (ajustado por Información).

Asociación semántica

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las variables de la prueba de asociación semántica (tabla 48).

Tabla 48. Asociación Semántica.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Aciertos	24,95 (4,47)	25,15 (4,84)	26,10 (0,61)	0,654	NS
Errores	1,98 (4,20)	2,42 (4,46)	1,17 (2,12)	0,84	NS

La variable sexo no se introdujo en los ANCOVAs dado que no presentó efecto significativo sobre las medidas de la tarea de Asociación Semántica. Por otro lado, se realizaron varios ANCOVAs introduciendo Información como covariable dada su correlación significativa con las variables: Aciertos ($r=0,518$, $p\leq 0,001$) y Errores ($r=-0,538$, $p\leq 0,001$). La covariable fue significativa en ambos casos (Aciertos: $F_{(1,98)}= 34,852$, $p\leq 0,001$; Errores: $F_{(1,98)}= 40,195$, $p\leq 0,001$). Una vez controlado el efecto de Información se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 49).

Tabla 49. Medias en Asociación Semántica para los grupos de edad ajustadas por Información.

	50±2 (n=40)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	F	P
Aciertos	25,30 (0,59)	25,05 (0,65)	25,74 (0,69)	0,277	NS
Errores	1,65 (0,51)	2,52 (0,56)	1,51 (0,60)	0,936	NS

2.3.1.6. RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS CAMBIOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE MEDIANA EDAD TARDÍA (50-60 AÑOS)

En la tabla 50 se resumen los resultados obtenidos tras la comparación de los tres grupos de edad (50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2), una vez controlada la influencia de las variables sexo e Información. Asimismo, en los casos en que los contrastes resultaron significativos se indica el tamaño del efecto (η^2 parcial), siguiendo para su interpretación la convención pequeño (0,10), mediano (0,25) y grande (0,40).

En todas las medidas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, el grupo de mayor edad (60 ± 2 años) presentó un rendimiento inferior al grupo de menor edad (50 ± 2 años). Estas medidas fueron las siguientes: prueba de cálculo del MMSE, tiempo motor del PC-Vienna System, puntuación en el FRT, recuerdo a LP en el Subtest de Dibujos (WMS-III), tarea de Denominación de Sustantivos (aciertos, tiempo medio aciertos y errores) y tarea de Denominación de Acciones (tiempo medio aciertos). Por otro lado, los grupos de 55 ± 2 y 60 ± 2 años mostraron un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años en la Lámina 3 del test de Stroop. En todos los casos, el tamaño del efecto resultó pequeño.

Por último, no se obtuvieron diferencias significativas en el resto de medidas del MMSE; Tiempo de Decisión y Tiempo Total de la tarea de tiempos de reacción del PC-Vienna System; PASAT; TMT-A; CTT-A y CTT-B; JLOT; CUBOS; Dígitos (directos e inversos); Localización Espacial (directa e inversa); Láminas 1 y 2 e Índice de Golden del test de Stroop; Fluidez Verbal (modalidades fonética, semántica y de acciones); Funciones Premotoras; todas las medidas estudiadas en Textos, TAVEC y 8/30; Dibujos excepto Rdo.

LP; Torre de Hanoi; Denominación de Acciones (aciertos y errores); y Asociación Semántica (aciertos y errores).

Tabla 50. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación mediana edad *tardía* (50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años). El signo mayor (>) indica un mejor rendimiento.

MEDIDAS ESTUDIADAS	POST-HOC	η^2 PARCIAL
<i>ESTADO COGNITIVO GENERAL</i>		
MMSE Puntuación Total	NS	-
MMSE Cálculo	$50\pm 2 > 60\pm 2$	0,091
Rdo. Inmediato	NS	-
Rdo. LP Espontáneo	NS	-
<i>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN</i>		
PC VIENNA Tiempo Decisión	NS	-
PC VIENNA Tiempo Motor	$50\pm 2 > 60\pm 2$	0,067
PC VIENNA Tiempo Reacción Total	NS	-
PASAT aciertos	NS	-
TMT-A (s.)	NS	-
CTT-A (s.)	NS	-
CTT-B (s.)	NS	-
<i>FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS</i>		
FRT	$50\pm 2 > 60\pm 2$	0,069
JLOT Total	NS	-
CUBOS Puntuación Total WAIS	NS	-
<i>MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS</i>		
Dígitos Directos (puntuación)	NS	-
Dígitos Inversos (puntuación)	NS	-
LoE Directo (puntuación)	NS	-
LoE Inverso (puntuación)	NS	-
STROOP Lámina 1	NS	-
STROOP Lámina 2	NS	-
STROOP Lámina 3	$50\pm 2 > 55\pm 2 / 50\pm 2 > 60\pm 2$	0,107
Índice de Golden	NS	-
Fluidez Fonética	NS	-
Fluidez Semántica	NS	-
Fluidez de Acciones	NS	-
Alternancias motoras	NS	-
Coordinación recíproca	NS	-
Inhibición motora	NS	-
<i>APRENDIZAJE Y MEMORIA</i>		

TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1+B2	NS	-
TEXTOS Rdo. LP. A+B	NS	-
TEXTOS Reconocimiento A+B	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 1	NS	-
TAVEC Curva Total	NS	-
TAVEC Rdo. Lista B (interferencia)	NS	-
TAVEC Rdo. CP libre	NS	-
TAVEC Rdo. LP libre	NS	-
TAVEC Rcnto.	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 1	NS	-
8/30 SRT Curva Total	NS	-
8/30 SRT Rdo. Lista B	NS	-
8/30 SRT Rdo. CP	NS	-
8/30 SRT Rdo. LP	NS	-
8/30 SRT Reconocimiento	NS	-
DIBUJOS Rdo. Inmediato	NS	-
DIBUJOS Rdo. LP	50±2 > 60±2	0,064
DIBUJOS Reconocimiento	NS	-
DIBUJOS Copia	NS	-
HANOI Curva total movimientos	NS	-
HANOI LP total movimientos	NS	-
<i>FUNCIONES LINGÜÍSTICAS</i>		
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS aciertos	50±2 > 60±2	0,081
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio aciertos	50±2 > 60±2	0,107
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores	50±2 > 60±2	0,129
DENOMINACIÓN ACCIONES aciertos	NS	-
DENOMINACIÓN ACCIONES tiempo medio aciertos	50±2 > 60±2	0,075
DENOMINACIÓN ACCIONES errores	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA aciertos	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA errores	NS	-

2.3.2. CAMBIOS NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS LA EDAD EN EL PERIODO DE MEDIANA EDAD TARDÍA

En este apartado se presentan los resultados obtenidos a partir de los datos de neuroimagen. En primer lugar, se exponen los resultados relacionados con el volumen global de sustancia gris (SG) y de las regiones de interés (ROIs) corticales y subcorticales. En segundo lugar, se presentan los resultados del análisis del grosor cortical y, por último, los resultados de los análisis de sustancia blanca (SB).

Se realizaron análisis de varianza univariados para estudiar el efecto de la edad entre los grupos de 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Con el propósito de determinar que grupos diferían entre sí, se efectuaron pruebas *post-hoc* por pares utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. También se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza (ANCOVA) con el propósito de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las diferentes variables. Se controló el efecto de las variables sexo e Información en todos los casos en los que éstas mostraron relación significativa con las variables objeto de estudio. En todos los análisis se consideró $p < 0,05$ como nivel de significación.

2.3.2.1. SUSTANCIA GRIS: ANÁLISIS DEL VOLUMEN

2.3.2.1.1. Volumen global

Se realizó un análisis del volumen global de sustancia gris (SG Global). Este índice se obtuvo a partir del sumatorio de todas las medidas de volumen de sustancia gris, corticales y subcorticales. También se analizaron la sustancia gris cortical global (SG

Cortical) y subcortical global (SG Subcortical). Todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad en el ANOVA realizado (tabla 51, figura 12).

Tabla 51. Medias volumen global sustancia gris (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
SG Global	0,335	0,012	0,332	0,014	0,331	0,014	0,772	NS
SG Cortical	0,297	0,012	0,294	0,013	0,291	0,016	1,191	NS
SG Subcortical	0,038	0,002	0,037	0,002	0,039	0,002	1,553	NS

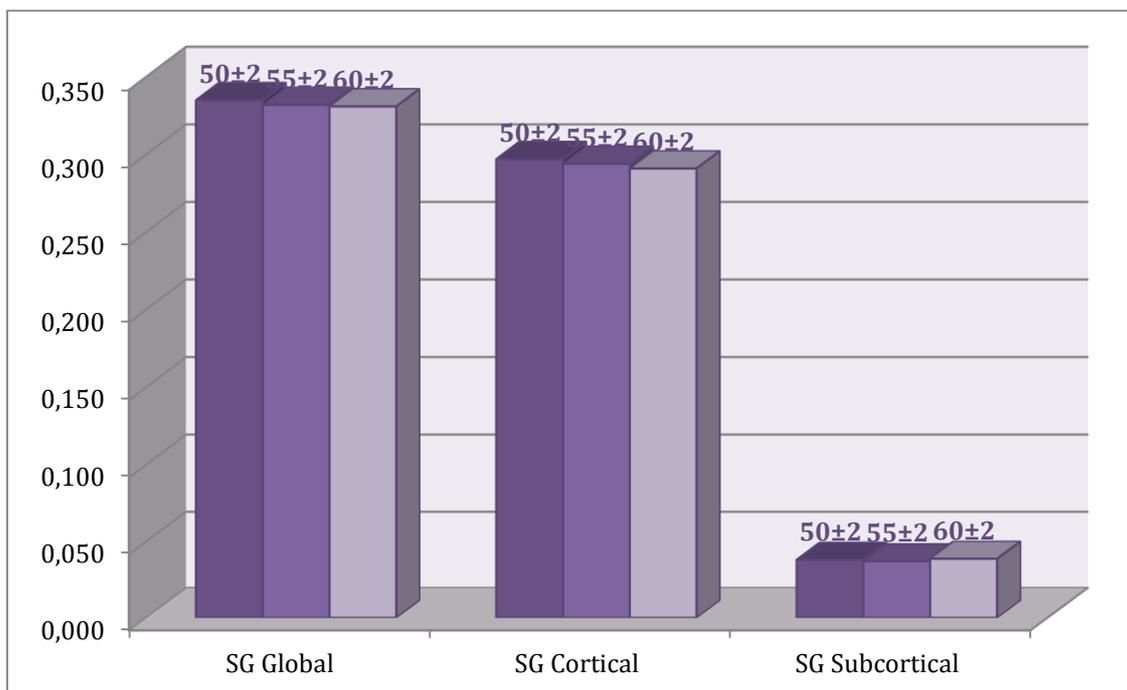


Figura 12. Medidas del volumen global de sustancia gris relativizadas por volumen intracraneal.

Se encontró un efecto de la variable sexo sobre la SG Global ($F_{(1,92)}=6,478$, $p=0,013$) y la SG Cortical ($F_{(1,92)}=5,619$, $p=0,020$), por lo que se realizó un análisis de covarianza. La covariable sexo resultó significativa: SG Global ($F_{(1,90)}=6,453$, $p=0,013$) y SG Cortical ($F_{(1,90)}=5,668$, $p=0,019$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad.

Tabla 52. Medias volumen global sustancia gris ajustadas por sexo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
SG Global	0,335	0,002	0,332	0,003	0,330	0,003	0,818	NS
SG Cortical	0,297	0,002	0,294	0,002	0,292	0,003	1,261	NS

2.3.2.1.2. Volumen ROIs corticales

En la tabla 8 (método) se enumeran las regiones corticales incluidas en el análisis. Todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal.

Con el propósito de clarificar la exposición de los resultados obtenidos, se presentan las ROIs corticales agrupadas por lóbulos. Con respecto a la ROI “Ínsula”, que se encuentra ubicada entre la corteza temporal y parietal inferior de cada hemisferio, y está cubierta por las cortezas operculares frontal, temporal y parietal, hemos decidido comentar sus resultados en la sección del lóbulo temporal.

ROIs lóbulo frontal derecho

Se encontraron diferencias significativas en: G. Frontal Medio (región caudal) y G. Precentral (tabla 53; figura 13). Los resultados obtenidos mostraron que el grupo de 55±2 presentó un menor volumen en el G. Frontal Medio (región caudal) que el grupo de 50±2 años y, por otro lado, el grupo de 60±2 presentó un menor volumen que el de 50±2 años en el G. Precentral.

Tabla 53. Medias del volumen las ROIs del lóbulo frontal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	1,307	0,106	1,287	0,117	1,298	0,139	0,229	NS
G. Frontal Medio (región rostral)	1,026	0,085	0,999	0,082	0,989	0,104	1,490	NS
G. Frontal Medio (región caudal)	0,388 ^a	0,051	0,352	0,055	0,360	0,057	4,170	0,018
Pars Opercularis	0,252	0,039	0,247	0,041	0,251	0,036	0,141	NS
Pars Triangularis	0,265	0,037	0,271	0,036	0,265	0,037	0,315	NS
Pars Orbitalis	0,151	0,026	0,145	0,019	0,142	0,028	1,317	NS
G. Orbital Lateral	0,428	0,035	0,424	0,041	0,414	0,050	0,863	NS
G. Orbital Medial	0,356	0,037	0,351	0,034	0,350	0,046	0,268	NS
G. Precentral* ¹	0,851 ^b	0,064	0,846	0,089	0,799	0,090	3,705	0,028
G. Paracentral	0,225	0,028	0,220	0,031	0,232	0,036	1,087	NS
Polo Frontal	0,066	0,012	0,068	0,013	0,066	0,012	0,337	NS
Cingulado Anterior Rostral	0,136	0,027	0,144	0,030	0,136	0,024	0,856	NS
Cingulado Anterior Caudal	0,145	0,031	0,142	0,037	0,133	0,025	1,153	NS

*¹ 50±2 (n=36). ^a p<0,05 entre los grupos de 50±2 y 55±2. ^b p<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.

La variable sexo presentó un efecto significativo sobre las variables: G. Orbital Medial ($F_{(1,92)}= 7,073$, $p=0,009$), Polo Frontal ($F_{(1,92)}= 8,218$, $p=0,005$) y Cingulado Anterior Caudal ($F_{(1,92)}=6,699$, $p=0,011$). Por otro lado, la variable Información correlacionó significativamente con la medida de volumen Pars Orbitalis ($r= -0,229$, $p=0,027$), por lo que ambas variables se introdujeron en los análisis como covariables. La covariable sexo resultó significativa sobre: G. Orbital Medial ($F_{(1,90)}= 6,951$, $p=0,010$), Polo Frontal ($F_{(1,90)}= 8,181$, $p=0,005$) y Cingulado Anterior Caudal ($F_{(1,90)}= 6,794$, $p=0,011$). Asimismo, la covariable Información también resultó significativa sobre Pars

Orbitalis ($F_{(1,90)} = 3,965$, $p=0,049$). Una vez controlado el efecto de la covariable sexo, no se modificaron los resultados obtenidos en el ANOVA (tabla 54).

Tabla 54. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo frontal derecho ajustadas por sexo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
Pars Orbitalis	0,150	0,004	0,145	0,004	0,143	0,005	0,811	NS
G. Orbital Medial	0,356	0,006	0,351	0,007	0,35	0,007	0,279	NS
Polo Frontal	0,066	0,002	0,068	0,002	0,066	0,002	0,399	NS
Cingulado Anterior Caudal	0,145	0,005	0,142	0,006	0,133	0,006	1,256	NS

ROIs lóbulo frontal izquierdo

No se hallaron diferencias significativas en las medidas de volumen estudiadas en este apartado (tabla 55).

Tabla 55. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo frontal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	1,386	0,097	1,345	0,106	1,326	0,114	2,757	NS
G. Frontal Medio (región rostral)	0,999	0,077	0,965	0,087	0,956	0,102	2,142	NS
G. Frontal Medio (región caudal)	0,420	0,067	0,405	0,055	0,386	0,050	2,608	NS
Pars Opercularis	0,317	0,055	0,312	0,048	0,294	0,043	1,737	NS
Pars Triangularis	0,226	0,036	0,223	0,023	0,222	0,031	0,196	NS
Pars Orbitalis	0,127	0,019	0,121	0,017	0,123	0,016	1,26	NS
G. Orbital Lateral	0,434	0,031	0,418	0,044	0,420	0,041	1,568	NS
G. Orbital Medial	0,377	0,046	0,374	0,047	0,373	0,045	0,069	NS
G. Precentral* ¹	0,836	0,064	0,838	0,070	0,836	0,083	0,007	NS
G. Paracentral	0,212	0,026	0,203	0,023	0,201	0,028	1,82	NS
Polo Frontal	0,049	0,010	0,050	0,010	0,051	0,012	0,216	NS
Cingulado Anterior Rostral* ²	0,176	0,025	0,170	0,027	0,172	0,034	0,395	NS
Cingulado Anterior Caudal* ³	0,123	0,038	0,125	0,034	0,118	0,034	0,29	NS

*¹ 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *² 55±2 (n=29), 60±2 (n=26); *³ 55±2 (n=28), 60±2 (n=26)

Tanto la variable sexo como la variable Información mostraron una relación significativa con la variable G. Precentral (sexo: $F_{(1,90)} = 4,994$, $p=0,028$; Información: $r=-0,259$, $p=0,013$). Asimismo, la variable sexo mostró también un efecto significativo sobre

las variables: G. Superior (sexo: $F_{(1,92)}= 13,996$, $p\leq 0,001$) y Polo Frontal ($F_{(1,92)}= 12,173$, $p\leq 0,001$). Por lo tanto, se realizaron análisis de covarianza introduciendo ambas variables como covariables. La covariable sexo presentó un efecto significativo sobre las siguientes variables: G. Superior ($F_{(1,90)}= 14,656$, $p\leq 0,001$) y Polo Frontal ($F_{(1,90)}= 11,983$, $p\leq 0,001$). Las variables sexo e Información no presentaron efecto significativo sobre la variable G. Precentral (sexo: $F_{(1,87)}= 1,726$, $p=0,192$; Información: $F_{(1,87)}= 3,331$, $p=0,071$). Una vez controlado el efecto de la covariable sexo, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en el G. Superior (tabla 56; figura 13). El análisis *post-hoc* no resultó significativo ($p=0,051$).

Tabla 56. Medias de volumen de las ROIs del lóbulo frontal izquierdo ajustadas por sexo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
G. Superior	1,386	0,018	1,346	0,018	1,325	0,019	3,171	0,047*
Polo Frontal	0,049	0,002	0,050	0,002	0,051	0,002	0,246	NS

* Análisis post-hoc no significativo.

ROIs lóbulo temporal derecho

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de volumen del lóbulo temporal derecho estudiadas (tabla 57).

Tabla 57. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo temporal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior* ¹	0,728	0,067	0,729	0,071	0,735	0,057	0,085	NS
G. Medio	0,763	0,075	0,750	0,080	0,759	0,073	0,268	NS
G. Fusiforme* ²	0,634	0,059	0,631	0,073	0,624	0,051	0,176	NS
C. Transversal	0,067	0,011	0,066	0,013	0,065	0,012	0,196	NS
C. Entorrinal	0,113	0,020	0,107	0,025	0,117	0,016	1,851	NS
C. Parahipocampal	0,137	0,017	0,142	0,019	0,139	0,017	0,544	NS
Ínsula	0,458	0,042	0,451	0,046	0,460	0,050	0,305	NS

*¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29)

La variable sexo presentó un efecto significativo sobre la variable G. Superior ($F_{(1,91)}= 6,525$, $p=0,012$), por lo que fue introducida en el análisis como covariable. La covariable resultó significativa sobre el G. Superior ($F_{(1,89)}= 6,385$, $p=0,013$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (G. Superior: $F_{(2,89)}=0,073$, $p=0,930$).

ROIs lóbulo temporal izquierdo

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 58).

Tabla 58. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo temporal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior* ¹	0,762	0,068	0,753	0,074	0,753	0,064	0,18	NS
G. Medio	0,694	0,075	0,677	0,065	0,696	0,082	0,572	NS
G. Fusiforme* ²	0,653	0,063	0,657	0,065	0,643	0,066	0,339	NS
C. Transversal	0,081	0,013	0,079	0,013	0,084	0,019	0,585	NS
C. Entorrinal	0,131	0,021	0,130	0,024	0,129	0,019	0,043	NS
C. Parahipocampal* ³	0,149	0,016	0,148	0,017	0,149	0,018	0,024	NS
Ínsula	0,435	0,033	0,433	0,040	0,439	0,037	0,183	NS

*¹ 50±2 (n=35), 55±2 (n=29); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³ 50±2 (n=36)

La variable sexo mostró una relación significativa con la C. Parahipocampal ($F_{(1,91)}= 9,011$, $p=0,003$). Por lo tanto, se realizó un análisis de covarianza y se encontró un efecto significativo de la covariable ($F_{(1,89)}=8,792$, $p=0,004$). Una vez controlado este efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (C. Parahipocampal: $F_{(2,89)}=0,015$, $p=0,986$).

ROIs lóbulo parietal derecho

Se encontraron diferencias significativas en G. Cingulado Posterior (tabla 59; figura 13). Los resultados mostraron un menor volumen del G. Cingulado Posterior en el grupo de 60 ± 2 frente al grupo de 50 ± 2 años.

Tabla 59. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo parietal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	0,859	0,079	0,857	0,075	0,839	0,092	0,533	NS
G. Inferior	1,061	0,122	1,046	0,105	1,027	0,098	0,771	NS
G. Supramarginal* ¹	0,648	0,064	0,660	0,072	0,669	0,085	0,658	NS
G. Postcentral* ¹	0,595	0,082	0,595	0,068	0,610	0,052	0,441	NS
Precuña	0,632	0,057	0,635	0,063	0,611	0,067	1,28	NS
G. Cingulado Posterior* ¹	0,215 ^a	0,032	0,199	0,027	0,197	0,020	3,613	0,033*
G. Cingulado Istmo* ²	0,151	0,022	0,159	0,022	0,153	0,022	0,891	NS

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^a $p<0,05$ entre los grupos de 50 ± 2 y 60 ± 2 . *¹ 50 ± 2 (n=36); *² 50 ± 2 (n=36), 55 ± 2 (n=29)

Se encontró una relación significativa de la variable sexo con el volumen del G. Cingulado Posterior ($F_{(1,91)}= 4,164$, $p=0,044$), por lo que se introdujo como covariable. La covariable mostró un efecto significativo ($F_{(1,89)}= 4,232$, $p=0,043$). Una vez controlado este efecto, se mantuvieron las diferencias entre los grupos de edad ($F_{(2,89)}= 4,015$, $p=0,021$).

ROIs lóbulo parietal izquierdo

No se encontraron diferencias significativas en las medidas de volumen estudiadas en este apartado (tabla 60).

Tabla 60. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo parietal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	0,852	0,094	0,854	0,091	0,862	0,075	0,121	NS
G. Inferior	0,869	0,106	0,863	0,097	0,849	0,094	0,314	NS
G. Supramarginal* ¹	0,710	0,067	0,701	0,085	0,730	0,088	1,015	NS
G. Postcentral* ²	0,636	0,064	0,618	0,065	0,633	0,056	0,719	NS
Precuña* ³	0,620	0,060	0,622	0,061	0,599	0,049	1,474	NS
G. Cingulado Posterior	0,208	0,032	0,207	0,028	0,193	0,036	1,566	NS*
G. Cingulado Istmo* ³	0,165	0,026	0,170	0,025	0,171	0,029	0,519	NS

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza. *¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³ 55±2 (n=29)

Se constató una relación significativa de las variables sexo e Información con el G. Inferior (sexo: $F_{(1,92)} = 5,028$, $p=0,027$; Información: $r=-0,248$, $p=0,016$). Asimismo, la variable sexo también se relacionó significativamente con el G. Cingulado Posterior ($F_{(1,92)} = 4,810$, $p=0,031$), y la variable Información con el G. Supramarginal ($r= 0,239$, $p=0,021$). Por lo tanto, se realizaron los análisis de covarianza oportunos. La covariable sexo resultó significativa sobre la medida de volumen del G. Cingulado Posterior ($F_{(1,90)} = 4,993$, $p=0,028$). Por otro lado, la variable Información mostró un efecto significativo sobre el G. Supramarginal ($F_{(1,89)} = 5,049$, $p=0,027$). Los resultados del análisis de covarianza no variaron con respecto a los obtenidos en el ANOVA (tabla 61).

Tabla 61. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo parietal izquierdo ajustadas por sexo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
G. Supramarginal* ¹	0,714	0,013	0,700	0,014	0,726	0,015	0,845	NS
G. Cingulado Posterior	0,208	0,005	0,207	0,006	0,193	0,006	1,941	NS

*¹ 50±2 (n=36).

ROIs lóbulo occipital derecho

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en las medidas de volumen de las ROIs pertenecientes al lóbulo occipital (tabla 62).

Tabla 62. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo occipital derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	0,798	0,088	0,824	0,086	0,799	0,089	0,884	NS
C. Lingual* ¹	0,443	0,055	0,445	0,062	0,430	0,061	0,535	NS
Cuña* ¹	0,186	0,029	0,199	0,037	0,196	0,030	1,552	NS
C. Pericalcarina* ¹	0,138	0,021	0,143	0,031	0,147	0,033	0,924	NS

*¹ 55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no presentaron una relación significativa con las medidas de volumen estudiadas en este apartado, por lo que no fue necesario realizar análisis de covarianza.

ROIs lóbulo occipital izquierdo

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las ROIs del lóbulo occipital izquierdo (tabla 63).

Tabla 63. Medias del volumen de las ROIs del lóbulo occipital izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	0,806	0,086	0,806	0,081	0,794	0,068	0,203	NS
C. Lingual* ¹	0,416	0,054	0,443	0,069	0,417	0,043	1,741	NS*
Cuña* ¹	0,180	0,025	0,188	0,023	0,181	0,030	0,956	NS
C. Pericalcarina* ¹	0,126	0,018	0,137	0,032	0,136	0,037	1,764	NS*

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza. *¹55±2 (n=29)

La variable Información presentó una correlación significativa con la variable C. Pericalcarina ($r=-0,227$, $p=0,029$) por lo que se realizó un análisis de covarianza. La covariable Información resultó significativa ($F_{(1,89)}=6,910$, $p=0,010$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad en el volumen de la C. Pericalcarina ($F_{(2,89)}=2,382$, $p=0,098$).

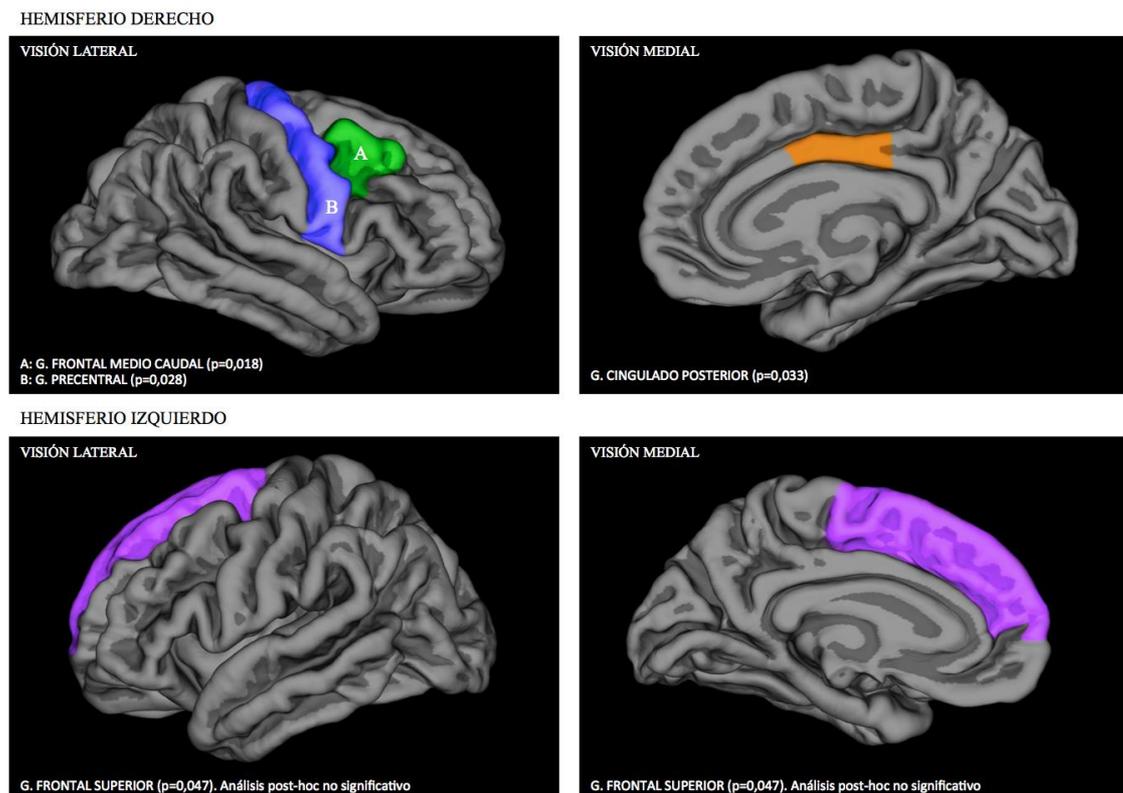


Figura 13. Diferencias en el volumen de sustancia gris en ROIs entre los grupos de edad. Se muestra una visión lateral y medial de cada uno de los hemisferios cerebrales.

2.3.2.1.3. Volumen ROIs subcorticales

Se analizó el volumen de las siguientes estructuras subcorticales: Hipocampo, Amígdala, Tálamo, Núcleo Caudado, Putamen, Globo Pálido y Núcleo Accumbens, tanto del hemisferio derecho como del hemisferio izquierdo. Todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal.

Los resultados mostraron diferencias significativas en el Hipocampo izquierdo (tabla 64). De manera que el grupo de 60±2 años presenta un mayor volumen en esta estructura que el grupo de 50±2 años.

Tabla 64. Medias del volumen de las ROIs de la SG. subcortical (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
HEMISFERIO DERECHO								
Hipocampo	0,289	0,025	0,288	0,025	0,297	0,028	1,116	NS
Amígdala	0,099	0,011	0,102	0,016	0,104	0,011	0,953	NS
Tálamo	0,468	0,044	0,468	0,044	0,477	0,047	0,368	NS
Núcleo Caudado	0,259	0,042	0,258	0,031	0,261	0,032	0,055	NS
Putamen	0,372	0,050	0,366	0,060	0,384	0,052	0,812	NS
Globo Pálido	0,099	0,014	0,094	0,018	0,100	0,015	1,205	NS
Núcleo Accumbens	0,035	0,006	0,035	0,007	0,036	0,006	0,396	NS
HEMISFERIO IZQUIERDO								
Hipocampo	0,275*	0,035	0,285	0,022	0,294	0,026	3,403	0,038
Amígdala	0,096	0,015	0,097	0,014	0,099	0,013	0,265	NS
Tálamo	0,474	0,042	0,479	0,051	0,483	0,043	0,337	NS
Núcleo Caudado	0,274	0,055	0,270	0,059	0,269	0,036	0,086	NS
Putamen	0,401	0,046	0,377	0,050	0,402	0,074	2,271	NS*
Globo Pálido	0,102	0,013	0,103	0,017	0,103	0,019	0,030	NS*
Núcleo Accumbens	0,029	0,006	0,030	0,008	0,031	0,008	0,786	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza. *p<0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años

La variable sexo mostró una relación significativa con: Hipocampo derecho ($F_{(1,92)}=7,537$, $p=0,007$), Tálamo derecho ($F_{(1,92)}=5,673$, $p=0,019$) y Núcleo Accumbens derecho ($F_{(1,92)}=3,930$, $p=0,05$). Además, la variable Información correlacionó significativamente con el Núcleo Caudado derecho ($r=-0,266$, $p=0,010$). Por lo tanto, las variables sexo e Información se incluyeron en los análisis como covariables. La covariable

sexo resultó significativa sobre las medidas de Hipocampo derecho ($F_{(1,90)}=7,467$, $p=0,008$) y Tálamo derecho ($F_{(1,90)}=5,555$, $p=0,021$). La covariable Información resultó significativa sobre el Núcleo Caudado derecho ($F_{(1,90)}=7,242$ $p=0,008$). Una vez controlado el efecto de las covariables, se mantuvieron los resultados obtenidos en el ANOVA (tabla 65).

Tabla 65. Medias del volumen de las ROIs de la SG. subcortical ajustadas por sexo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
HEMISFERIO DERECHO								
Hipocampo	0,289	0,004	0,288	0,005	0,297	0,005	1,148	NS
Tálamo	0,468	0,007	0,469	0,008	0,477	0,008	0,367	NS
Núcleo Caudado	0,257	0,006	0,259	0,006	0,263	0,007	0,247	NS

El resultado descrito anteriormente sobre el aumento del volumen hipocampal izquierdo con la edad es contrario a nuestra hipótesis inicial. Por tanto, decidimos profundizar en este hallazgo. El análisis exploratorio de la distribución de puntuaciones permitió detectar tres casos extremos, uno en el grupo de 55±2 y dos en el grupo de 60±2 años (figura 14). Se realizó un nuevo ANOVA eliminando la puntuación de estos tres participantes para conocer la influencia de estos tres casos. Los resultados mostraron que no existen diferencias entre los grupos de edad en el volumen del hipocampo izquierdo ($F_{(2,88)}=2,886$, $p=0,061$). Teniendo en cuenta estos resultados, parece más razonable concluir que no existen diferencias significativas en el hipocampo izquierdo relacionadas con la edad.

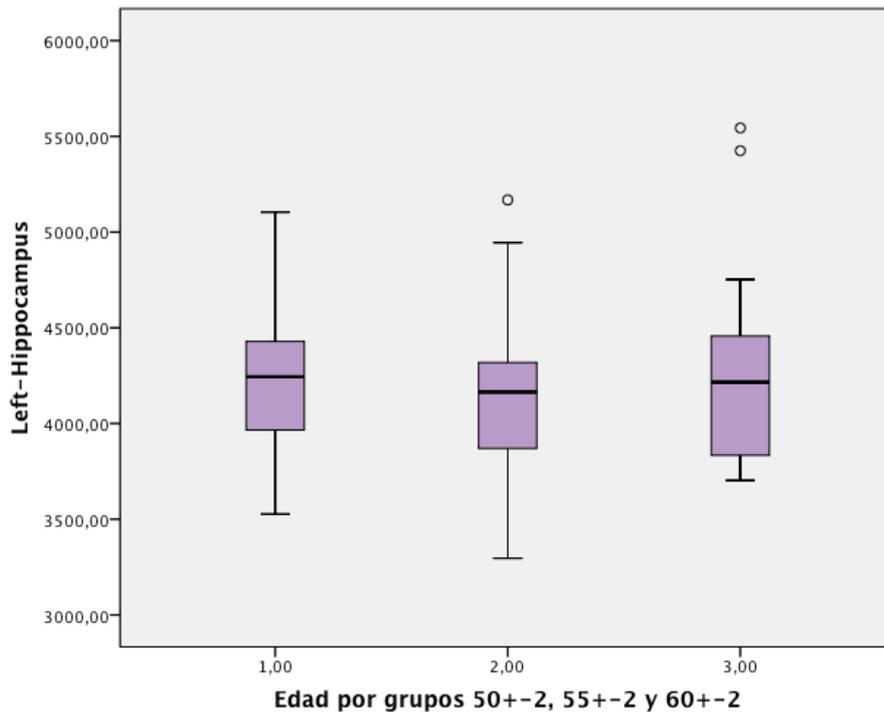


Figura 14. Puntuaciones en la medida de volumen del hipocampo izquierdo para cada grupo de edad (50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2).

2.3.2.1.4. Resumen del análisis de volumen de la sustancia gris

El análisis de los cambios neuroanatómicos que se producen en la sustancia gris entre los 50 y 60 (± 2) años mostró que, a pesar de no existir cambios globales, se detectan cambios a nivel regional. Estos cambios conciernen únicamente a la sustancia gris cortical, especialmente del lóbulo frontal, pero no a la sustancia gris subcortical. En concreto, los resultados muestran una reducción en el volumen del G. Frontal Medio derecho (región caudal), del G. Precentral derecho, del G. Superior izquierdo del lóbulo frontal y del G. Cingulado Posterior derecho.

2.3.2.2. SUSTANCIA GRIS: ANÁLISIS DEL GROSOR CORTICAL

2.3.2.2.1. Volumen global

Se realizó un análisis del grosor cortical global (GC Global). Esta medida se obtuvo a partir del sumatorio de los índices del grosor cortical global del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, obtenidos directamente a partir del “Freesurfer”.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad de 50 ± 2 y 60 ± 2 años ($F_{(2,91)}=6,739$, $p=0,002$). En este sentido, el grupo de 60 ± 2 presentó un menor grosor cortical global que el grupo de 50 ± 2 años.

2.3.2.2.2. Grosor de ROIs corticales

En este apartado se presentan los resultados del análisis de las ROIs de grosor cortical. Se controló el efecto de las variables sexo e Información cuando éstas mostraron un efecto significativo sobre las diferentes medidas de grosor cortical. Siguiendo el esquema del apartado anterior, los resultados se presentan por lóbulos cerebrales.

Grosor cortical lóbulo frontal derecho

Se encontraron diferencias significativas en el G. Superior y G. Orbital Medial (tabla 66; figura 15). Los análisis *post-hoc* mostraron que el G. Superior presenta un menor grosor cortical en el grupo de 60 ± 2 años frente al grupo de 50 ± 2 . Con respecto al G. Orbital Medial, no se obtuvieron diferencias significativas en el análisis *post-hoc*.

Tabla 66. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo frontal derecho.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	2,604 ^a	0,120	2,555	0,119	2,488	0,133	6,857	0,002
G. Frontal Medio (región rostral)	2,303	0,089	2,281	0,112	2,265	0,102	1,189	NS
G. Frontal Medio (región caudal)	2,476	0,116	2,456	0,142	2,405	0,144	2,298	NS
Pars Opercularis	2,573	0,121	2,542	0,144	2,487	0,163	2,871	NS
Pars Triangularis	2,421	0,125	2,391	0,148	2,377	0,169	0,786	NS
Pars Orbitalis	2,376	0,207	2,370	0,176	2,272	0,186	2,67	NS
G. Orbital Lateral	2,506	0,128	2,511	0,121	2,489	0,153	0,208	NS
G. Orbital Medial	2,489	0,167	2,498	0,178	2,389	0,188	3,317	0,041 [*]
G. Precentral ^{*1}	2,467	0,144	2,444	0,149	2,389	0,181	1,948	NS
G. Paracentral	2,187	0,139	2,157	0,137	2,146	0,159	0,723	NS
Polo Frontal	2,608	0,261	2,664	0,229	2,568	0,357	0,835	NS
Cingulado Anterior Rostral	2,767	0,333	2,684	0,245	2,708	0,230	0,701	NS [*]
Cingulado Anterior Caudal	2,516	0,240	2,608	0,244	2,516	0,202	1,637	NS

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^ap≤0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. ^{*}El análisis *post-hoc* no resultó significativo. ^{*1} 50±2 (n=36)

La variable sexo mostró un efecto significativo sobre el Polo Frontal ($F_{(1,92)}= 5,361$, $p=0,023$), por lo que se realizó un análisis de covarianza. La covariable resultó significativa ($F_{(1,90)}= 5,445$, $p=0,022$). Una vez controlado su efecto, se mantiene la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad en el Polo Frontal ($F_{(2,90)}= 0,922$, $p=0,401$). La variable Información no se relacionó significativamente con el grosor cortical de estas regiones.

Grosor cortical lóbulo frontal izquierdo

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en: G. Superior, G. Frontal Medio (región rostral), G. Frontal Medio (región caudal), G. Precentral y G. Paracentral (tabla 67; figura 15). Los resultados mostraron que el grupo de 60±2 años presentó un menor grosor cortical en estas regiones que el grupo de 50±2, a excepción del G. Paracentral, cuyo grosor resultó ser menor en los grupos de 55±2 y 60±2 frente al grupo de 50±2 años.

Tabla 67. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo frontal izquierdo.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	2,666 ^a	0,105	2,593	0,146	2,534	0,129	8,749	0,001
G. Frontal Medio (región rostral)	2,389 ^d	0,092	2,345	0,112	2,319	0,116	3,629	0,030
G. Frontal Medio (región caudal)	2,553 ^c	0,106	2,500	0,148	2,442	0,129	6,010	0,004
Pars Opercularis	2,553	0,107	2,549	0,137	2,500	0,133	1,622	NS
Pars Triangularis	2,438	0,157	2,382	0,100	2,372	0,162	2,027	NS
Pars Orbitalis	2,379	0,207	2,357	0,182	2,292	0,180	1,657	NS
G. Orbital Lateral	2,503	0,120	2,483	0,136	2,490	0,144	0,199	NS
G. Orbital Medial	2,597	0,189	2,534	0,196	2,520	0,203	1,437	NS
G. Precentral* ¹	2,525 ^c	0,119	2,478	0,134	2,416	0,127	5,695	0,005
G. Paracentral	2,232 ^b	0,118	2,154	0,143	2,112	0,111	7,684	0,001
Polo Frontal	2,652	0,332	2,589	0,339	2,674	0,362	0,491	NS
Cingulado Anterior Rostral* ²	2,803	0,244	2,727	0,222	2,664	0,275	2,475	NS
Cingulado Anterior Caudal* ²	2,655	0,238	2,709	0,250	2,647	0,323	0,466	NS

^a p≤0,001 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. ^b p≤0,001 entre los grupos de 50±2 y 55±2/60±2. ^c p≤0,01 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. ^d p≤0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. *¹ 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *² 55±2 (n=29), 60±2 (n=26)

La variable sexo resultó significativa sobre el Polo Frontal ($F_{(1,92)}=5,924$, $p=0,017$), por lo que se introdujo en el análisis como covariable. La covariable presentó un efecto significativo ($F_{(1,90)}=5,784$, $p=0,018$) y, una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad ($F_{(2,89)}=0,480$, $p=0,620$). La variable Información no se relacionó significativamente con las medidas de grosor cortical del lóbulo frontal izquierdo.

Grosor cortical lóbulo temporal derecho

Los resultados mostraron diferencias significativas en el grosor cortical del G. Fusiforme (tabla 68; figura 15). El grupo de 60±2 presentó un menor grosor cortical que el grupo de 50±2 años.

Tabla 68. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo temporal derecho.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior* ¹	2,683	0,127	2,653	0,159	2,650	0,144	0,527	NS
G. Medio	2,797	0,166	2,723	0,196	2,771	0,150	1,571	NS
G. Fusiforme* ²	2,768 ^a	0,112	2,746	0,127	2,674	0,153	4,250	0,017
C. Transversal	2,576	0,224	2,505	0,232	2,461	0,211	2,162	NS
C. Entorrinal	3,109	0,372	2,964	0,394	2,976	0,337	1,610	NS
C. Parahipocampal	2,718	0,179	2,640	0,204	2,613	0,205	2,598	NS
Ínsula	3,051	0,153	2,993	0,177	3,004	0,100	1,378	NS*

* F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^ap≤0,05 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años.*¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29)

Se encontró un efecto significativo de la variable sexo sobre la C. Entorrinal ($F_{(1,92)}=7,474$, $p=0,008$), por lo que se incluyó en el análisis como covariable. La covariable presentó un efecto significativo ($F_{(1,90)}=7,657$, $p=0,007$) que, una vez controlado, no afectó al resultado del ANOVA ($F_{(2,89)}=1,785$, $p=0,178$). No se encontró relación significativa de la variable Información con las medidas del grosor cortical del lóbulo temporal derecho.

Grosor cortical lóbulo temporal izquierdo

Se encontró un efecto significativo de la variable G. Fusiforme (tabla 69; figura 15). Los resultados mostraron que el grupo de 60±2 años presentó un menor grosor cortical que el grupo de 50±2 años.

Tabla 69. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo temporal izquierdo.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	MEDIA	MEDIA	DT	DT	DT		
G. Superior* ¹	2,681	2,639	2,597	0,161	0,192	0,141	1,947	NS
G. Medio	2,756	2,716	2,753	0,188	0,213	0,200	0,381	NS
G. Fusiforme* ²	2,816 ^a	2,799	2,726	0,107	0,135	0,103	4,999	0,009
C. Transversal	2,520	2,438	2,411	0,177	0,203	0,264	2,348	NS
C. Entorrinal	3,144	3,078	3,150	0,278	0,285	0,310	0,582	NS
C. Parahipocampal* ³	2,801	2,750	2,712	0,212	0,272	0,248	1,063	NS
Ínsula	3,055	0,133	3,026	0,148	2,994	0,113	1,657	NS

^ap≤0,01 entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. *¹ 50±2 (n=35), 55±2 (n=29); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³ 50±2 (n=36)

La variable sexo presentó un efecto significativo sobre la medida de grosor cortical C. Transversal ($F_{(1,92)}=5,330$, $p=0,023$), por lo que fue introducida en el análisis como covariable. La covariable resultó significativa ($F_{(1,90)}=5,486$, $p=0,021$) y, una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad ($F_{(2,89)}=2,457$, $p=0,091$).

Grosor cortical lóbulo parietal derecho

Se encontraron diferencias significativas en el grosor cortical del G. Inferior, de la Precuña y del G. Cingulado Posterior (tabla 70; figura 15). En las tres regiones, los resultados mostraron un grosor cortical menor en el grupo de 60±2 frente al grupo de 50±2 años.

Tabla 70. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo parietal derecho.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	2,301	0,119	2,286	0,093	2,232	0,131	3,051	NS
G. Inferior	2,669 ^a	0,128	2,611	0,101	2,577	0,140	4,622	0,012
G. Supramarginal* ¹	2,598	0,131	2,570	0,128	2,517	0,135	2,942	NS
G. Postcentral* ¹	2,111	0,151	2,100	0,114	2,060	0,110	1,345	NS
Precuña	2,410 ^a	0,157	2,381	0,129	2,311	0,171	3,447	0,036
G. Cingulado Posterior* ¹	2,580 ^a	0,160	2,552	0,155	2,433	0,142	7,658	0,001
G. Cingulado Istmo* ²	2,583	0,213	2,598	0,200	2,486	0,220	2,371	NS

^a $p \leq 0,001$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años; ^b $p \leq 0,05$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. *¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no se relacionaron significativamente con las medidas de grosor cortical del lóbulo parietal derecho, por lo que no se realizó análisis de covarianza.

Grosor cortical lóbulo parietal izquierdo

Se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en el grosor cortical del G. Inferior, G. Supramarginal, G. Postcentral, Precuña, G. Cingulado Posterior y G. Cingulado Istmo (tabla 71; figura 15). Los resultados mostraron que el grupo de 60±2 presentó un menor grosor cortical en todas las regiones que el grupo de 50±2 años, excepto en el G. Supramarginal en el que el análisis *post-hoc* no resultó significativo ($p=0,052$).

Tabla 71. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo parietal izquierdo.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	2,292	0,111	2,281	0,117	2,249	0,108	1,200	NS
G. Inferior	2,594 ^c	0,120	2,554	0,130	2,512	0,112	3,595	0,031
G. Supramarginal* ¹	2,584 ^c	0,126	2,509	0,148	2,507	0,112	3,791	0,026
G. Postcentral* ²	2,123 ^c	0,094	2,126	0,128	2,050	0,108	4,280	0,017
Precuña* ³	2,438 ^a	0,126	2,380	0,156	2,296	0,155	7,547	0,001
G. Cingulado Posterior	2,583 ^c	0,152	2,490	0,198	2,462	0,161	4,534	0,013
G. Cingulado Istmo* ³	2,618 ^b	0,204	2,573	0,247	2,443	0,218	5,048	0,008

^a $p \leq 0,001$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años; ^b $p \leq 0,01$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años; ^c $p \leq 0,05$ entre los grupos de 50±2 y 60±2 años. *¹50±2 (n=36); *²50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no se relacionaron significativamente con las medidas de grosor cortical del lóbulo parietal izquierdo, por lo que no fue necesario introducirlas en los análisis como covariables.

Grosor cortical del lóbulo occipital derecho

No se encontraron diferencias significativas en el grosor cortical de las regiones estudiadas del lóbulo occipital derecho (tabla 72).

Tabla 72. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo occipital derecho.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	2,510	0,132	2,475	0,138	2,421	0,165	2,981	NS
C. Lingual* ¹	2,118	0,111	2,115	0,124	2,078	0,120	1,036	NS
Cuña * ¹	1,852	0,114	1,899	0,138	1,862	0,139	1,148	NS
C. Pericalcarina* ¹	1,610	0,126	1,602	0,156	1,585	0,161	0,228	NS

*¹ 55±2 (n=29)

La variable sexo mostró un efecto significativo sobre la medida del G. Lateral ($F_{(1,92)}=5,714$, $p=0,019$). Además, las variables sexo e Información mostraron una relación significativa con la medida de grosor cortical del G. Lingual (sexo: $F_{(1,92)}=6,142$, $p=0,015$; $r=0,255$, $p=0,013$). Por lo tanto, ambas variables se incluyeron como covariables. El sexo resultó significativo sobre el G. Lateral ($F_{(1,90)}=6,042$, $p=0,016$), una vez controlado su efecto, se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad ($F_{(2,90)}=3,175$, $p=0,047$), el grupo de 60±2 presentó un menor grosor cortical en esta región que el grupo de 50±2 años. Con respecto al G. Lingual, el sexo no mostró efecto significativo ($F_{(1,89)}=2,300$, $p=0,133$), pero sí Información ($F_{(1,89)}=4,035$, $p=0,048$). Una vez controlado el efecto de ambas variables, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas obtenidas en el ANOVA.

Grosor cortical del lóbulo occipital izquierdo

Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad en la C. Lingual (tabla 73; figura 15). El grupo de 60±2 presentó un menor volumen en esta región que el grupo de 50±2 años.

Tabla 73. Medias del grosor cortical (mm) de regiones del lóbulo occipital izquierdo.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	2,393	0,118	2,359	0,123	2,322	0,124	2,709	NS
C. Lingual* ¹	2,089 ^a	0,098	2,122	0,111	2,034	0,131	4,335	0,016
Cuña * ¹	1,847	0,130	1,907	0,138	1,826	0,136	2,813	NS
C. Pericalcarina* ¹	1,624	0,134	1,693	0,176	1,622	0,167	1,976	NS

^ap≤0,05 entre los grupos de 55±2 y 60±2 años. *¹55±2 (n=29)

La variable sexo mostró una relación significativa con el grosor cortical del G. Lateral ($F_{(1,92)}=6,582$, $p=0,012$), por lo que se realizó un análisis de covarianza. La covariable resultó significativa ($F_{(1,92)}=6,142$, $p=0,015$) y, una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas ($F_{(1,90)}=2,905$, $p=0,060$).

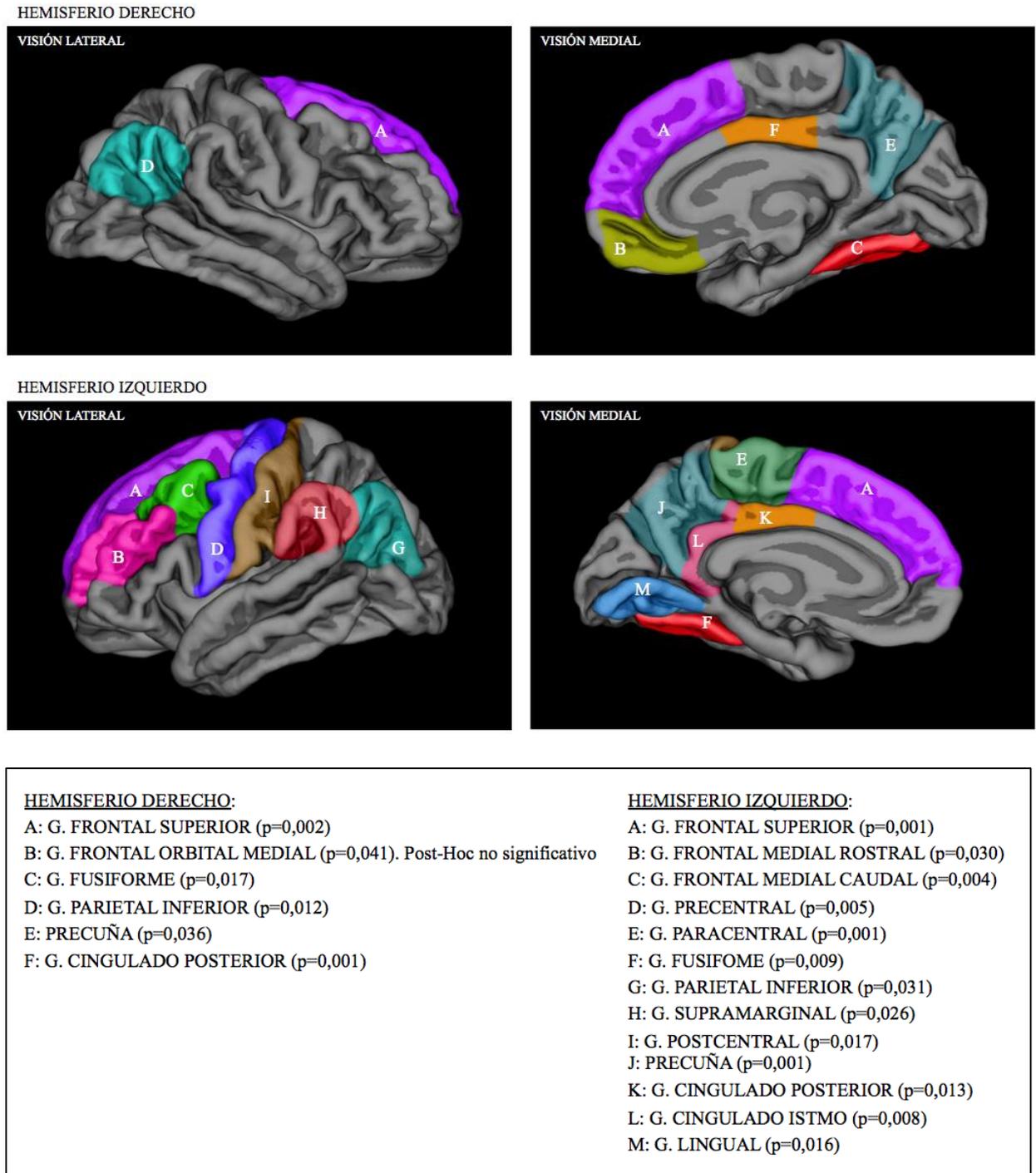


Figura 15. Diferencias en el grosor cortical en ROIs entre los grupos de edad. Se muestra una visión lateral y medial de cada uno de los hemisferios cerebrales.

2.3.2.2.3. Resumen del análisis de grosor cortical

El análisis del grosor cortical en el rango de edad de 50 ± 2 a 60 ± 2 años reveló la existencia de cambios a nivel global en el grosor durante esta década. Asimismo, a nivel regional se detectaron cambios en todos los lóbulos cerebrales. Las regiones en las que se han constatado más cambios asociados a la edad son los lóbulos parietales y frontales.

2.3.2.2.4. Resumen del análisis de la sustancia gris (Volumen y grosor cortical)

En resumen, tomando en conjunto los resultados de los dos apartados anteriores podemos apreciar que, en la década de 50 ± 2 a 60 ± 2 años, se observan más cambios a nivel de grosor cortical que de volumen. En efecto, a nivel global se detectaron cambios en el grosor cortical pero no en el volumen de sustancia gris. Sin embargo, a nivel regional, sí se hallaron cambios en el volumen de algunas regiones de los lóbulos frontal y parietal derecho. En cuanto al grosor cortical, se encontraron cambios en un mayor número de regiones de todos los lóbulos cerebrales, siendo más numerosos estos cambios en regiones de los lóbulos parietales y frontales.

2.3.2.3. SUSTANCIA BLANCA: ANÁLISIS DEL VOLUMEN

2.3.2.3.1. Volumen global

Se analizó el volumen global de sustancia blanca y, separadamente, el volumen total del cuerpo calloso (cc) y de sus cinco divisiones: anterior, medial-anterior, central, medial-posterior y posterior. La medida total del cuerpo calloso se obtuvo a partir de la

suma de las cinco divisiones del mismo. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal.

Con respecto al volumen global de sustancia blanca, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad ($F_{(2,91)}= 0,085$, $p= 0,918$).

En cuanto al análisis del cuerpo caloso y sus divisiones, no se encontraron diferencias significativas en el volumen del cuerpo caloso total ni de sus divisiones: anterior, medial-anterior, central y medial posterior (tabla 74).

Tabla 74. Medias del volumen el cuerpo caloso y sus divisiones.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
CC_total	0,256	0,003	0,256	0,004	0,263	0,003	0,340	NS
CC_anterior	0,069	0,013	0,066	0,013	0,068	0,015	0,557	NS
CC_med_anterior	0,043	0,014	0,041	0,011	0,043	0,012	0,173	NS
CC_central	0,039	0,010	0,041	0,010	0,042	0,010	0,587	NS
CC_med_posterior	0,033	0,008	0,036	0,009	0,036	0,007	1,191	NS
CC_posterior	0,071	0,012	0,071	0,012	0,075	0,012	0,971	NS

La variable sexo se relacionó significativamente con el cc-posterior ($F_{(1, 92)}= 18,849$, $p\leq 0,001$) y la variable Información con el cc-central ($r=0,237$, $p=0,021$). Por lo tanto, se realizaron análisis de covarianza. La covariable sexo resultó significativa para cc-posterior ($F_{(1, 90)}= 18,786$, $p\leq 0,001$) y la variable Información para el cc-central ($F_{(1, 90)}= 4,693$, $p=0,033$). Una vez controlado el efecto de las covariables, se mantuvieron los resultados obtenidos en el ANOVA (tabla 75).

Tabla 75. Medias del volumen (mm³) del CC_central y del CC_posterior ajustadas por sexo.

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.	MEDIA	ERROR TIP.		
CC_central	0,039	0,002	0,041	0,002	0,041	0,002	0,256	NS
CC_posterior	0,071	0,002	0,071	0,002	0,075	0,002	1,107	NS

2.3.2.3.2. Volumen ROIs

En la tabla 7 (método) se enumeran las regiones de sustancia blanca (SB) incluidas en el análisis. Todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal. Los resultados se presentan por lóbulos cerebrales, siguiendo el esquema de los apartados anteriores.

ROIs lóbulo frontal derecho

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las ROIs de sustancia blanca del lóbulo frontal derecho (tabla 76).

Tabla 76. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo frontal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	1,181	0,103	1,153	0,107	1,202	0,096	1,629	NS
G. Frontal Medio (región rostral)	0,884	0,082	0,875	0,068	0,873	0,119	0,119	NS
G. Frontal Medio (región caudal)	0,408	0,048	0,392	0,046	0,399	0,045	1,035	NS
Pars Opercularis	0,221	0,031	0,206	0,032	0,221	0,036	2,168	NS
Pars Triangularis	0,223	0,026	0,227	0,025	0,227	0,033	0,247	NS
Pars Orbitalis	0,084	0,011	0,081	0,009	0,083	0,013	0,682	NS
G. Orbital Lateral	0,458	0,030	0,451	0,039	0,454	0,046	0,273	NS
G. Orbital Medial	0,249	0,026	0,244	0,026	0,254	0,038	0,766	NS
G. Precentral* ¹	0,932	0,069	0,951	0,090	0,924	0,098	0,785	NS
G. Paracentral	0,318	0,038	0,316	0,045	0,325	0,045	0,304	NS
Polo Frontal	0,024	0,005	0,024	0,005	0,024	0,005	0,257	NS
Cingulado Anterior Rostral	0,145	0,020	0,147	0,025	0,144	0,019	0,222	NS
Cingulado Anterior Caudal	0,196	0,022	0,197	0,027	0,193	0,030	0,183	NS

*¹ 50±2 (n=36).

La variable sexo no resultó significativa sobre estas medidas de volumen, por lo que no fue necesario realizar análisis de covarianza para controlar su efecto. Por otro lado, la variable Información correlacionó significativamente con el G. Precentral ($r = -0,265$, $p = 0,010$), por lo que se incluyó como covariable. Los resultados mostraron que Información resultó significativo ($F_{(1,89)} = 7,117$, $p = 0,009$) y, una vez controlado su efecto, se mantuvieron los resultados obtenidos en el ANOVA para los grupos de edad (G. Precentral: $F_{(2,89)} = 0,955$, $p = 0,389$).

ROIs lóbulo frontal izquierdo

No se hallaron diferencias significativas en las medidas de volumen del lóbulo frontal izquierdo entre los distintos grupos de edad (tabla 77).

Tabla 77. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo frontal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	1,222	0,093	1,206	0,116	1,193	0,097	0,608	NS
G. Frontal Medio (región rostral)	0,864	0,083	0,839	0,078	0,840	0,049	1,341	NS
G. Frontal Medio (región caudal)	0,460	0,053	0,463	0,054	0,461	0,049	0,031	NS
Pars Opercularis	0,256	0,042	0,246	0,036	0,244	0,036	0,849	NS
Pars Triangularis	0,201	0,028	0,201	0,022	0,201	0,024	0,003	NS
Pars Orbitalis	0,069	0,011	0,064	0,008	0,068	0,010	1,782	NS
G. Orbital Lateral	0,452	0,032	0,439	0,029	0,440	0,037	1,596	NS
G. Orbital Medial	0,277	0,044	0,276	0,039	0,283	0,042	0,23	NS
G. Precentral* ¹	0,907	0,065	0,912	0,073	0,944	0,091	2,01	NS
G. Paracentral	0,263	0,034	0,260	0,035	0,265	0,034	0,165	NS
Polo Frontal	0,017	0,004	0,018	0,004	0,018	0,004	1,124	NS
Cingulado Anterior Rostral* ²	0,170	0,025	0,175	0,023	0,179	0,024	1,056	NS
Cingulado Anterior Caudal* ³	0,196	0,042	0,192	0,030	0,200	0,033	0,285	NS

*¹ 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *² 55±2 (n=29), 60±2 (n=26); *³ 55±2 (n=28), 60±2 (n=26)

Se encontró un efecto significativo de la variable sexo sobre las medidas de volumen de sustancia blanca del G. Frontal Medio (región rostral) ($F_{(1,92)} = 4,851$, $p = 0,030$) y del G. Frontal Medio (región caudal) ($F_{(1,92)} = 6,351$, $p = 0,013$). Por otro lado, la variable Información correlacionó significativamente con las medidas Pars Opercularis ($r = -0,215$, $p = 0,037$) y G. Precentral ($r = -0,265$, $p = 0,010$). Por lo tanto, sexo e Información se

incluyeron como covariables. El sexo resultó significativo sobre las medidas G. Frontal Medio (región rostral) ($F_{(1,90)}=4,934$, $p=0,029$) y G. Frontal Medio (región caudal) ($F_{(1,92)}=6,236$, $p=0,014$), manteniéndose la ausencia de diferencias entre los grupos de edad una vez controlado su efecto: G. Frontal Medio (región rostral) ($F_{(2,90)}=1,418$, $p=0,247$) y G. Medio (región caudal) ($F_{(2,92)}=0,041$, $p=0,959$). Asimismo, Información resultó significativo sobre el G. Precentral ($F_{(1,88)}=10,255$, $p=0,002$) y, una vez controlado su efecto, se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad, el grupo de 60 ± 2 presentó un mayor volumen de sustancia blanca en esta región que el grupo de 50 ± 2 .

El resultado de un mayor volumen de sustancia blanca en el G. Precentral en el grupo de 60 ± 2 frente al de 50 ± 2 años es contrario a nuestra hipótesis inicial. Por lo tanto, decidimos profundizar en este resultado. Para ello, realizamos un análisis de covarianza utilizando, como variable dependiente, el volumen del G. Precentral sin relativizar por el volumen intracraneal y, como covariables, el volumen intracraneal total e Información. Ambas covariables resultaron significativas (volumen intracraneal: $F_{(1,87)}=138,115$, $p\leq 0,001$ e Información: $F_{(1,87)}=8,133$, $p=0,005$). A través de este procedimiento, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad ($F_{(2,87)}=2,580$, $p=0,082$). A partir de estos resultados, parece más acertado concluir que no existen cambios en el volumen de la sustancia blanca del G. Precentral entre los grupos de edad. Teniendo en cuenta esta discrepancia de resultados obtenida mediante la utilización de un procedimiento estadístico diferente para controlar el volumen intracraneal total, decidimos realizar de nuevo los análisis de todas las medidas mediante este segundo procedimiento. No se encontraron diferencias entre los resultados procedentes de ambos tipos de procedimiento en el resto de regiones anatómicas estudiadas, excepto en las que resultaron

significativas al relativizar las medidas por volumen intracraneal, es decir en el G. Precentral y la C. Pericalcarina, izquierdos.

ROIs lóbulo temporal derecho

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad en las medidas del lóbulo temporal derecho (tabla 78).

Tabla 78. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo temporal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior* ¹	0,497	0,046	0,487	0,046	0,503	0,039	0,961	NS
G. Medio	0,448	0,035	0,447	0,046	0,434	0,056	0,91	NS
G. Fusiforme* ²	0,474	0,040	0,468	0,041	0,485	0,050	1,093	NS
C. Transversal	0,050	0,007	0,048	0,007	0,050	0,007	0,65	NS
C. Entorrinal	0,055	0,012	0,054	0,012	0,057	0,011	0,657	NS
C. Parahipocampal	0,121	0,013	0,123	0,015	0,126	0,020	0,646	NS
Ínsula	0,619	0,050	0,616	0,048	0,625	0,069	0,222	NS

*¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29)

Dado que se encontró un efecto significativo de la variable sexo sobre la Ínsula ($F_{(1,92)}=4,369$, $p=0,039$), se realizó un análisis de covarianza. Los resultados mostraron que la covariable sexo resultó significativa ($F_{(1,90)}=4,257$, $p=0,042$) y, una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad ($F_{(2,90)}=0,212$, $p=0,809$).

ROIs lóbulo temporal izquierdo

El volumen de sustancia blanca de las regiones del lóbulo temporal izquierdo no mostró diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 79).

Tabla 79. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo temporal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior* ¹	0,567	0,047	0,560	0,054	0,581	0,060	1,116	NS
G. Medio	0,409	0,051	0,400	0,042	0,398	0,042	0,551	NS
G. Fusiforme* ²	0,469	0,044	0,469	0,040	0,470	0,053	0,007	NS
C. Transversal	0,067	0,010	0,066	0,009	0,068	0,011	0,206	NS
C. Entorrinal	0,068	0,016	0,069	0,015	0,068	0,012	0,052	NS
C. Parahipocampal* ³	0,120	0,015	0,122	0,016	0,121	0,015	0,059	NS
Ínsula	0,583	0,045	0,595	0,043	0,603	0,054	1,447	NS

*¹ 50±2 (n=35), 55±2 (n=29); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³ 50±2 (n=36)

La variable sexo presentó un efecto significativo sobre la Ínsula ($F_{(1,92)}=14,893$, $p\leq 0,001$) y la variable Información correlacionó significativamente con el G. Superior ($r=0,218$, $p\leq 0,038$), por lo que se realizaron distintos análisis de covarianza. Ambas covariables resultaron significativas: (sexo: $F_{(1,90)}=15,089$, $p\leq 0,001$) e (Información: $F_{(1,87)}=3,961$, $p\leq 0,05$) y, una vez controlados sus efectos, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad en la Ínsula ($F_{(2,90)}=1,662$, $p\leq 0,196$) y en el G. Superior ($F_{(2,87)}=0,911$, $p\leq 0,406$).

ROIs lóbulo parietal derecho

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en el volumen de sustancia blanca del lóbulo parietal derecho (tabla 80).

Tabla 80. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo parietal derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	0,793	0,063	0,793	0,063	0,795	0,082	0,008	NS
G. Inferior	0,817	0,086	0,820	0,095	0,827	0,087	0,102	NS
G. Supramarginal* ¹	0,601	0,075	0,606	0,068	0,630	0,054	1,578	NS
G. Postcentral* ¹	0,496	0,055	0,497	0,049	0,521	0,056	2,097	NS
Precuña	0,656	0,071	0,670	0,073	0,656	0,063	0,41	NS
G. Cingulado Posterior* ¹	0,295	0,036	0,280	0,026	0,291	0,024	2,099	NS
G. Cingulado Istmo* ²	0,211	0,021	0,220	0,025	0,219	0,029	1,297	NS

*¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no se relacionaron de forma significativa con estas medidas de volumen, por lo que no fue necesario realizar análisis de covarianza.

ROIs lóbulo parietal izquierdo

Se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en el G. Supramarginal, presentando el grupo de 60±2 un mayor volumen en esta región que el grupo de 50±2 años (tabla 81).

Tabla 81. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo parietal izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Superior	0,804	0,075	0,796	0,075	0,816	0,058	0,553	NS
G. Inferior	0,695	0,097	0,701	0,073	0,688	0,088	0,155	NS
G. Supramarginal* ¹	0,590	0,052	0,604	0,062	0,633	0,076	3,595	0,031
G. Postcentral* ²	0,507	0,047	0,505	0,047	0,527	0,046	2,024	NS
Precuña* ³	0,619	0,079	0,631	0,073	0,608	0,048	0,739	NS
G. Cingulado Posterior	0,295	0,036	0,298	0,033	0,294	0,037	0,092	NS
G. Cingulado Istmo* ³	0,240	0,033	0,243	0,023	0,256	0,033	2,369	NS

*¹ 50±2 (n=36); *² 50±2 (n=36), 55±2 (n=29); *³ 55±2 (n=29)

La variable sexo presentó un efecto significativo sobre la medida G. Cingulado Posterior ($F_{(1,92)}=6,898$, $p\leq 0,010$). Asimismo, la variable Información se relacionó de forma significativa con el G. Supramarginal ($r=0,302$, $p=0,003$). Se realizaron, por lo tanto, varios análisis de covarianza. Las covariables sexo e Información resultaron significativas (sexo: $F_{(1,90)}=6,802$, $p\leq 0,011$ e Información: $F_{(1,89)}=7,037$, $p\leq 0,009$). Una vez controlado sus efectos, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad en el G. Cingulado Posterior ($F_{(2,90)}=0,116$, $p\leq 0,247$). Sin embargo, con respecto al G. Supramarginal, se modificaron los hallazgos anteriores dado que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($F_{(2,89)}=2,610$, $p\leq 0,079$).

ROIs lóbulo occipital derecho

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las medidas de volumen de sustancia blanca del lóbulo occipital derecho (tabla 82).

Tabla 82. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo occipital derecho (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	0,636	0,065	0,646	0,064	0,624	0,066	0,815	NS
C. Lingual* ¹	0,410	0,053	0,415	0,061	0,397	0,072	0,675	NS
Cuñía* ¹	0,172	0,030	0,174	0,030	0,170	0,026	0,105	NS
C. Pericalcarina* ¹	0,228	0,036	0,238	0,052	0,237	0,061	0,427	NS

*¹ 55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no se relacionaron significativamente con las medidas del lóbulo occipital derecho, por lo que no fue necesario incluirlas como covariables.

ROIs lóbulo occipital izquierdo

Los resultados mostraron diferencias significativas en el volumen de sustancia blanca de la C. Pericalcarina (tabla 83). El grupo de 55±2 mostró un mayor volumen en esta región que el grupo de 50±2 años.

Tabla 83. Medias del volumen de las ROIs de SB del lóbulo occipital izquierdo (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
G. Lateral	0,634	0,070	0,628	0,054	0,618	0,060	0,521	NS
C. Lingual* ¹	0,373	0,040	0,387	0,062	0,382	0,046	0,707	NS
Cuñía* ¹	0,166	0,022	0,173	0,028	0,160	0,023	2,018	NS
C. Pericalcarina* ¹	0,215	0,036	0,242	0,046	0,225	0,046	3,313	0,041

*¹ 55±2 (n=29)

Las variables sexo e Información no mostraron relación con estas medidas de volumen, por lo que no se realizó análisis de covarianza.

El resultado de un mayor volumen de sustancia blanca en la C. Pericalcarina en el grupo de 55 ± 2 frente al de 50 ± 2 años es contradictorio con nuestra hipótesis inicial. En este sentido, llevamos a cabo el procedimiento descrito anteriormente para el G. Precentral, es decir, realizamos un ANCOVA introduciendo como variable dependiente la medida de la C. Pericalcarina sin relativizar por volumen intracraneal y, como covariable, el volumen intracraneal. Los resultados mostraron que no existían diferencias entre los grupos de edad ($F_{(2,89)} = 2,957$, $p = 0,057$). Teniendo en cuenta este resultado, consideramos más razonable concluir que los grupos de edad no se diferencian en el volumen de sustancia blanca de la C. Pericalcarina.

2.3.2.3.3. Resumen del análisis de sustancia blanca

El análisis del volumen de sustancia blanca, tanto a nivel global como regional, pone de manifiesto la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad. Por lo tanto, podemos concluir que existe cierta estabilidad en el volumen de sustancia blanca en la década de los 50 ± 2 a los 60 ± 2 años.

2.3.2.4. SISTEMA VENTRICULAR: ANÁLISIS DEL VOLUMEN

Se analizó el volumen global del LCR y de los distintos ventrículos cerebrales (ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo). La medida del volumen global de LCR se obtuvo sumando el volumen de todos los ventrículos. La medida del volumen de ventrículos laterales derecho e izquierdo, se obtuvo a partir de la suma de los volúmenes del ventrículo lateral y del ventrículo inferior lateral del hemisferio derecho e izquierdo respectivamente. Todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal total.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en el volumen global del LCR ni en el volumen de los ventrículos cerebrales (tabla 84).

Tabla 84. Medias del volumen (mm^3) del LCR total y de los ventrículos cerebrales (relativizadas por volumen intracraneal).

	50±2 (n=37)		55±2 (n=30)		60±2 (n=27)		F	P
	MEDIA	DT	MEDIA	DT	MEDIA	DT		
LCR global	1,354	0,632	1,203	0,540	1,346	0,599	0,632	NS
Tercer Ventrículo	0,069	0,229	0,071	0,022	0,076	0,025	0,685	NS
Cuarto Ventrículo	0,123	0,294	0,117	0,030	0,120	0,030	0,360	NS
Ventrículo lateral derecho	0,538	0,289	0,515	0,336	0,543	0,265	0,075	NS
Ventrículo lateral izquierdo	0,624	0,335	0,501	0,229	0,607	0,308	1,576	NS

Las variables sexo e Información no se relacionaron significativamente con las medidas de volumen del LCR global ni de los ventrículos cerebrales, por lo que no fue necesario realizar análisis de covarianza.

2.3.2.5. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE NEUROIMAGEN

Los resultados del análisis de los datos neuroanatómicos sugieren que en la muestra de participantes estudiada, con edades comprendidas entre 50 ± 2 y 60 ± 2 años, se producen cambios en el grosor cortical que son perceptibles a nivel global. Por otro lado, también se producen cambios en el volumen de sustancia gris, sin embargo, éstos no parecen ser lo suficientemente relevantes como para ser detectados mediante el análisis de medidas globales (sustancia gris total, sustancia gris cortical y sustancia gris subcortical), sino en los análisis realizados a nivel regional. En líneas generales, el grosor cortical disminuye, especialmente en regiones parietales y frontales de ambos hemisferios cerebrales, aunque también en regiones temporales bilaterales y occipitales del hemisferio izquierdo. Por otro lado, los cambios en el volumen de sustancia gris suponen una disminución del mismo en regiones corticales del lóbulo frontal y parietal derecho. Con respecto al volumen de sustancia gris subcortical, de sustancia blanca y del sistema ventricular, no se detectaron cambios en el rango de edad estudiado.

2.3.3. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA (50-60 AÑOS).

En este apartado se presentan los resultados de la relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante la etapa de mediana edad tardía, estudiados en los apartados anteriores. En cuanto a las funciones cognitivas, se encontró un efecto significativo de la edad sobre memoria operativa (cálculo), velocidad de procesamiento motor, funciones visoperceptivas, algunos componentes de las funciones ejecutivas, memoria visual a largo plazo y denominación. Con respecto a los cambios neuroanatómicos, tomando únicamente los resultados de análisis de ROIs de sustancia gris (volumen y grosor cortical), se encontró un efecto de la edad sobre varias regiones frontales (G. Superior bilateral, G. Frontal Medio derecho región rostral, G. Frontal Medio bilateral región caudal, G. Orbital Medial derecho, G. Precentral bilateral, G. Paracentral izquierdo), parietales (G. Inferior bilateral, G. Supramarginal izquierdo, G. Poscentral izquierdo, Precuña bilateral, G. Cingulado Posterior bilateral y G. Cingulado Istmo izquierdo), G. Fusiforme bilateral y C. Lingual izquierda. Para estudiar la relación entre estos cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad, se realizaron análisis de correlación de Pearson. Se realizaron correlaciones parciales para controlar el efecto del sexo e Información cuando estas variables mostraban un efecto significativo sobre las variables cognitivas y/o neuroanatómicas.

2.3.3.1. MEMORIA OPERATIVA

La variable Cálculo del MMSE correlacionó positivamente con el volumen de sustancia gris del G. Cingulado Posterior derecho ($r=0,264$, $p=0,012$) y con el grosor cortical del G. Frontal Medio izquierdo (región rostral) ($r=0,230$, $p=0,033$), G. Cingulado

Posterior derecho ($r=0,296$, $p=0,006$) e izquierdo ($r=0,218$, $p=0,044$) y del G. Cingulado Istmo izquierdo ($r=0,251$, $p=0,020$) (tabla 85; figura 16).

2.3.3.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

El Tiempo Motor (PC-Vienna System) correlacionó únicamente con el grosor cortical de la C. Lingual izquierda ($r=-0,232$, $p=0,031$) (tabla 85; figura 16).

2.3.3.3. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS

La variable FRT (número de aciertos) correlacionó con el volumen de sustancia gris del G. Precentral derecho ($r=0,246$, $p=0,026$) y del G. Frontal Superior izquierdo ($r=0,228$, $p=0,041$). Asimismo, también correlacionó con el grosor cortical del G. Inferior Parietal derecho ($r=0,292$, $p=0,010$), del G. Supramarginal izquierdo ($r=0,238$, $p=0,037$) y del G. Postcentral izquierdo ($r=0,268$, $p=0,018$) (tabla 85; figura 16).

2.3.3.4. FUNCIONES EJECUTIVAS

La lámina 3 del Test de Stroop no correlacionó significativamente con las variables neuroanatómicas seleccionadas.

2.3.3.5. APRENDIZAJE Y MEMORIA

El rendimiento en el Rdo. LP de Dibujos (WMS-III) correlacionó significativamente con el grosor cortical del G. Lingual izquierdo ($r=0,254$, $p=0,026$) (tabla 85; figura 16).

2.3.3.6. FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

El número de aciertos en la tarea de Denominación de Sustantivos correlacionó significativamente con el grosor cortical del G. Frontal Superior derecho ($r=0,282$, $p=0,013$), G. Paracentral izquierdo ($r=0,393$, $p=0,001$), G. Postcentral izquierdo ($r=0,224$, $p=0,050$) y G. Cingulado Istmo izquierdo ($r=0,338$, $p=0,003$) (tabla 85; figura 16). Asimismo, el tiempo medio de aciertos en denominación de Sustantivos correlacionó significativamente con el grosor cortical del G. Postcentral izquierdo ($r=-0,232$, $p=0,042$) (tabla 85; figura 16). Por otro lado, el número de errores en Denominación de Sustantivos, correlacionó significativamente con el grosor de el G. Frontal Superior derecho ($r=-0,256$, $p=0,025$), con el G. Paracentral izquierdo ($r=-0,335$, $p=0,003$) y con el G. Cingulado Istmo izquierdo ($r=-0,299$, $p=0,008$) (tabla 85; figura 16). Por último, la variable tiempo medio de aciertos en la tarea Denominación de Acciones no correlacionó significativamente con las medidas neuroanatómicas seleccionadas.

Tabla 85. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos en la etapa de mediana edad tardía.

	ROI	TAREA COGNITIVA	CORRELACIÓN DE PEARSON	p
HEMISFERIO DERECHO	G. Cingulado Posterior (Vol.)	Cálculo (MMSE)	0,264	0,012
	G. Cingulado Posterior (G.C.)		0,296	0,006
	G. Precentral (Vol.)	FRT	0,246	0,026
	G. Parietal Inferior (G.C.)		0,292	0,010
	G. Frontal Superior (G.C.)	Den. Sustantivos (aciertos)	0,282	0,013
Den. Sustantivos (errores)		-0,256	0,025	
HEMISFERIO IZQUIERDO	G. Rostral medial (G.C.)	Cálculo (MMSE)	0,230	0,033
	G. Cingulado Posterior (G.C.)		0,218	0,044
	G. Cingulado Istmo (G.C.)		0,251	0,020
	G. Lingual (G.C.)	Tiempo Motor (PC-Vienna System)	-0,232	0,031
	G. Frontal Superior (Vol.)	FRT	0,228	0,041
	G. Supramarginal (G.C.)		0,238	0,037
	G. Postcentral (G.C.)		0,268	0,018
	G. Lingual (G.C.)	Rdo. LP Dibujos (WMS-III)	0,254	0,026
	G. Paracentral (G.C.)	Den. Sustantivos (aciertos)	0,393	0,001
	G. Postcentral (G.C.)		0,224	0,050
	G. Cingulado Istmo (G.C.)		0,338	0,003
	G. Paracentral (G.C.)	Den. Sustantivos (errores)	-0,335	0,003
	G. Cingulado Istmo (G.C.)		-0,299	0,008
	G. Postcentral (G.C.)	Den. Sustantivos (tiempo aciertos)	-0,232	0,042

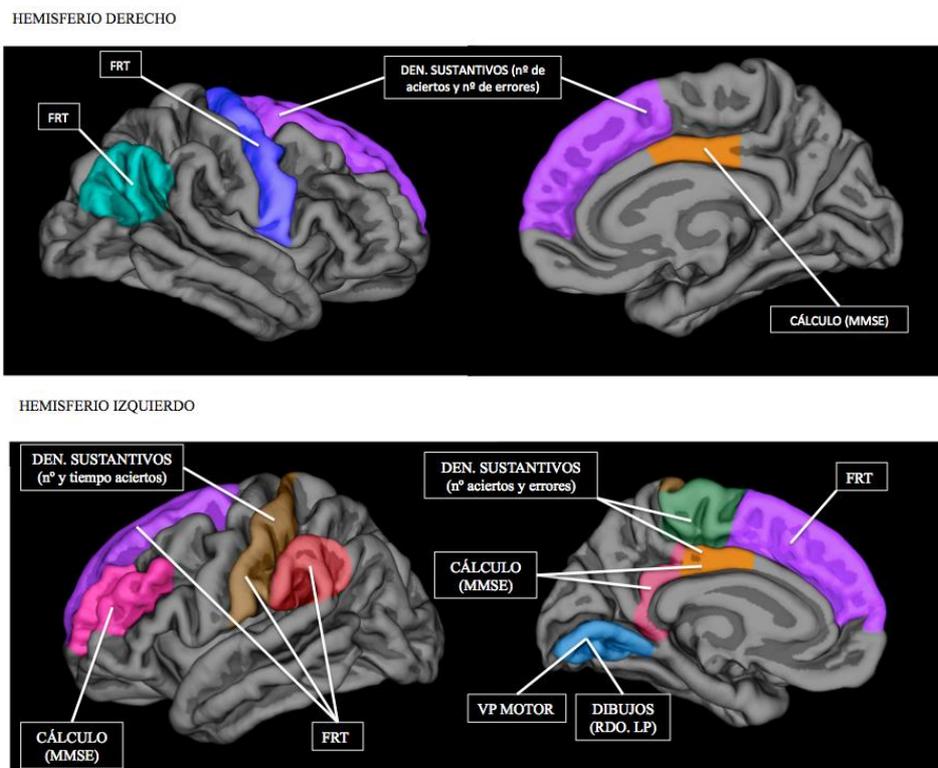


Figura 16. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el periodo de mediana edad tardía (50±2-60±2 años).

2.3.3.7. RESUMEN

En este apartado se han expuesto los resultados sobre la relación entre el deterioro en el rendimiento cognitivo y los cambios neuroanatómicos que se producen con la edad durante el periodo de mediana edad tardía. Con respecto al lóbulo frontal, los resultados muestran que la disminución de grosor cortical asociada con la edad se relacionó con el declive en memoria operativa (cálculo MMSE) y en Denominación de Sustantivos por confrontación visual. Asimismo, la disminución de volumen se relacionó con un peor rendimiento en el funcionamiento visoperceptivo. En cuanto al lóbulo temporal, no se encontró relación entre el G. Fusiforme y las medidas cognitivas seleccionadas. Atendiendo al lóbulo parietal, se encontró una correlación significativa entre la disminución en grosor cortical y en volumen de distintas regiones del mismo con un peor rendimiento cognitivo en memoria operativa (cálculo). Además, una disminución en el grosor cortical también se relacionó con un declive en funciones visoperceptivas (FRT) y en Denominación de Sustantivos. Por último, con respecto al lóbulo occipital, se encontró que la disminución asociada con la edad en el grosor cortical de la C. Lingual izquierda se relacionó con un peor rendimiento en la velocidad de procesamiento motor y en el recuerdo a Largo Plazo de Dibujos.

2.3.4. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS SOBRE LAS DIFERENCIAS COGNITIVAS RELACIONADAS CON LA EDAD DURANTE LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA

En este apartado nos proponemos estudiar si los cambios en la sustancia gris relacionados con la edad, tanto en volumen como en grosor cortical, mediatizan el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo. Esto es, en qué medida la varianza

relacionada con la edad en el rendimiento cognitivo, se ve sustancialmente atenuada cuando se incluyen medidas de sustancia gris en el modelo estadístico.

En primer lugar, se comprobó el cumplimiento de las tres condiciones necesarias, según Baron y Kenny (1986), para demostrar que la sustancia gris es un mediador de la relación entre edad y rendimiento cognitivo. Estos supuestos son los siguientes: 1) debe existir una relación significativa entre edad y rendimiento cognitivo; 2) debe existir una relación significativa entre edad y sustancia gris; y 3), para las variables significativas en los pasos 1 y 2, debe existir una relación significativa entre la sustancia gris y el rendimiento cognitivo, cuando la edad también está incluida en el modelo. Las condiciones 1 y 2 se comprobaron mediante la realización de análisis de correlación de Pearson. La tercera condición se comprobó mediante análisis de regresión jerárquica siguiendo a Madden et al. (2009) y Salami, Eriksson, Nilsson y Nyberg (2012). En el primer bloque de la regresión jerárquica se incluyó la medida de sustancia gris correspondiente en cada caso así como las variables a controlar sexo e Información, y en el segundo bloque se incluyó la edad (figura 17). Asimismo, en todos los análisis de regresión jerárquica realizados se aplicó el ajuste de Bonferroni para controlar el error estadístico asociado a comparaciones múltiples. Además, siguiendo a Madden et al. (2009), se calculó el grado de atenuación de la sustancia gris sobre la varianza relacionada con la edad en el rendimiento cognitivo. Para ello, se dividió la varianza relacionada con la edad en el rendimiento cognitivo cuando la sustancia gris también había sido incluida en el modelo, entre la varianza asociada con la edad como único predictor. La estimación de los valores asociados y los errores estándar del efecto de la mediación fueron calculados a partir del acercamiento de “productos de coeficientes” de Preacher y Hayes (2008). Por último, los intervalos de

confianza se calcularon mediante un procedimiento de remuestreo no paramétrico que no impone el supuesto de normalidad de la distribución muestral, llamado *Bootstrapping*.

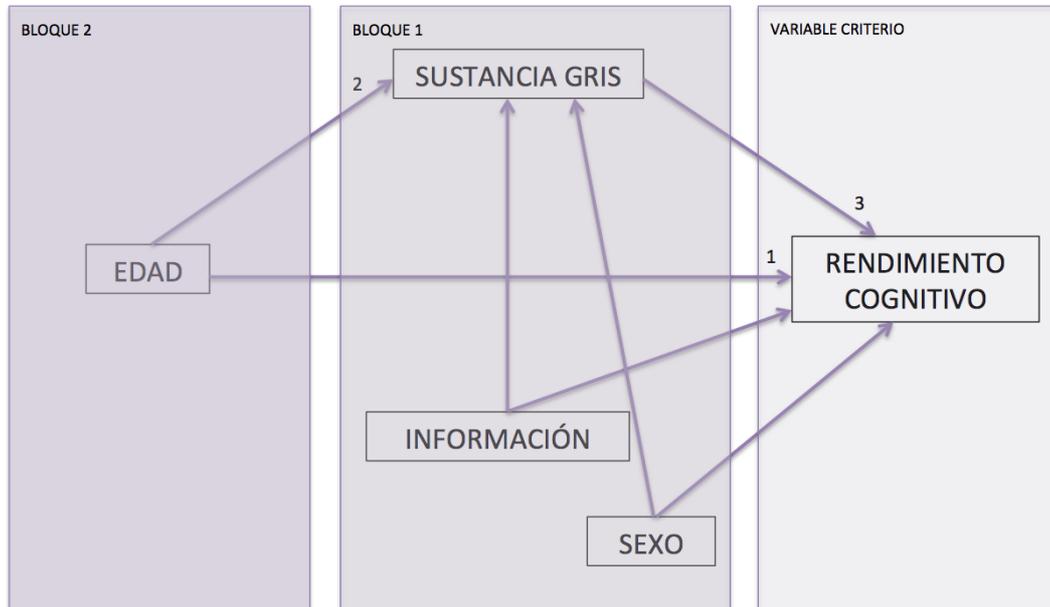


Figura 17. Modelo de regresión jerárquica: relación entre edad, sustancia gris y rendimiento cognitivo, incluyendo sexo e Información como variables a controlar. El bloque 1 representa las variables predictoras introducidas en primer lugar en el modelo de regresión jerárquica. El bloque 2 representa las variables predictoras introducidas después del bloque 1 en el modelo de regresión jerárquica. Los números representan los pasos del Modelo de Baron y Kenny (1986).

En el apartado anterior, se estudió mediante análisis de correlación la relación directa entre las medidas de sustancia gris y el rendimiento cognitivo asociado a la edad. Este paso previo nos ha permitido, además de complementar los análisis anteriores, identificar las relaciones significativas para reducir el número de modelos a realizar en el tercer paso de Baron y Kenny (1986). En este sentido, las medidas neuroanatómicas y cognitivas que se han utilizado en los análisis de mediación son las que mostraron una correlación significativa en el apartado anterior (tabla 85).

Los análisis de regresión jerárquica únicamente se realizaron cuando se cumplieron los supuestos de Baron y Kenny (1986). En la tabla 86 se presentan los resultados de

mediación referentes al grosor cortical. La disminución de grosor cortical asociada a la edad en el G. Paracentral izquierdo y en el G. Cingulado Istmo izquierdo mediatizó el rendimiento asociado a la edad en la tarea de Denominación de Sustantivos (número de aciertos). El grado de atenuación del grosor del G. Paracentral izquierdo sobre el rendimiento en denominación fue del 42,86%. El análisis *Bootstrapping* confirmó que esta atenuación es significativa (ver tabla 86, “BC 95% IC”). El grado de atenuación del G. Cingulado istmo izquierdo fue del 68,57%, siendo también significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis *Bootstrapping* (ver tabla 86, “BC 95% IC”). El resto de medidas de grosor cortical no mostraron efectos de mediación sobre el rendimiento cognitivo asociado con la edad.

Tabla 86. Mediación de las diferencias asociadas con la edad en sustancia gris sobre las diferencias asociadas con la edad en cognición.

Variable cognitiva (Y)	Modelo	Predictores (X)			Mediación	Att.	PE	SE	BC 95% IC			
		R ²	F	p						R ²	β	p
DEN. SUST. (ac.)	LH PARACENTRAL (GROSOR CORTICAL) + EDAD (+ INFO)				EDAD	.070	-.173	.101	42,86%	-.0354	.0164	-.0806 / -.0106
		.183	6,714	.0001	LH PARACENTRAL	.124	.282	.007				
DEN. SUST. (ac.)	LH ISTMO CINGULADO (GROSOR CORTICAL) + EDAD (+INFO)				EDAD	.070	-.217	.038	68,57%	-.0212	.0172	-.0747 / -.0012
		.164	5,801	.001	LH ISTMO CINGULADO	.085	.229	.028				

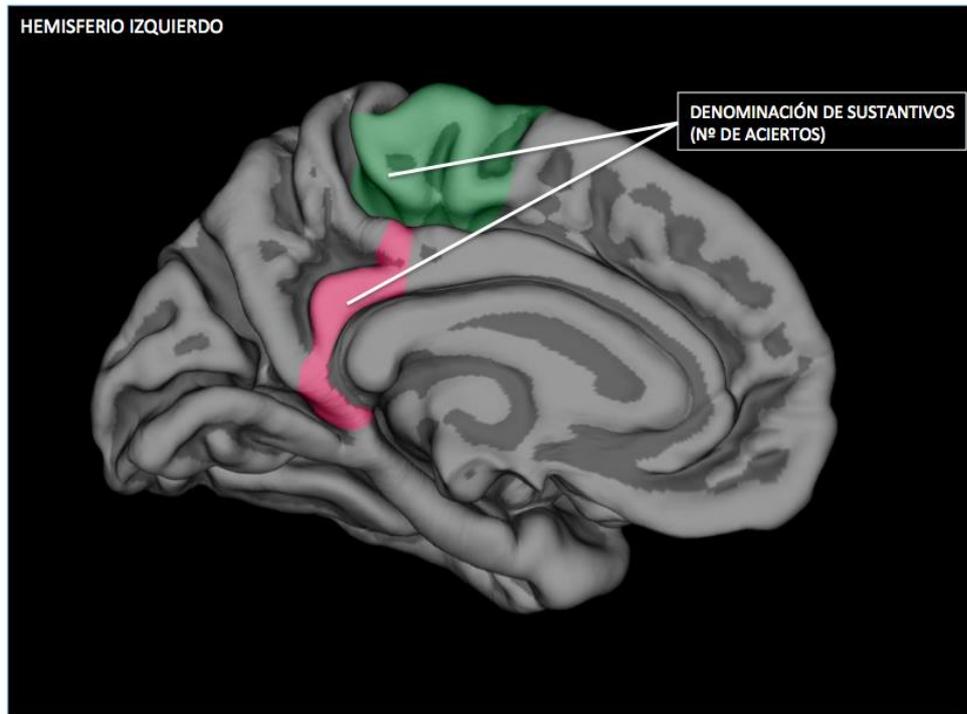


Figura 18. Relación entre grosor cortical y Denominación de Sustantivos (número de aciertos).

No se encontraron efectos de mediación de los cambios en volumen de sustancia gris asociados a la edad sobre el rendimiento en las distintas medidas cognitivas seleccionadas.

2.4. DISCUSIÓN

El objetivo general de este primer estudio fue profundizar en las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y en el sustrato neuroanatómico durante la etapa de la mediana edad tardía (50-60, ± 2 años), así como en la relación entre ellos. Con este fin, se realizó un análisis exhaustivo del rendimiento cognitivo en un amplio protocolo de pruebas neuropsicológicas abarcando una gran variedad de funciones cognitivas: velocidad de procesamiento y atención; funciones visoperceptivas, visoespaciales, y visoconstructivas; memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras; aprendizaje y memoria; y funciones lingüísticas. Por otro lado, se estudió el sustrato neuroanatómico analizando diferentes medidas a partir de imágenes de resonancia magnética: volumen de sustancia gris global y regional, volumen de sustancia blanca global y regional, volumen de LCR y grosor cortical. Se realizaron comparaciones entre los grupos de edad de 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Las características de la muestra permitieron controlar al máximo los efectos de cohorte, ya que la distancia entre los grupos de edad fue de 5 años entre sí y de 10 años entre los grupos extremos. Por último, se estudió la relación entre el rendimiento cognitivo y las medidas neuroanatómicas mediante correlaciones y análisis de mediación. Este último análisis se realizó para estudiar en qué medida las diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico mediatizan las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo.

2.4.1. DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO DURANTE LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA

En primer lugar, conviene recordar las características de la muestra ya comentadas en el método. En este sentido, todos los participantes presentaron un estado cognitivo normal sin indicios de deterioro patológico según las puntuaciones en el MMSE. También mostraron normalidad en la esfera comportamental y funcional, dado las puntuaciones obtenidas en las escalas BDRS y FAQ, así como normalidad en la escala de estado de ánimo administrada (BDI). Por último, resultaron comparables en cuanto al nivel de habilidad y/o conocimientos generales adquiridos, estimado a partir de la puntuación en el Subtest de Información del WAIS-III.

En cuanto a la **velocidad de procesamiento**, los resultados mostraron un efecto de la edad sobre el tiempo de reacción motor, presentando el grupo de 60 ± 2 mayor lentitud que el grupo de 50 ± 2 años. El tiempo de decisión cognitivo y el tiempo de reacción total no difirieron entre los grupos de edad. Este resultado contrasta con los hallazgos previos de nuestro grupo de investigación con una muestra de mediana edad temprana (40-50, ± 2 años) (Ferreira et al., 2014) en el que no se encontró un efecto de la edad en la velocidad de procesamiento motor pero sí en la de procesamiento cognitivo. Tomados en su conjunto, estos resultados indican que, durante toda la etapa de mediana edad (40-60 años) la velocidad de procesamiento cognitivo y motor presentan un patrón de deterioro diferente. En este sentido, la velocidad de procesamiento cognitivo presenta un inicio más temprano de deterioro, observándose ya un declive entre los 40 ± 2 y 50 ± 2 , con estabilidad hasta los 60 ± 2 años. Por otro lado, la velocidad de procesamiento motor permanece estable entre los 40 ± 2 y los 50 ± 2 años, presentando un declive más tardío, entre los 50 ± 2 y los 60 ± 2 años.

Otros estudios previos relativos a la velocidad de procesamiento han utilizado también medidas “directas” de tiempo de reacción, (Anstey et al., 2005; Brickman et al., 2006; Meijer et al., 2009; Wolkorte et al., 2014), mientras que otros han sido llevados a cabo mediante medidas “indirectas”, en las que no se disocia entre el componente cognitivo y el motor (p. ej.: SDMT; test de Stroop; tareas de conexión numérica semejante a la Lámina A del TMT; tareas de toma de decisión, de comparación de letras o identificación de figuras, etc.) (Cerhan et al., 1998; Gautam et al., 2011; Schaie, 1989; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Zimprich y Mascherek, 2010). Referidos a la mediana edad solo encontramos dos estudios realizados con medidas “indirectas”. Por un lado, Zimprich y Mascherek (2010), en la línea base de su estudio de seguimiento, con una muestra de media de edad de 43,8 (0,9), utilizaron un índice que incluía la tarea “*Symbol Digit Modality Test –SDMT*” del WAIS-R y una tarea de conexión numérica semejante a la Lámina A del TMT, sin disociar entre los componentes cognitivo y motor. Por otro lado, Gautam et al. (2011), en una muestra con edades comprendidas entre los 44 y 48 años, utilizaron el tiempo de ejecución en la tarea SDMT como medida de velocidad de procesamiento. En ambos trabajos se concluyó que existía una relación significativa entre la edad y la velocidad de procesamiento. Ahora bien, como ya hemos indicado, estos autores no utilizaron una medida de tiempos de reacción “directa”. Por lo tanto, en este contexto, no disponemos de datos suficientes que nos permitan contrastar la disociación entre velocidad de procesamiento cognitivo y motor encontrada en nuestro estudio.

Trabajos realizados con muestras con un amplio rango de edad desde la juventud hasta la vejez (Anstey et al., 2005; Schaie, 1989; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Sternäng, Wahlin y Nilsson, 2008), o que comparan el rendimiento de personas de mediana edad frente al de personas más jóvenes (Brickman et al., 2006; Meijer et al., 2009;

Salthouse, 2009; Wolkorte et al., 2014) o frente al de personas mayores (Borghesani et al., 2013; Cerhan et al., 1998; Finkel et al., 2003; Jacobs et al., 2014; Kochunov et al., 2011) han encontrado un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento relacionado con la edad y coinciden en establecer la velocidad de procesamiento como un marcador temprano del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal.

Respecto a las **funciones atencionales**, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en las variables estudiadas (PASAT, TMT-A, CTT-A y CTT-B). Este hallazgo sugiere que el mantenimiento atencional, el rastreo visual, la coordinación visomotora y la atención dividida son componentes atencionales que permanecen estables en esta etapa entre 50 ± 2 y 60 ± 2 años.

Con respecto al mantenimiento atencional (**PASAT**), únicamente Ferreira (2012) aporta datos centrados en la mediana edad, no encontrando relación entre el rendimiento en esta prueba y la edad. Por tanto, los resultados fueron en la misma línea que los obtenidos en el presente estudio, a pesar de que su muestra estaba centrada en la etapa temprana (40-50, ± 2 años) de la mediana edad y la nuestra en la etapa tardía (50-60, ± 2 años). Estos resultados parecen indicar estabilidad a lo largo de toda la etapa de mediana edad (40-60 años).

Por otro lado, algunos trabajos que abarcan rangos más amplios de edad, incluyendo comparaciones entre mediana edad y adultos jóvenes (Amato et al., 2006; Stuss et al., 1987, 1988; Ward, 1997; Wiens et al., 1997; Wills y Leathem, 2004) o entre la juventud y la fase de la vejez (Roman et al., 1991), presentan resultados más contradictorios. En este sentido, algunos no encontraron relación entre el rendimiento en

PASAT y la edad (Wills y Leathem, 2004; Amato et al., 2006), mientras que otros sí la encontraron pero no siempre en la misma dirección. Por un lado, Wills y Leathem (2004) y Amato et al. (2006) no encontraron efecto de la edad. Sin embargo, Stuss et al. (1987) y Ward (1997) describieron un efecto de la edad refiriendo un mejor rendimiento en personas de mayor edad frente a personas más jóvenes. En particular, Ward (1997) sugiere que el mejor rendimiento de las personas de mayor edad frente a las más jóvenes se debe, posiblemente, a un efecto generacional relacionado con una menor familiaridad de los jóvenes con las operaciones numéricas. Por otro lado, Roman et al. (1991), Stuss et al. (1988) y Wiens et al. (1997) también encontraron efecto de la edad, pero en la dirección contraria, es decir, un peor rendimiento en los adultos de mayor edad. En este sentido, Tombaugh (2006) en su amplia revisión sobre el PASAT, afirmó que el rendimiento en esta prueba se ve afectado por el incremento de la edad. En nuestro caso, el hecho de no encontrar relación entre el rendimiento en PASAT y la edad, también puede deberse a que nuestra tarea implicaba un nivel de dificultad menor (señalar si un número es mayor o menor respecto al anterior) frente a la versión original (cálculo mental) empleada en estos otros estudios señalados. Además, la ausencia de diferencias significativas podría deberse también al reducido rango de edad estudiado.

En cuanto al rastreo visual y coordinación visomotora (**TMT-A**), encontramos dos trabajos centrados en la mediana edad. Por un lado, el de Ferreira et al. (2014), en el que se encontró una relación entre el rendimiento en el TMT-A y la edad en una muestra de mediana edad temprana (40-50, ± 2 años). Por otro lado, los autores Zimprich y Mascherek (2010), a partir de su muestra con media de edad de 43,8 (0,9) años, aportaron datos sobre un índice que incluía una tarea análoga a la Lámina A del TMT llamada “*Number Connecting Test*”, en el que encontraron un declive relacionado con la edad. Si bien,

debemos tener en cuenta que este índice incluía también el rendimiento en el SDMT. Por tanto, parece que se produce un declive asociado a la edad en el rendimiento del TMT-A durante la fase temprana de la mediana edad pero no durante la fase tardía de la misma. Asimismo, otros estudios que han utilizado muestras con un rango de edad más amplio, comparando adultos en fase de mediana edad con adultos jóvenes (Koch et al., 2013; Tamayo et al., 2012) o con adultos en fase de vejez (Jacobs et al., 2013) también han encontrado un efecto de la edad sobre el rendimiento en la Lámina A del TMT.

Por último, con respecto a la atención dividida (junto con rastreo visual y coordinación visomotora, **CTT**), únicamente Ferreira et al. (2014) aporta datos de esta tarea en la mediana edad (40-50, ± 2 años). Sus resultados coinciden con los obtenidos en el presente trabajo, no encontrando relación entre el rendimiento en el CTT y la edad. Por otro lado, Vogel et al. (2013) utilizando únicamente una muestra en fase de vejez (60-87 años), describieron un efecto de la edad en el rendimiento en esta tarea. A partir de estos resultados, podríamos pensar que el rendimiento en el CTT comienza a deteriorarse después de los 60 años. En este sentido, sería necesaria una mayor investigación sobre la relación entre edad y rendimiento en el CTT con muestras que abarquen la etapa de mediana edad y de vejez para confirmar nuestros resultados y verificar que el deterioro en esta tarea comienza después de la mediana edad.

Como conclusión respecto a las funciones atencionales, nuestros hallazgos parecen indicar que los componentes de rastreo visual, coordinación visomotora y atención dividida no se ven afectados por la edad durante la etapa de mediana edad tardía. Además, en relación con otros estudios, señalan un posible inicio más tardío del deterioro.

Atendiendo a las **funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas**, únicamente se encontró un efecto de la edad en el **FRT** una vez controlada la influencia de la covariable Información. El grupo de 60 ± 2 mostró un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años. No se encontró efecto de la edad en el **JLOT** ni en la puntuación del Subtest de Cubos del WAIS-III.

En cuanto al **FRT**, el único trabajo que conocemos centrado en una muestra de mediana edad es el de Ferreira (2012), en el que se obtuvo resultados discrepantes en relación con los nuestros al no encontrar relación entre el rendimiento en el FRT y la edad. De esta discrepancia se desprende que, aparentemente, las funciones visoperceptivas podrían permanecer estables durante la etapa temprana de la mediana edad (40-50, ± 2), presentando posteriormente un declive durante la etapa tardía de la misma (50-60, ± 2). Otros estudios que relacionan el rendimiento en tareas visoperceptivas con la edad en muestras con amplios rangos de edad tampoco han encontrado un efecto de la edad en el rendimiento en dichas tareas cuando se comparan adultos jóvenes frente a adultos mayores en fase de vejez (Habak et al., 2008) o cuando se compara la ejecución entre adultos mayores (Ardila y Rosselli, 1989). Además, otros autores han descrito un deterioro en el reconocimiento de caras únicamente a partir de los 80 años (Benton et al, 1981; Searcy y Bartlett, 1999). Aunque nuestros resultados podrían parecer contradictorios con los descritos por otros autores, debemos tener presente que en nuestro trabajo tampoco obtuvimos diferencias asociadas a la edad en el FRT antes de controlar el efecto de la covariable Información. Las diferencias se detectaron una vez controlado el efecto de dicha covariable. Por lo tanto, nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de controlar la influencia del nivel de habilidad y/o conocimientos generales adquiridos en el

estudio de las diferencias asociadas a la edad en el funcionamiento visoperceptivo. Este procedimiento, sin embargo, no se ha realizado en la mayoría de los estudios citados.

Por otro lado, con respecto al rendimiento en el **JLOT**, el único trabajo que aporta datos específicos de mediana edad (40-50, ± 2) es el de Ferreira et al. (2014). Estos autores encontraron relación entre el rendimiento en el JLOT y la edad, de manera que una mayor edad estaba asociada con un peor rendimiento. Por otro lado, Ivnik et al. (1996) afirmaron que entre los 56 y los 80 años, los cambios en el rendimiento en esta tarea son prácticamente inexistentes. Por lo tanto, parece que las funciones visoespaciales presentan cierto declive durante la etapa temprana de la mediana edad, permaneciendo constantes durante la etapa tardía y la vejez.

Por último, atendiendo al **Subtest de Cubos del WAIS-III**, tanto Ferreira et al. (2014) como Zimprich y Mascherek (2010) aportan datos centrados en la etapa temprana de la mediana edad. Por un lado, Ferreira et al. (2014) encontraron una relación entre la puntuación total en esta tarea y la edad (empeoramiento con la edad). Por otro lado, Zimprich y Mascherek (2010), también encontraron un efecto negativo de la edad sobre un índice de inteligencia cristalizada que incluía la puntuación en el Subtest de Cubos del WAIS-III. Este índice también incluía una medida de habilidad visoespacial (Horn, 1983) y el Subtest de Figuras Incompletas del WAIS-III. Otros estudios realizados con muestras que abarcan amplios rangos de edad también han encontrado un efecto de la misma en el rendimiento en el Subtest de Cubos del WAIS-III (Ferrer et al., 2004; Finkel et al., 2003; Ryan et al., 2000). De esta forma, parece que aunque existe cierto acuerdo sobre el deterioro asociado a la edad en el rendimiento en esta tarea, incluso en la etapa temprana

de la mediana edad (40-50, ± 2 años), este deterioro no parece evolucionar en la etapa de mediana edad tardía (50-60, ± 2 años), en la que el rendimiento es estable.

En relación con la **memoria de trabajo**, no se hallaron diferencias entre los grupos de edad en las tareas de Dígitos y Localización Espacial del WMS-III. En cambio, cuando empleamos la puntuación en el componente de cálculo del MMSE como índice de memoria de trabajo, encontramos diferencias significativas asociadas a la edad, de manera que el grupo de 60 ± 2 años presentó un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años. Ahora bien, dado que no hemos encontrado estudios que utilicen este índice como componente de memoria de trabajo, consideramos necesario que estudios futuros confirmen nuestros resultados. En cualquier caso, parece indicar que se produce un deterioro en el componente de manipulación de la información en esta etapa de la mediana edad.

Respecto a la tarea de Dígitos y Localización Espacial del WMS-III, los resultados coinciden, en gran medida, con los encontrados por Ferreira et al. (2014) excepto en la puntuación inversa de Localización Espacial, donde estos autores encontraron un peor rendimiento en el grupo de 50 ± 2 años frente al grupo de 40 ± 2 . Gautam et al. (2011), tampoco encontraron diferencias en el rendimiento en la tarea de Dígitos Inversos en su muestra de 44 a 48 años. Sin embargo, cuando compararon a este grupo de edad con un grupo de 64 a 68 años aparecieron diferencias relacionadas con la edad. Con una tarea muy diferente basada en una modificación del paradigma de reconocimiento de Sternberg (Sternberg, 1966), Stephane (2012) encontró relación entre la edad y la memoria de trabajo durante la etapa de mediana edad tardía (51 ± 11 años).

Por otro lado, atendiendo a los estudios que abarcan rangos de edad más amplios, encontramos algunos datos contradictorios. Por un lado, varios estudios no encontraron efecto de la edad en el subtest de Dígitos, incluso en la modalidad inversa (Obler et al., 1991; Smith y Earles, 1996; Wieggersma et al., 1990). Mientras que otros encontraron diferencias relacionadas con la edad en dicho subtest (Brickman et al., 2006; Ferstl, 2006; Finkel et al., 2003; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Soederberg Miller y Lachman, 2000). Ahora bien, debemos tener en cuenta que, aunque estos trabajos incluyen la tarea de Dígitos, la medida analizada puede variar de unos a otros, ya que algunos autores únicamente incluyen la modalidad directa, otros la inversa y otros la suma de ambas modalidades. En este sentido, teniendo en cuenta que la edad podría presentar un efecto diferencial sobre las distintas modalidades (directo vs. inverso), la comparación de resultados se ve limitada y ha de realizarse con cautela. En cualquier caso, parece que la edad presenta un mayor efecto sobre aquellas tareas que implican mayor grado de dificultad y, según Lezak et al. (2012) y Luo y Craik (2008), la modalidad inversa presenta una mayor complejidad que la directa.

Resumiendo los hallazgos sobre el rendimiento en memoria de trabajo, los resultados sugieren que durante la etapa de mediana edad, no se evidencian diferencias en la amplitud de la memoria de trabajo, tanto en la modalidad verbal como visual, aunque podría producirse cierto deterioro en el componente de manipulación de la información o en las tareas que supongan mayor grado de dificultad.

Respecto a las **funciones ejecutivas**, únicamente se encontraron diferencias significativas en el componente de control inhibitorio, medido mediante la Lámina 3 de interferencia del Test de Stroop. En dicha lámina, los grupos de 55 ± 2 y 60 ± 2 años

presentaron un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años. Por otro lado, el rendimiento en las tareas de fluidez fonética, semántica y de acciones no se diferenciaron entre los grupos de edad. En este sentido, no parece existir efecto de la edad sobre la fluidez verbal durante la mediana edad tardía.

En cuanto al **Test de Stroop**, Ferreira (2012) no encontró efecto de la edad sobre el rendimiento en ninguna de las tres láminas estudiadas en una muestra de mediana edad temprana. De este modo, parece que el deterioro relacionado con la edad en el componente de interferencia comienza a manifestarse a partir de la etapa tardía de la mediana edad. Nuestros resultados también coinciden con los de Sims et al., (2011). Estos autores encontraron una correlación negativa entre la edad y la lámina 3 de interferencia en una muestra con una media de edad de 45,6 (11,56) años. Otros trabajos realizados con amplios rangos de edad también describen diferencias significativas en la lámina de interferencia del test de Stroop al comparar a un grupo de jóvenes (20-35 años) frente a un grupo de mediana edad (45-65 años) (Daigneault et al., 1992). En este sentido, fue el grupo de mediana edad el que mostró un peor rendimiento. Otros autores también han encontrado un efecto de la edad en el rendimiento en el test de Stroop al estudiar muestras que abarcan desde los 53 a los 83 años (Foss et al., 2013) y desde los 20 a los 88 años (Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006). Por lo tanto, parece que la asociación entre el rendimiento en el Test de Stroop y la edad cuenta con bastante apoyo empírico.

Por otro lado, el rendimiento en las tareas de **fluidez fonética, semántica y de acciones** no se diferenciaron entre los grupos de edad. En el trabajo de Ferreira (2012) tampoco se encontró efecto de la edad sobre el rendimiento en estas tareas. Asimismo, en otro trabajo que incluye personas de mediana edad (Brucki y Rocha, 2004), tampoco se

encontró efecto de la edad sobre el rendimiento en la tarea de fluidez semántica. De esta forma, parece que la fluidez verbal se mantiene estable a lo largo de toda la etapa de mediana edad (40-60, ± 2 años). Otros trabajos con amplios rangos de edad también van en la misma dirección. Éste es el caso de los trabajos sobre fluidez fonética (Buriel, et al., 2004; Daigneault et al., 1992; Foldi et al., 2003; Heinzl et al., 2013; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Villodre et al., 2006) y fluidez de acciones (Piatt et al., 2004). Estos autores no encontraron una relación significativa entre la edad y el rendimiento en estas tareas de fluidez.

Sin embargo, los trabajos sobre fluidez semántica presentan resultados más controvertidos. Por un lado, Buriel et al. (2004) y Villodre et al. (2006) no encontraron efecto de la edad en fluidez semántica utilizando la categoría “animales” en una muestra de 20 a 49 años de edad, al igual que Pineda et al. (1998) con una muestra de edad de 19 a 60 años. Por otro lado, Foldi et al. (2003) sí encontraron diferencias en una tarea de fluidez semántica, también utilizando la categoría animales, en una muestra de 18 a 88 años. En este sentido, encontraron que los grupos de 18-39 años y 40-59 años generaron significativamente más nombres de animales que los grupos de 60-74 años y 75-88 años. Es importante destacar que estos autores únicamente encontraron diferencias al comparar grupos de edad muy distanciados entre sí. En esta línea, también Heinzl et al. (2013) describieron una correlación negativa pero débil entre la edad y varias tareas de fluidez semántica, cuando compararon el rendimiento de personas de mediana edad frente al de personas mayores. Además, las categorías utilizadas fueron diferentes: “profesiones”, “frutas” y “flores”. Por último, los autores Backman y Nilsson (1996) describieron un patrón de estabilidad entre los 35 y los 50 años, seguido de un deterioro relativamente lineal a través de los grupos de edad. Sin embargo, una vez se controló el nivel educativo,

los grupos de mediana edad, concretamente los grupos de 50 y 55 años, fueron los que mostraron un mejor rendimiento, y no se objetivó deterioro hasta los 75 años. Por lo tanto, la mayoría de los trabajos sobre fluidez semántica también coinciden con nuestros hallazgos.

Resumiendo los resultados obtenidos respecto a las funciones ejecutivas, nuestros hallazgos sobre fluidez verbal sugieren que el rendimiento en estas tareas no se ve afectado por la edad en la etapa de mediana edad tardía y, teniendo en cuenta la mayoría de resultados de otras investigaciones, podríamos decir que tampoco durante toda la etapa de la mediana edad. En cambio, los hallazgos relativos al control inhibitorio mostraron un deterioro relacionado con la edad en la etapa tardía de la mediana edad. Por tanto, con respecto al rendimiento en funciones ejecutivas en general, parece que éstas permanecen estables durante la mediana edad, a excepción del componente del control inhibitorio.

El rendimiento en las **funciones premotoras** estudiadas (alternancias motoras, coordinación recíproca e inhibición motora), no presentó diferencias entre los grupos de edad. Estas tareas descritas por Luria han tenido una gran utilidad en la evaluación de la regulación y la planificación motora en pacientes con daño cerebral (Christensen, 1979). Sin embargo, no conocemos estudios en población normal de mediana edad, excepto el de Ferreira (2012) con una muestra de mediana edad temprana (40-50, ± 2). En este trabajo tampoco se encontró efecto de la edad en el rendimiento en estas tareas. Por otro lado, cuando se han utilizado muestras con amplios rangos de edad, de 16 a 85 años, no se encontró efecto de la edad en las alternancias motoras, aunque se obtuvieron diferencias en coordinación recíproca e inhibición motora (Ardila et al., 2000). En cualquier caso, dado que el objetivo del estudio de Ardila et al (2000) estaba centrado en el efecto del nivel

educativo sobre el rendimiento en las tareas premotoras y no en el efecto de la edad, no se especificó entre que grupos de edad se encontraron las diferencias.

La valoración del **Aprendizaje y Memoria** se realizó mediante tareas que evaluaban tanto la memoria verbal (Textos WMS-III y TAVEC) como la memoria visual (8/30 SRT y Dibujos WMS-III). Atendiendo al rendimiento en **memoria verbal**, no se encontró efecto significativo de la edad sobre las medidas de la tarea de Textos ni del TAVEC. Hemos encontrado tres trabajos sobre edad y memoria verbal desde una perspectiva centrada en la mediana edad temprana. En primer lugar, Ferreira et al. (2014) tampoco encontraron relación entre la edad y el aprendizaje inmediato total, a largo plazo y reconocimiento del TAVEC. En segundo lugar, los autores Zimprich y Mascherek (2010) describieron, en su muestra con media de edad de 43,8 (0,9) años, un declive asociado a la edad en un índice de memoria que incluía tanto medidas verbales como visuales: recuerdo inmediato de una lista de palabras y recuerdo inmediato y a largo plazo de la imagen de siete objetos. Por último, Gautam et al. (2011) en una muestra de 44 a 48 años, encontraron una relación significativa entre la edad y un índice de memoria episódica que incluía el recuerdo inmediato y demorado en el CVLT, de manera que una mayor edad se relacionaba con un mejor rendimiento. Sin embargo, los procedimientos utilizados en estos dos últimos trabajos no son completamente comparables con el nuestro por el empleo de índices globales, que a su vez estaban compuestos por la combinación de diferentes tipos de medidas, incluyendo mezcla de las modalidades verbal y visual. Por tanto, en nuestro trabajo y el de Ferreira et al. (2014) se estudia específicamente el efecto de la edad en diferentes medidas de componentes de la memoria en una muestra de mediana edad. Este tipo de enfoque es de especial interés porque permite establecer la afectación diferencial de

los distintos componentes, tal y como ocurre en el envejecimiento normal y en las distintas condiciones patológicas.

Los trabajos realizados con amplios rangos de edad aportan datos algo contradictorios. Por un lado, Davis et al. (2003) no encontraron efecto de la edad en el recuerdo inmediato ni a largo plazo de una lista de palabras, al comparar varios grupos de edad (30-45, 46-60, 61-75 y 76-90). Estos hallazgos van en la misma dirección que nuestros resultados. Asimismo, Rönnlund et al. (2005) tampoco encontraron un declive en el rendimiento en memoria episódica previo a los 60 años. Sin embargo, Haaland et al. (2003) describieron una relación significativa entre el recuerdo inmediato para material verbal y el incremento de la edad. En este sentido, el rendimiento cayó en la década de los 50 con un deterioro gradual hasta los 80 años, donde se produjo un nuevo declive. Estos autores afirmaron que el deterioro relacionado con la edad en el largo plazo y en el reconocimiento se explica por el bajo rendimiento en el recuerdo inmediato. En esta línea, sugieren que el efecto de la edad está más relacionado con déficits en la codificación o recuperación de nueva información que con el almacenamiento de la misma. Asimismo, varios autores indican un deterioro relacionado con la edad en el recuerdo inmediato y demorado de la memoria episódica (Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003; Nilsson, 2003; Nilsson et al., 1997, 2004; Nyberg et al., 1996).

Resumiendo los hallazgos respecto a la memoria verbal, nuestros resultados así como los de otros autores sugieren que durante la etapa de mediana edad tardía, las funciones mnésicas para material verbal permanecen estables. No obstante, otros autores sugieren que si atendemos a amplios rangos de edad, la memoria episódica parece mostrar un deterioro con la edad, también durante la etapa de mediana edad tardía. Es necesario,

por tanto, profundizar en la temporalidad del posible deterioro con la edad en los diferentes componentes y tipos de memoria.

En cuanto a la **memoria visual**, no se observó efecto de la edad en las medidas del 8/30 SRT. Sin embargo, en el subtest de Dibujos del WMS-III, los resultados mostraron un efecto de la edad en el recuerdo a largo plazo una vez controlada la covariable Información. En este sentido, el grupo de 60 ± 2 años presentó un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años. Para descartar que estas diferencias estuviesen más relacionadas con un componente visoperceptivo que con un componente mnésico de recuperación espontánea, dado que encontramos un efecto de la edad en el FRT, decidimos correlacionar ambas medidas. No se encontró correlación entre el recuerdo a largo plazo y la puntuación en el FRT, por lo que las diferencias obtenidas entre los grupos de edad no parecen estar relacionadas con un déficit visoperceptivo. Teniendo en cuenta estos resultados decidimos profundizar en la relación entre el rendimiento en el recuerdo a largo plazo de dibujos y otros componentes cognitivos que podrían estar asociados: componente mnésico de recuperación espontánea (recuerdo a largo plazo en textos), componente visual/visoconstructivo (puntuación total en el subtest de Cubos del WAIS-III) y componente ejecutivo en una prueba visual (puntuación total en localización espacial inversa). Los resultados mostraron que las diferencias entre los grupos de edad en el recuerdo a largo plazo de material visual están más relacionadas con un componente de recuperación espontánea de la información que con un componente visoperceptivo, visual/visoconstructivo o ejecutivo de memoria operativa visual. Tras la revisión bibliográfica, el único trabajo que encontramos centrado en la mediana edad fue el de Ferreira et al. (2014), que no encontró efecto de edad en las medidas estudiadas del Subtest de Dibujos WMS-III. Por lo tanto, parece que el rendimiento en recuperación espontánea

de información visual podría comenzar a deteriorarse únicamente a partir de la etapa tardía de la mediana edad, permaneciendo sin cambios durante la etapa temprana de la misma.

Sólo conocemos un trabajo que aporta datos relacionados con el efecto de la edad en el rendimiento en la tarea de Dibujos de la WMS-III en muestras con amplios rangos de edad (16-89 años) (Haaland et al., 2003). Estos autores encontraron un efecto de la edad en el recuerdo inmediato, a largo plazo y por reconocimiento. Sin embargo, según los grupos que mostraron un rendimiento homogéneo, parece que entre los 50 ± 2 y los 60 ± 2 años el rendimiento fue similar (recuerdo inmediato: 16-39, 30-49 y 40-89; recuerdo demorado: 16-49, 50-69 y 60-89; y reconocimiento: 16-59 y 60-89). Sin embargo, cabe destacar que estos autores no controlaron el posible efecto del nivel de habilidad y/o conocimientos generales adquiridos sobre el rendimiento de Dibujos. Esto podría explicar la no coincidencia con nuestros resultados y alerta de la necesidad de tener este factor en cuenta para aislar en la medida de lo posible el efecto de la edad.

No se encontró efecto de la edad en **memoria procedimental**, valorada mediante el rendimiento en la Torre de Hanoi. En este sentido, los grupos de edad no mostraron diferencias significativas en los componentes de esta tarea: curva total de movimientos y número total de movimientos a largo plazo. Con respecto a publicaciones centradas en la mediana edad sobre el rendimiento en la Torre de Hanoi, sólo conocemos el trabajo de Ferreira (2012). Este autor tampoco encontró diferencias en el rendimiento en la Torre de Hanoi en su muestra de 40-50, ± 2 años. Por otro lado, Rönnlund et al. (2001, 2008) encontraron diferencias significativas con la edad en el número de movimientos, en el tiempo de ejecución de la tarea y en el número de errores cometidos, aunque afirmaron que este deterioro presentaba un inicio tardío, después de los 85 años. Por otro lado, Vakil y

Agmon-Ashkenazi (1997) y Vakil et al. (1998) encontraron un peor rendimiento con respecto al número de movimientos en los adultos mayores que en los jóvenes (18-27 vs. 60-79). Por lo tanto, parece que en ambos trabajos, el deterioro relacionado con la edad se obtuvo para un grupo de edad superior al estudiado en nuestro caso.

Por último, en cuanto a las **funciones lingüísticas**, se evaluó la capacidad de denominación por confrontación visual, tanto de sustantivos como de acciones, mediante la tarea TDAS. Por otro lado, también se evaluó la capacidad de acceso al léxico a través de una tarea de asociación semántica. En la tarea de **denominación por confrontación visual** se encontró un efecto de la edad en el número de aciertos en sustantivos y en el tiempo medio de aciertos, tanto en sustantivos como en acciones. En todos los casos, el grupo de 60 ± 2 años presentó un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 . Teniendo en cuenta que encontramos un efecto de la edad en la puntuación total en el FRT, comprobamos si el rendimiento en la tarea de denominación por confrontación visual era independiente del componente visoperceptivo. Se constató que el efecto de la edad parece explicarse mejor por el componente de acceso al léxico. En cuanto al número de errores, los resultados mostraron que el grupo de 60 ± 2 presentó un mayor número de errores en denominación de sustantivos que el grupo de 50 ± 2 años. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en el número de errores en la modalidad de acciones. Con respecto a estudios centrados en la mediana edad, únicamente conocemos el trabajo de Ferreira (2012), quien no encontró diferencias entre los grupos de edad en la tarea de denominación de sustantivos y acciones. Así, parece que el deterioro en denominación por confrontación visual asociado a la edad comienza a manifestarse en la etapa tardía de la mediana edad. Además, este deterioro se produce en mayor medida en la modalidad de denominación de sustantivos que de acciones.

En cuanto a las publicaciones científicas que abarcan amplios rangos de edad, los autores Borod, Goodglass y Kaplan (1980), describieron cambios en denominación que fueron evidentes desde los 30 y los 50 años. Por otro lado, Mackay et al. (2002), encontraron un efecto de la edad en una tarea de denominación por confrontación visual (BNT: *Boston Naming Test*) incluida en el TBDA (TBDA: *Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia*, Goodglass y Kaplan, 1983), y en una tarea de denominación de acciones, en una muestra de 50 a 88 años de edad. En esta línea, también están los hallazgos de Pineda et al. (1998), que encontraron un efecto de la edad en el BNT al estudiar una muestra con un rango de edad de 19 a 60 años. Sin embargo, otros autores afirman que el rendimiento en denominación no muestra deterioro asociado a la edad antes de los 70 años, edad en la que se evidencia un declive significativo (Albert et al., 2002; Nicholas et al., 1985; Tombaugh y Hubley, 1997). Dados estos resultados contradictorios, es necesario un estudio en mayor profundidad de la temporalidad de los cambios asociados a la edad en la denominación por confrontación visual. Con respecto a la tarea de denominación de acciones, ésta ha recibido menos atención que la denominación de sustantivos. Mackay et al. (2002), como ya hemos comentado, encontraron un deterioro asociado a la edad en el rendimiento en denominación de acciones. De manera que el grupo de 50 años rindió significativamente mejor que el grupo de más de 70 años. Asimismo, Ramsay et al. (1999) refirieron un deterioro relacionado con la edad en estudio longitudinal de 7 años con una muestra de 30 a 79 años. Estos autores encontraron un deterioro significativo a través del tiempo en todos los grupos de edad (50-59, 60-69 y 70-79 años) excepto en el grupo de jóvenes (30-39 años).

Por otro lado, en la tarea de **asociación semántica** los resultados no mostraron diferencias entre los grupos de edad en el número de aciertos ni en el número de errores.

Estos resultados indican que no parece existir deterioro en la capacidad para generar acciones asociadas a sustantivos durante la mediana edad tardía. El único trabajo que conocemos que aporta datos sobre esta capacidad y su relación con la edad es el de Ferreira et al. (2014). Estos autores encontraron un efecto de la edad tanto en el número total de respuestas correctas como en el número de errores en su muestra de 40-50, ± 2 años. Por lo tanto, parece que el rendimiento en esta tarea muestra un deterioro temprano asociado a la edad, antes de los 50 años, y se mantiene estable durante la etapa tardía de la mediana edad (50-60, ± 2 años).

A modo de **resumen general**, se ha realizado un estudio pormenorizado de un amplio rango de funciones cognitivas en una muestra de participantes de mediana edad tardía con edades comprendidas entre los 50 y 60 años, ± 2 , constituyendo tres grupos de edad: 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Los resultados obtenidos han puesto de manifiesto que durante esta etapa los cambios cognitivos que se producen no son muy numerosos, predominando la estabilidad en la mayoría de los componentes de las funciones estudiadas. Concretamente, se encontró un efecto de la edad en las siguientes tareas: prueba de cálculo del MMSE, tiempo motor del PC-Vienna System, puntuación total en el FRT, Lámina 3 del Test de Stroop, recuerdo a LP en el Subtest de Dibujos (WMS-III), tarea de Denominación de Sustantivos (aciertos, tiempo medio aciertos y errores) y tarea de Denominación de Acciones (tiempo medio aciertos). En todas estas medidas el grupo de 60 ± 2 presentó un peor rendimiento que el grupo de 50 ± 2 años. Además, en la lámina 3 del Test de Stroop, también el grupo de 55 ± 2 rindió peor que el de 50 ± 2 años. En la mayoría de los casos, el tamaño del efecto de las diferencias encontradas fue pequeño (η^2 par $\leq 0,10$), lo que sugiere que el solapamiento en el rendimiento de los grupos es mayor que las diferencias entre ellos. Sin embargo, para la Lámina 3 del Test del Stroop y para el tiempo

medio de aciertos y el número de errores en la tarea de Denominación de Acciones, el tamaño del efecto fue mediano (η^2 par entre 0,10 y 0,25). Tomando en conjunto estos hallazgos, parece que el perfil de afectación cognitiva en la mediana edad tardía es el siguiente: velocidad de procesamiento motor, componente de manipulación de la memoria de trabajo, capacidad de inhibir la interferencia, funciones visoperceptivas, recuperación espontánea de la información visual, y componente de acceso al léxico para denominación de sustantivos y, en menor medida, de acciones.

En el estudio realizado por Ferreira (2012) en la etapa de mediana edad temprana también destaca el predominio de estabilidad en la mayoría de los componentes de las funciones estudiadas, describiendo un perfil de afectación que incluía: velocidad de procesamiento cognitivo, flexibilidad cognitiva, orientación visoespacial, componente de manipulación de la memoria de trabajo espacial, funciones visoconstructivas complejas y acceso al léxico por asociación semántica.

La consideración conjunta de ambos perfiles pone de manifiesto, para la etapa completa de mediana edad, un predominio de estabilidad en la mayoría de las funciones y componentes estudiados. Al mismo tiempo se encontró un perfil de afectación diferencial respecto a los componentes que inician deterioro en la etapa temprana y tardía de la mediana edad. En esa afectación diferencial, los componentes que mostraron deterioro en la etapa temprana, no mostraron empeoramiento en la tardía, permaneciendo relativamente estables. A su vez, los nuevos componentes que mostraron el inicio de afectación en la etapa tardía constituyen el deterioro añadido.

Un aspecto de gran relevancia es el papel modulador de las variables sexo e Información sobre el rendimiento cognitivo. La variable sexo mostró un efecto significativo sobre las siguientes variables cognitivas: Cálculo del MMSE, tiempo motor del PC- Vienna System, JLOT, Cubos, Dígitos directo e inverso, Localización Espacial directa e inversa, Coordinación Recíproca e Inhibición Motora y TAVEC (Curva Total, Rdo. CP y Rdo. LP). Al introducir el sexo como covariable para estudiar las diferencias entre los grupos de edad, resultó significativa en todos los casos excepto en Dígitos inverso, Localización Espacial directa e inversa e Inhibición Motora. Por otro lado, la variable Información correlacionó con las siguientes variables cognitivas: Cálculo del MMSE, tiempo motor del PC-Vienna System, CTT-A y CTT-B, FRT, JLOT, Cubos, Dígitos directo e inverso, Localización Espacial directa e inversa, Láminas 1, 2 y 3 e Índice de Golden del Stroop, Fluidez verbal (fonética, semántica y de acciones), Textos (Rdo. Inmediato, Rdo. LP y Rcno.), TAVEC (Rdo. CP, Rdo. LP y Rcno.), Dibujos (Rdo. Inmediato, Rdo. LP, Rcno., y Copia), Denominación de Sustantivos (aciertos, tiempo medio aciertos y errores), Denominación de Acciones (tiempo medio aciertos y errores) y Asociación Semántica (aciertos y errores). Una vez incluida como covariable en los análisis del efecto de la edad, Información resultó significativa para todas las medidas anteriores, excepto para el tiempo motor del PC-Vienna System, Localización Espacial inversa y Rdo. LP del TAVEC. Las variables PASAT aciertos, TMT-A y todas las variables del 8/30 y de la Torre de Hanoi, no mostraron relación con la variable sexo ni con Información. Atendiendo a estos resultados, podemos observar que la variable sexo se relacionó con 13 (22,8%) de las 57 variables cognitivas estudiadas y la variable Información con 35 (61,4%). Por lo tanto, podemos destacar el papel modulador de ambas variables en el funcionamiento cognitivo, especialmente el de Información. Una vez controlado el efecto de estas dos variables se encontraron diferencias significativas entre

los grupos de edad en la variable Cálculo del MMSE (componente de manipulación de memoria de trabajo). Controlando únicamente el efecto del sexo se encontraron diferencias en el tiempo motor del PC-Vienna System (velocidad de procesamiento motor). Controlando el efecto de Información se encontraron diferencias en el FRT (funciones visoperceptivas) y en el Rdo. LP de Dibujos (recuperación espontánea de la información visual). Por tanto, del perfil de afectación encontrado en la etapa de mediana edad tardía, quedan fuera de la influencia de las variables sexo e Información la capacidad de inhibir la interferencia y el componente de acceso al léxico para denominación de sustantivos y de acciones. De este modo, queda patente la importancia de controlar la influencia de estas dos variables en el estudio del funcionamiento cognitivo y su relación con la edad durante la etapa de mediana edad tardía. Este hallazgo es particularmente de interés dado que gran parte de los estudios anteriores no han tenido en cuenta el control de estas variables.

Por último, es importante señalar como limitación general de esta discusión la escasez o la prácticamente inexistencia de trabajos que estudien las diferentes funciones cognitivas desde una perspectiva centrada en la mediana edad en general (40-60 años), y menos aún en la etapa de la mediana edad tardía (50-60 años). Hemos tenido que referirnos a los estudios que abarcan amplios rangos de edad, desde la juventud hasta la vejez, o que comparan el rendimiento de personas de mediana edad con el de personas jóvenes o en fase de vejez, con los inconvenientes que ello comporta. Como contrapartida, nuestro trabajo ha supuesto una contribución novedosa al centrarse específicamente en la etapa tardía de la mediana edad, la previa a la vejez. Además, se ha profundizado en el funcionamiento cognitivo a través de una amplia variedad de funciones y componentes. Por ello, también se requiere que en futuras investigaciones se confirmen algunos hallazgos para los que la interpretación aún no es concluyente (por ejemplo, memoria episódica,

denominación por confrontación visual). Además, es necesario complementar nuestros hallazgos obtenidos mediante un diseño transversal, con otros estudios que incluyan diseños longitudinales.

2.4.2. DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS ASOCIADAS A LA EDAD DURANTE LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA

En el análisis de la **sustancia gris cerebral** no se encontró efecto de la edad para las medidas de **volumen** de sustancia gris global, sustancia gris cortical y sustancia gris subcortical. Debemos tener presente que para tratar de corregir las diferencias individuales en el tamaño cerebral, todas las medidas fueron relativizadas por el volumen intracraneal. Ferreira et al. (2014) tampoco encontró relación entre el volumen global de sustancia gris y la edad en su muestra de 40-50, ± 2 años. Por tanto, según estos dos estudios parece que durante toda la etapa de mediana edad (40-60, ± 2 años) no se produce una reducción del volumen de sustancia gris lo suficientemente significativa como para ser apresada mediante las medidas globales de volumen. No obstante, numerosos trabajos centrados en muestras con amplios rangos de edad encontraron un efecto de la misma sobre el volumen de sustancia gris (Abe et al., 2008; Allen et al., 2005; Fjell et al., 2009a; Hutton et al. 2009; Lemaître et al., 2005, 2012; Long et al., 2012; Smith et al. 2007; Sullivan y Rosenbloom, 2004; Taki et al., 2013; Tremblay et al. 2013; Wellington et al. 2013). Sin embargo, parece que el grado de deterioro descrito en la sustancia gris sigue una trayectoria constante y progresiva pero de escasa magnitud. Esto puede explicar la ausencia de diferencias observada cuando se reduce el rango de edad objeto de estudio, como es nuestro caso (50-60, ± 2 años).

Con respecto al análisis del volumen de regiones corticales, se encontró un efecto significativo de la edad en varias áreas del lóbulo frontal (**G. Frontal Medio derecho región caudal, G. Precentral derecho, G. Frontal Superior izquierdo**) y del lóbulo parietal derecho (**G. Cingulado Posterior**). En concreto, el grupo de 60 ± 2 presentó un menor volumen en el G. Precentral derecho y en el G. Cingulado Posterior que el grupo de 50 ± 2 años. El grupo de 55 ± 2 presentó un menor volumen en el G. Frontal Medio (región caudal) que el grupo de 50 ± 2 años. Con respecto al G. Superior Izquierdo, el análisis *post-hoc* no mostró diferencias significativas entre los grupos de edad. Atendiendo al análisis de volumen regional de la sustancia gris subcortical, no se encontró efecto de la edad en las medidas estudiadas. El único trabajo que encontramos centrado en la mediana edad es el de Ferreira (2012). Aunque no coinciden exactamente las regiones que resultaron significativas, siendo en su caso, la *pars triangularis* derecha y el G. Supramarginal izquierdo, sí coinciden los lóbulos cerebrales en los que se encontraron diferencias: lóbulos frontal y parietal. Por lo tanto parece que, en general, durante toda la etapa de mediana edad (40-60, ± 2 años), se producen ligeros decrementos en el volumen de sustancia gris de regiones frontales y parietales, sin tener la magnitud suficiente para detectarse en los análisis globales de volumen de sustancia gris. La descripción de cambios en el volumen de sustancia gris asociados a la edad en el lóbulo frontal y, en menor medida, en el lóbulo parietal, cuenta con un amplio respaldo (Allen et al., 2005; Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Ziegler et al., 2012).

El **G. Frontal Medio derecho (región caudal)** forma parte de la corteza premotora (área 6 de Brodmann). Gautam et al. (2011) estudiaron el volumen del giro frontal medio bilateral en un grupo de mediana edad (44-48 años) y otro de vejez (64-68 años). Estos autores encontraron un volumen de sustancia gris significativamente menor en el grupo de

vejez en comparación con el grupo de mediana edad. Por otro lado, tanto Hutton et al. (2009) como Lemaître et al. (2012) también han referido un deterioro asociado a la edad en el volumen de sustancia gris del giro frontal medio, aunque en ambos casos, del hemisferio izquierdo. No obstante, debemos tener en cuenta que el rango de edad estudiado por estos autores difiere del utilizado en el presente trabajo. Hutton et al. (2009) han utilizado una muestra de 22 a 60 años de edad, mientras que la de Lemaître et al. (2012) abarcaba desde los 17 hasta los 87 años. En cualquier caso, este hallazgo apoya la vulnerabilidad del lóbulo frontal a la edad.

El G. Precentral se corresponde con la corteza motora primaria. En este trabajo hemos encontrado un efecto de la edad en el **G. Precentral derecho**, relacionado con el procesamiento de la información motora contralateral. Estudios con muestras de amplios rangos de edad parecen apoyar este resultado, ya que han encontrado un efecto de la edad sobre esta región (Grieve y Clark, 2005; Raz et al., 1997; Tremblay et al., 2013; Ziegler et al., 2012).

Por otro lado, el **G. Superior izquierdo del lóbulo frontal** forma parte de la corteza premotora y prefrontal. En el estudio anteriormente comentado de Gautam et al. (2011), también se estudió el volumen de sustancia gris del giro superior frontal. Estos autores encontraron que el grupo de vejez (64-68 años) presentó un menor volumen que el grupo de mediana edad (44-48 años). Si atendemos a trabajos realizados con amplios rangos de edad, también encontramos apoyo para nuestros resultados (Lemaître et al., 2012; Tremblay et al., 2013; Wellington et al., 2013). Estos autores han descrito un efecto de la edad en el G. Superior frontal, encontrando un menor volumen a mayor edad.

Por último, el **G. Cingulado** es una región situada en la cara medial del cerebro. Forma parte del sistema límbico y, por lo tanto, juega un papel importante en el procesamiento de las emociones. Asimismo, también participa en el aprendizaje y la memoria (Jodar et al., 2014). En este trabajo, encontramos un efecto de la edad en el **G. Cingulado Posterior derecho**, parte del lóbulo parietal. Numerosos trabajos defienden que el lóbulo parietal es, después del lóbulo frontal, la región cerebral en mostrar una mayor disminución de su volumen en relación con la edad (Abe et al., 2008; Allen et al., 2005; Grieve y Clark, 2005; Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Ziegler et al., 2012). En concreto, en cuanto al volumen del G. Cingulado Posterior y su relación con la edad, trabajos que abarcan amplios rangos de edad, aportan resultados contradictorios. Algunos autores han encontrado efecto de la edad en el volumen del G. Cingulado (Good et al., 2001; Resnick et al., 2003) mientras que otros no (Grieve y Clark, 2005; Raz et al., 1997). Esta situación puede deberse a las diferencias en los rangos de edad utilizados, así como a las diferentes técnicas utilizadas en cada uno de los trabajos citados, unas manuales y otras semiautomáticas. Además, la medida del G. Cingulado utilizada en estos estudios hace referencia al volumen de la estructura completa, sin diferenciar entre las distintas porciones de la misma (anterior, posterior e istmo), ni entre los distintos hemisferios. Únicamente hemos encontrado dos trabajos en los que se hace referencia al volumen de la región posterior del G. Cingulado (Kalpouzos et al., 2009; Ferreira, 2012). En ambos estudios no se encontró un efecto de la edad sobre el G. Cingulado Posterior. En este punto queda clara la necesidad de una mayor investigación futura que se centre en el estudio del volumen de esta estructura, tanto completa como diferenciadamente.

Por último, en el análisis regional del volumen de las diferentes **estructuras subcorticales** estudiadas (**hipocampo, amígdala, tálamo, núcleo caudado, putamen,**

globo pálido y núcleo accumbens) no encontramos efecto de la edad. Trabajos que abarcan amplios rangos de edad muestran un panorama contradictorio. Por un lado, algunos autores encuentran efecto de la edad en la mayoría de estructuras subcorticales estudiadas (Goodro et al., 2012; Long et al., 2012; Walhovd et al., 2005, 2011; Ziegler et al., 2012), mientras que otros describen ausencia de cambios relacionados con la edad en algunas estructuras como la amígdala, el hipocampo y el tálamo (Good et al., 2001; Grieve y Clark, 2005; Kalpouzos et al., 2009). La explicación de estos hallazgos contradictorios puede estar relacionada con el hecho de que cuando se encuentra un efecto de la edad, éste suele ser no lineal en algunas de estas estructuras (Long et al., 2012; Raz et al., 2010; Walhovd et al., 2005, 2011; Ziegler et al., 2012). Además, nuestros hallazgos van en la línea de las ideas de Grieve y Clark (2005), quienes argumentan que la preservación de estas estructuras con la edad es consistente con la importancia funcional de los circuitos tálamo-límbicos en la integración sensorial, el arousal, la emoción y la memoria. En este sentido, apoyan la idea de que las regiones corticales son más vulnerables que las subcorticales al efecto de la edad en el envejecimiento normal.

Por otro lado, en el análisis del **grosor cortical**, se encontró un efecto de la edad en el grosor cortical global, de manera que el grupo de 60 ± 2 años presentó un menor grosor que el grupo de 50 ± 2 años. Por lo tanto, parece que las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical global son evidentes en la etapa de mediana edad tardía. En esta línea, trabajos realizados con amplios rangos de edad apoyan nuestros resultados, encontrando efecto de la edad en el grosor cortical global (Fjell et al., 2014; Hogstrom et al. 2013; Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Salat et al., 2004; Tremblay et al., 2013; van Velsen et al., 2013). Además, Salat et al. (2004) al comparar el grosor cortical global entre un grupo de jóvenes (18-31 años), de mediana edad (41-57 años) y de vejez (60-93 años),

describió que los cambios comienzan a ser detectables a partir de la mediana edad. También van Velsen et al. (2013) encontraron un efecto de la edad en el grosor cortical en una muestra con edades superiores a los 55 años ($\bar{x} = 68,4$ años). El resto de autores, aunque describen una relación entre el grosor cortical y la edad, no especifican a partir de qué edad se producen los cambios o describen una tasa de deterioro anual.

En cuanto al análisis regional de grosor cortical, se encontraron diferencias significativas en regiones frontales derechas (**G. Superior** y **G. Orbital Medial**) e izquierdas (**G. Superior**, **G. Frontal Medio región rostral**, **G. Medio Caudal** y **G. Precentral**), temporales bilaterales (**G. Fusiforme**), parietales derechas (**G. Inferior**, **Precuña** y **G. Cingulado Posterior**) e izquierdas (**G. Inferior**, **G. Supramarginal**, **G. Postcentral**, **Precuña**, **G. Cingulado Posterior** y **G. Cingulado Istmo**) y occipital izquierda (**C. Lingual**). El grupo de 60 ± 2 años mostró menor grosor cortical que el grupo de 50 ± 2 años en la mayoría de las regiones, excepto en el G. Paracentral, donde tanto el grupo de 60 ± 2 como el de 55 ± 2 presentaron menor grosor que el grupo de 50 ± 2 años. En el G. Orbital Medial derecho y G. Supramarginal izquierdo el análisis *post-hoc* no resultó significativo.

Las regiones que mostraron una mayor reducción del grosor cortical asociada a la edad en el **lóbulo frontal** forman parte de las siguientes áreas: corteza prefrontal dorsolateral y corteza motora primaria izquierda, corteza orbitofrontal medial derecha, y corteza premotora bilateral. Algunos autores también encuentran un efecto de la edad en el grosor cortical de algunas de estas regiones frontales, apoyando nuestros hallazgos (Burzynska et al., 2012; Gautam et al., 2013; Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Salat et al., 2004; Tremblay et al., 2013; Ziegler et al., 2010).

Con respecto a las regiones de los **lóbulos temporales**, únicamente encontramos una disminución asociada a la edad del grosor cortical en el G. Fusiforme bilateral. Aunque no conocemos trabajos que hayan descrito un efecto de la edad sobre el grosor cortical de esta región, Ziegler et al. (2012) mostraron que su volumen presentaba un leve grado de atrofia a lo largo de la vida.

Varias regiones de los **lóbulos parietales** mostraron una mayor disminución del grosor cortical en relación con la edad. Estas regiones forman parte de la corteza de asociación y primaria somatosensorial, del G. Cingulado posterior, del G. Supramarginal izquierdo y de la Precuña bilateral. Por lo tanto, parece que la disminución del grosor cortical con la edad en regiones parietales es importante, siendo el lóbulo cerebral en el que se ha encontrado una mayor reducción del grosor cortical. Estos resultados sugieren que la disminución del grosor cortical en regiones parietales asociada a la edad se hace patente desde la etapa de mediana edad tardía. Por otro lado, trabajos que han utilizado muestras con amplios rangos de edad apoyan nuestros resultados, encontrando un efecto de la edad en el grosor de regiones parietales (Burzynska et al., 2012; Kim et al., 2012; Lemaître et al., 2012; Long et al., 2012). Además, algunos de estos autores describen que entre los distintos lóbulos cerebrales, el que muestra una mayor reducción del grosor cortical asociado a la edad es el parietal, coincidiendo con nuestros hallazgos (Kim et al., 2012; Long et al., 2012).

Por último, con respecto a las **regiones occipitales**, se encontró un efecto de la edad en la C. Lingual izquierda, que forma parte de la corteza visual extraestriada. Salat et al. (2004), en una muestra con amplio rango de edad, encontró una disminución asociada a la

edad del grosor cortical en la corteza visual, aunque en las regiones estriadas, no exactamente en la región Lingual.

En resumen, los análisis de la sustancia gris, muestran que en la etapa de la mediana edad tardía se observan más cambios a nivel de grosor cortical que de volumen. Este hallazgo se ve apoyado por los resultados de un estudio de comparación de ambas técnicas en el que se concluyó que aunque las dos muestran datos consistentes, la técnica de grosor cortical es más sensible a los efectos de la edad (Hutton et al., 2009). De hecho, en este trabajo, se aprecia un efecto de la edad a nivel global en el grosor cortical, mientras que no ocurre lo mismo con el volumen. Además, en el análisis regional, también se observan más diferencias relacionadas con la edad en las medidas de grosor cortical que de volumen. Asimismo, parece que las regiones que se muestran más afectadas por la edad son los lóbulos frontales y parietales, aunque en distinta magnitud según la medida estructural que se utilice. En este sentido, cuando lo que se mide es el volumen de sustancia gris, parece que se encuentra una mayor afectación relacionada con la edad en regiones frontales, seguido de regiones parietales. Cuando lo que se mide es el grosor cortical este patrón se invierte. Además, el hecho de que también se detecten cambios en el grosor cortical de los lóbulos temporales y del lóbulo occipital izquierdo, supone también un apoyo respecto a que el grosor cortical es una medida más sensible a la afectación de la sustancia gris con la edad. Lemaître et al. (2012) proponen una posible explicación para la mayor sensibilidad del grosor cortical como indicador de cambios morfológicos asociados a la edad. Estos autores refieren la posibilidad de que los parámetros histológicos implicados en los cambios corticales relacionados con la edad, afecten más específicamente al grosor cortical que al volumen *per se*, el cual implica una medida más comprehensiva que integra cambios en el plegamiento y en el grosor cortical. Una

explicación complementaria se conecta con el hecho de que el volumen cortical resulta del producto entre grosor cortical y área de la superficie cortical. En este sentido, un interesante estudio muestra que el envejecimiento se asocia tanto con cambios en grosor cortical como en el área de la superficie cortical (Hogstrom et al., 2013). En concreto, la reducción en el grosor cortical se acompaña de una mayor “arealización” y “girificación”, esto es, una mayor expansión del área de la superficie cortical. Los autores sugieren que este patrón refleja el bien establecido principio filogenético de maximización del área de la superficie cortical (plegamiento y girificación) en lugar del aumento del grosor cortical para maximizar el potencial del sustrato cerebral. Por tanto, la reducción en grosor cortical asociada a la edad tiene efectivamente un impacto en el volumen cortical, pero éste queda mitigado por el incremento en el área de la superficie cortical.

Por otro lado, la disminución asociada a la edad en regiones del lóbulo parietal y occipital, cuestionan la hipótesis de deterioro antero-posterior asociado a la edad apoyada por numerosos trabajos (Bennett, Madden, Vaidya, Howard y Howard, 2009; Ferreira, 2012; Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon, Shim, Lee, Shon y Yang, 2008). En esta línea, existen estudios que han demostrado un deterioro asociado a la edad principalmente en regiones posteriores (Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Por lo tanto, la vulnerabilidad asociada a la edad de las distintas regiones cerebrales, continúa siendo un tema controvertido que requiere de mayor investigación futura.

Por otro lado, el análisis del volumen de **sustancia blanca** puso de manifiesto la ausencia de diferencias relacionadas con la edad, tanto a nivel global como regional. Por lo tanto, estos resultados sugieren la existencia de cierta estabilidad en el volumen de sustancia blanca durante la etapa de mediana edad tardía. Si atendemos a estudios

centrados en la mediana edad, encontramos el de Ferreira (2012) y el de Fjell et al. (2008). Ferreira (2012) tampoco encontró un efecto de la edad en el volumen de sustancia blanca global en su muestra de 40-50, ± 2 años. Fjell et al. (2008) estudiaron el volumen de sustancia blanca en una muestra que cubría toda la etapa de mediana edad (40-60 años). Estos autores tampoco encontraron relación entre la edad y el volumen de sustancia blanca global, aunque sí encontraron resultados a nivel regional. El efecto de la edad se objetivaba en mayor medida en los lóbulos parietales y frontales, aunque también en algunas regiones temporales y occipitales, coincidiendo en gran medida, con nuestros hallazgos a nivel cortical. Por otro lado, teniendo en cuenta que el deterioro de la sustancia blanca relacionado con la edad sigue una trayectoria no lineal, también encontramos trabajos que apoyan nuestros resultados. En este sentido, se ha descrito un aumento de la sustancia blanca hasta los 35 años aproximadamente, que se mantiene relativamente estable durante la etapa de mediana edad y comienza a disminuir a partir de los 60 años aproximadamente (Allen et al., 2005; Grieve y Clark, 2005; Madden et al. 2009a; 2009b; Raz et al., 2005; Walhovd et al., 2005).

Por último, con respecto al **volumen del LCR**, no se encontró efecto de la edad en el volumen global, ni en el volumen de los distintos ventrículos cerebrales (ventrículos laterales, tercer ventrículo y cuarto ventrículo). Estos resultados sugieren que durante la etapa de mediana edad tardía, aún no se aprecia dilatación ventricular. No hemos encontrado trabajos centrados en la mediana edad que aporten datos relacionados con el volumen de LCR y la edad. Atendiendo a los trabajos que abarcan amplios rangos de edad, Goodro et al. (2012) estudiaron el volumen de los ventrículos laterales en dos grupos de edad (35-60 vs. 61-85 años). Estos autores encontraron una relación positiva más fuerte entre el volumen ventricular y la edad en el grupo de mayores. También Walhovd et al.

(2005), encontraron el mismo patrón de resultados respecto a los ventrículos laterales, así como al tercer ventrículo. En este sentido, describen una expansión curvilínea del volumen de los ventrículos, que muestra estabilidad al inicio con una aceleración a partir de los 60 años. Ambos trabajos apoyan nuestros hallazgos, ya que aunque encontraron un efecto de la edad en el volumen de los ventrículos cerebrales, este efecto se hizo evidente a partir de los 60 años y no entre los 50 y los 60 años. Otros autores encontraron una relación entre la edad y el volumen del LCR en muestras con amplios rangos de edad (Fjell et al., 2009a; Good et al., 2001; Smith et al., 2007; Walhovd et al., 2011). Estos trabajos incluyen edades muy avanzadas de la etapa de vejez (hasta los 90 o 95 años), y no especifican a partir de que edades se observa un aumento del volumen de LCR. Por lo tanto, a partir de los trabajos comentados, podemos concluir que existe un gran consenso respecto al efecto de la edad sobre el aumento del volumen ventricular, y que éste parece hacerse evidente a partir de los 60 años. La dilatación ventricular asociada a la edad está relacionada con la pérdida de volumen de sustancia gris y sustancia blanca, también asociada a la edad. Si bien, en este trabajo se ha encontrado una disminución del volumen de sustancia gris en algunas regiones cerebrales, esta no ha sido de suficiente magnitud para detectarse a nivel global. Asimismo, tampoco hemos encontrado una disminución del volumen de sustancia blanca. Por lo tanto, la discreta disminución del volumen a nivel regional no parece ser suficiente para tener un impacto significativo en el volumen ventricular.

A modo de **resumen general**, los resultados respecto al sustrato neuroanatómico sugieren que durante la etapa de mediana edad tardía existen diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical detectables a nivel global. Sin embargo, aunque también se encuentran diferencias en el volumen de sustancia gris, éstas no parecen ser de suficiente magnitud para ser detectadas mediante el análisis de medidas globales (sustancia gris total,

sustancia gris cortical y sustancia gris subcortical), sino únicamente a nivel regional. En líneas generales, se observa una disminución del grosor cortical, más destacada en regiones parietales y frontales de ambos hemisferios cerebrales, pero también en regiones temporales bilaterales y occipitales del hemisferio izquierdo. Con respecto al volumen de sustancia gris, se observa una disminución en regiones corticales del lóbulo frontal bilateral y parietal derecho. No se observa deterioro en el volumen de sustancia blanca ni aumento en el volumen del LCR durante esta etapa.

Tomando en conjunto estos hallazgos, parece que el perfil de afectación neuroanatómica en la mediana edad tardía es el siguiente: disminución del volumen en regiones del lóbulo frontal (G. Frontal Medio derecho región caudal, G. Precentral derecho, G. Frontal Superior izquierdo) y del lóbulo parietal derecho (G. Cingulado Posterior), así como disminución del grosor cortical en regiones frontales derechas (G. Superior y G. Orbital Medial) e izquierdas (G. Superior, G. Frontal Medio región rostral y región caudal, y G. Precentral), temporales bilaterales (G. Fusiforme), parietales derechas (G. Inferior, Precuña y G. Cingulado Posterior) e izquierdas (G. Inferior, G. Supramarginal, G. Postcentral, Precuña, G. Cingulado Posterior y G. Cingulado Istmo) y occipital izquierda (C. Lingual). Por otro lado, en el estudio realizado por Ferreira (2012) en la etapa de mediana edad temprana se describió un perfil de afectación que incluía: disminución de volumen en una región frontal derecha (*pars triangularis*) y en otra parietal izquierda (G. Supramarginal), así como una disminución del grosor cortical en regiones frontales (G. Medio región caudal bilateral y G. Orbitofrontal Lateral derecho). Asimismo, en un estudio posterior realizado con la misma muestra pero utilizando distinta metodología de análisis (correlaciones en lugar de análisis de varianza) (Ferreira et al., 2014), se encontraron además, correlaciones negativas entre la edad y algunas regiones

parietales izquierdas (G. Postcentral, G. Supramarginal) y occipital izquierda (C. Lingual).

La consideración conjunta de ambos estudios pone de manifiesto el perfil neuroanatómico correspondiente a la etapa completa de la mediana edad, caracterizado por una afectación diferencial según regiones y medidas de volumen o grosor cortical. En esa afectación diferencial se distinguieron, en primer lugar, regiones que mostraron deterioro en el grosor cortical desde la etapa temprana y que continuaron deteriorándose en la etapa tardía. Estas regiones, pertenecientes al hemisferio izquierdo, fueron las siguientes: G. Frontal Medio (región caudal), G. Postcentral, G. Supramarginal y C. Lingual. Por otro lado, se encontraron regiones que mostraron deterioro en la etapa temprana y que se mantuvieron estables durante la etapa tardía, tanto en el volumen (*Pars Triangularis* derecha y G. Supramarginal izquierdo) como en el grosor cortical (G. Frontal Medio derecho, región caudal y G. Orbitofrontal Lateral derecho). Por último, se distinguieron las regiones que iniciaron el deterioro en la etapa tardía. En este caso, las regiones que mostraron un deterioro en volumen se corresponden con las descritas para la etapa de mediana edad tardía. Lo mismo ocurre con las regiones que mostraron un deterioro en el grosor cortical, exceptuando las que hemos referido que mostraron deterioro desde la etapa temprana.

Por lo tanto, nuestros hallazgos respecto al volumen de sustancia gris van en la línea de la hipótesis de deterioro antero-posterior asociado a la edad, apoyada por numerosos trabajos (Bennett et al., 2009; Ferreira, 2012; Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon et al., 2008). Sin embargo, los resultados obtenidos a partir de las medidas de grosor cortical no van en esta línea, sino que más bien sugieren una atrofia generalizada del

córtex cerebral, afectando en mayor medida al lóbulo parietal y, seguidamente, al lóbulo frontal. Tampoco apoyan la teoría del envejecimiento cortical que propone que la atrofia progresa desde la corteza de asociación hasta la corteza motora o sensorial primarias, dado que se han encontrado diferencias asociadas a la edad tanto en áreas de asociación como en áreas motoras primarias. Por último, tampoco van en la línea de la teoría que sugiere que la atrofia cortical progresa en sentido inverso al del neurodesarrollo, esto es, que las últimas estructuras cerebrales en alcanzar la madurez son las primeras en deteriorarse. En cualquier caso, este patrón de deterioro asociado a la edad en regiones posteriores también ha sido encontrado en otros trabajos (Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Nuestros resultados, en cambio, van en la línea del patrón descrito por Salat et al. (2004) que señala que la disminución del grosor cortical asociado a la edad, presenta un patrón de progresión a través de varias regiones cerebrales, que incluye tanto áreas de asociación como áreas sensoriales y motoras primarias. Además, estos resultados se apoyan en datos transversales. En este sentido, sería necesario estudiar la progresión de la atrofia regional a lo largo del tiempo, también mediante datos longitudinales. Este enfoque ayudaría a clarificar los datos disponibles en el momento. En este sentido, la vulnerabilidad asociada a la edad de las distintas regiones cerebrales continúa siendo un tema controvertido que requiere una mayor investigación que permita aclarar el panorama actual.

Por último, se trató de controlar estadísticamente el posible efecto de las variables **sexo e Información** sobre el sustrato neuroanatómico con el propósito de aislar el efecto de la variable edad. De esta manera, aunque su estudio no constituía un objetivo en sí mismo, nos permitió conocer su influencia sobre las distintas medidas neuroanatómicas estudiadas. En este sentido, se encontró una influencia tanto del sexo como de Información en el volumen y grosor de sustancia gris, así como en el volumen de sustancia blanca. No

se encontró efecto de estas variables en el volumen de LCR. Con respecto a la influencia sobre el volumen de sustancia gris, tanto el sexo como Información mostraron un mayor efecto que la edad. Si bien la edad resultó significativa únicamente sobre cuatro variables (5%), el sexo mostró un efecto más generalizado, sobre dieciséis variables (20,78%), e información sobre cinco variables (7%). En cuanto a la influencia sobre medidas de grosor cortical, en cambio, es la edad la que muestra un mayor efecto, sobre diecisiete variables (22%), aunque también se observa un efecto discreto del sexo sobre siete variables (11,3%) y de Información sobre una sola variable. Con respecto a la sustancia blanca, no se encontró efecto de la edad, pero sí del sexo en seis variables (9%) y de Información en otras seis variables (9%). De estos resultados se concluye la necesidad de controlar la posible influencia de las variables sexo e Información en el estudio de la relación entre sustrato neuroanatómico y edad, especialmente, sobre las medidas de volumen de sustancia gris y sustancia blanca.

2.4.3. RELACIÓN ENTRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO DURANTE LA MEDIANA EDAD TARDÍA

Otro de los propósitos del presente trabajo es el estudio de la relación entre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico durante la etapa de mediana edad tardía. Para ello, se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson entre las variables cognitivas y neuroanatómicas en las que se encontró efecto significativo de la edad.

En cuanto a la **memoria operativa**, la variable Cálculo del MMSE correlacionó significativamente con el volumen de la sustancia gris en el G. Cingulado Posterior

derecho y con el grosor cortical en G. Cingulado Posterior derecho e izquierdo, el G. Cingulado Istmo izquierdo, y el G. Frontal Medio (porción rostral) izquierdo. Aunque las funciones del G. Cingulado Posterior no están tan claramente definidas como las del G. Cingulado anterior, se conoce que forman parte del sistema límbico y del circuito de Papez de control emocional (Kahle y Frotscher, 2008). Dentro de este sistema, esta región proporciona una vía de conexión entre el tálamo y el hipocampo, por lo que se le atribuye algún papel relacionado con la memoria. En este sentido, Rottschy et al. (2012) a partir de su meta-análisis con 189 muestras de resonancia magnética funcional abarcando un total de 1653 participantes, identificaron una amplia red fronto-parietal para la memoria de trabajo que implicaba a esta región cerebral. Esta explicación podría ser extensible al hallazgo relativo al G. Cingulado Istmo.

El G. Frontal Medio (porción rostral), forma parte de la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann). Esta región del cerebro está relacionada con el funcionamiento ejecutivo, por lo que es coherente la asociación encontrada con la memoria de trabajo. Yuan y Raz (2014) en un meta-análisis de estudios de neuroimagen estructural concluyen una estrecha asociación entre la integridad de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas en adultos sanos. Un mayor volumen y grosor cortical en las regiones medial y lateral de la corteza prefrontal estaban asociados con mejor rendimiento ejecutivo. En una muestra de mediana edad temprana (40-50 años), diversos componentes ejecutivos correlacionaron con el G. Frontal Medio (Ferreira et al., 2014). Gautam et al. (2011) en una muestra de 44 a 48 años, relacionó el rendimiento en una tarea de memoria de trabajo con el volumen y el grosor cortical del lóbulo frontal lateral (giros superior, medio e inferior). Estos autores encontraron una asociación entre el rendimiento en dicha tarea y el volumen del lóbulo frontal lateral, pero no con el grosor cortical. Asimismo,

Rottschy et al. (2012) encontraron que la corteza prefrontal lateral rostral se relacionó con el contraste entre tareas que implicaban el componente de memoria de trabajo y tareas que no. Mientras que la corteza prefrontal lateral caudal se relacionó con la ejecución en tareas de memoria de trabajo. Por otro lado, Burzynska et al. (2012) estudiaron la relación entre el grosor cortical de la corteza prefrontal lateral y parietal con el rendimiento en una tarea de funcionamiento ejecutivo, el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), en una muestra con amplio rango de edad (20-71 años). Encontraron que un mayor grosor cortical estaba relacionado con un mejor rendimiento. En conjunto, parece existir un amplio consenso respecto a la relación entre la memoria de trabajo y regiones de la corteza prefrontal dorsolateral, incluyendo la porción rostral del G. Frontal Medio.

Con respecto a la **velocidad de procesamiento motor**, el Tiempo Motor (PC-Vienna System) correlacionó únicamente con el grosor cortical de la C. Lingual izquierda. No hemos encontrado trabajos que estudien esta relación. La C. Lingual forma parte de las áreas de procesamiento de la información visual. En este sentido, se ha encontrado que está implicada en la velocidad de discriminación visual (Orban et al., 1998). De hecho, un estudio previo incluyendo una muestra de mediana edad también mostró la asociación entre la C. Lingual y el CTT-2, una tarea con componentes visuales, motores y de velocidad de procesamiento (Ferreira et al., 2014). Por tanto, nuestro hallazgo podría explicarse en esta línea.

Atendiendo a las **funciones visoperceptivas**, la tarea de FRT correlacionó con el volumen de sustancia gris del G. Precentral y del G. Frontal Superior izquierdos, así como con el grosor cortical del G. Inferior Parietal derecho, del G. Supramarginal izquierdo y del G. Postcentral izquierdo. El G. Precentral izquierdo se corresponde con la corteza motora

primaria (área 4 de Brodmann), cuya función está relacionada con el procesamiento de los movimientos voluntarios y con la expresión del movimiento fino y grueso. En este sentido, la realización de la tarea FRT no supone un patrón de movimientos significativamente diferente a los de cualquier otra tarea cognitiva de nuestro protocolo, por lo que no es de esperar una asociación con regiones motoras. El G. Frontal Superior derecho se corresponde con parte de la corteza premotora (área 6 de Brodmann) y de la corteza prefrontal dorsolateral. La primera está implicada en la planificación de movimientos complejos y coordinados. La segunda es un área de asociación plurimodal y está implicada en el funcionamiento ejecutivo. En este sentido, la asociación entre el rendimiento en el FRT y el volumen de la región prefrontal dorsolateral podría estar relacionada con las capacidades ejecutivas de focalizar la atención y de seleccionar una respuesta entre varias opciones dadas. Sin embargo, la asociación entre el volumen de la región premotora y el rendimiento en el FRT resulta difícil de interpretar con los datos actuales, dado que la ejecución en el FRT no requiere la realización de movimientos. Por lo tanto, se requieren estudios futuros que ayuden a clarificar la naturaleza de esta relación.

Por otro lado, el G. Parietal inferior derecho es un área de asociación multimodal (Jodar et al., 2013). Esta región está implicada en la imagen corporal, la percepción de emociones en estímulos faciales y en la interpretación de la información sensorial (Radua et al., 2010). Además, las áreas de asociación multimodal del lóbulo parietal presentan un papel relevante respecto a los procesos atencionales de estímulos complejos y aporta las claves motivacionales y sensoriales en los movimientos dirigidos a un objetivo (Jodar et al., 2013). Por lo tanto, teniendo en cuenta que el FRT está compuesto por estímulos complejos, el G. Parietal inferior podría estar implicado en los procesos atencionales que requieren dichos estímulos.

El G. Supramarginal (área 40 de Brodmann) se encuentra en la región inferior del lóbulo parietal, a nivel perisilviano. Constituye una parte de la corteza asociativa multimodal parieto-temporo-occipital implicada en los procesos perceptivos, lingüísticos y práxicos, entre otros. Aly, Ranganath y Yonelinas (2014) estudiaron, mediante resonancia magnética funcional, el sustrato neural de tareas de percepción de caras y escenas. Encontraron una relación entre el giro supramarginal bilateral y la percepción de caras. Además, a nivel global, estos autores encontraron una red de regiones parieto-frontales relacionadas con el éxito en la detección del grado de cambio en las imágenes. Estos datos son coherentes con nuestros resultados a nivel general, ya que implican tanto regiones parietales como frontales.

Por último, el G. Postcentral izquierdo se corresponde con la corteza somatosensorial primaria (áreas 1, 2 y 3 de Brodmann). Esta región recibe información de los núcleos ventral posterolateral y posteromedial del tálamo y presenta una organización somatotópica. En un estudio con resonancia magnética funcional, Atkinson y Adolphs (2011) encontraron una relación entre la corteza somatosensorial primaria y una tarea de discriminación de caras, aunque en este caso, la tarea estaba basada en la expresión emocional. Por lo tanto, a pesar de las diferencias metodológicas, estos resultados van en la dirección de los obtenidos en nuestro trabajo.

Con respecto a las **funciones ejecutivas**, la Lámina 3 del Stroop no correlacionó con las variables neuroanatómicas que resultaron significativas para la edad. En este sentido, hubiésemos esperado una relación entre el rendimiento en esta tarea y regiones prefrontales dorsolaterales, dado que suponen el correlato neuroanatómico propio del funcionamiento ejecutivo. La ausencia de una relación significativa puede deberse al hecho

de que en nuestros análisis no se incluyó la totalidad del área prefrontal dorsolateral, sino la del G. Frontal Medio región caudal y el G. Frontal Medio región rostral. Algunos autores describen una relación entre el componente de interferencia del test de Stroop y el volumen de la corteza prefrontal dorsolateral (Haldane, Cunningham, Androutsos y Frangou, 2008; Zimmerman et al., 2006) o del lóbulo frontal en general (Hanninen et al., 1997).

En relación a las funciones de **aprendizaje y memoria**, se observó una relación estadísticamente significativa entre el Rdo. LP de Dibujos y el grosor cortical del G. Lingual izquierdo. Esta región está localizada en el lóbulo occipital y se corresponde con parte de la corteza extraestriada (áreas 18 y 19 de Brodmann). Esta área está implicada en el procesamiento de la información visual. Además, se ha encontrado disfunción de la memoria visual en pacientes con lesiones en el giro lingual (Bogouslavsky et al., 1987). En este sentido, la relación encontrada resulta razonable, aunque no hemos encontrado precedentes que vinculen el rendimiento en la tarea de dibujos con el grosor cortical del G. Lingual izquierdo.

Por último, en cuanto a las **funciones lingüísticas**, se encontró una correlación significativa entre el número de aciertos en Denominación de Sustantivos y el grosor cortical del G. Frontal Superior derecho, G. Paracentral izquierdo, G. Postcentral izquierdo, y G. Cingulado Istmo izquierdo. Por otro lado, el tiempo de aciertos en Denominación de Sustantivos correlacionó con el G. Postcentral izquierdo. Con respecto al número de errores en Denominación de Sustantivos, correlacionó con el grosor cortical del G. Frontal Superior derecho, del G. Paracentral izquierdo y del G. Cingulado Istmo

izquierdo. Estos resultados pueden explicarse teniendo en cuenta que en la denominación participa una amplia red neuronal (Nieto y Barroso, 2009).

Estos hallazgos sobre las diferencias cognitivas asociadas a la edad y su correlato neuroanatómico resultan novedosos dada la escasez de trabajos existentes en la actualidad (Mustafa et al., 2012; Rabbitt y Lowe, 2000; Tisserand y Jolles, 2003), especialmente durante el periodo de mediana edad. Únicamente los trabajos de Brickman et al. (2006), Gautam et al. (2011) y Ferreira et al. (2014) incluyen grupos específicos de mediana edad. Los dos primeros abarcan amplios rangos de edad y, además, aplican protocolos neuropsicológicos reducidos. El estudio de Ferreira et al. (2014) está centrado en una muestra de mediana edad temprana. Por otro lado, algunas de las relaciones encontradas en nuestro trabajo resultaron poco predecibles, dado que se encontraron en regiones poco exploradas o, a priori, poco relacionadas hasta la fecha con las funciones cognitivas estudiadas. En este sentido, se requieren investigaciones futuras que confirmen los resultados obtenidos y aporten una mayor información acerca de los correlatos neuroanatómicos de las diferentes funciones cognitivas. Asimismo, se hace necesaria la aplicación de procedimientos estadísticos que permitan cuantificar en qué medida las diferencias neuroanatómicas relacionadas con la edad mediatizan el efecto de las diferencias relacionadas con la edad en el rendimiento cognitivo. En esta línea, realizamos el estudio de mediación que se discutirá en el apartado siguiente.

2.4.4. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS SOBRE LAS DIFERENCIAS COGNITIVAS RELACIONADAS CON LA EDAD DURANTE LA ETAPA DE MEDIANA EDAD TARDÍA

Por último, otro propósito del presente trabajo consistía en estudiar en qué medida las diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico podrían estar mediatizando las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo durante la etapa de mediana edad tardía. Con el fin de aislar el efecto de la edad, controlamos estadísticamente la influencia de las variables sexo e Información cuando resultaron significativas sobre las variables de interés. Las medidas neuroanatómicas y cognitivas utilizadas en los análisis de mediación son las que mostraron una correlación significativa con la edad en el apartado de relación entre las diferencias cognitivas y neuroanatómicas asociadas a la edad durante la etapa de mediana edad tardía.

Los análisis de regresión jerárquica revelaron un efecto de mediación del G. Paracentral y del Istmo Cingulado del hemisferio izquierdo sobre las diferencias asociadas a la edad en el número de aciertos en la tarea de Denominación de Sustantivos. El G. Paracentral izquierdo presentó un 42,86% de atenuación sobre la varianza explicada por la edad, mientras que el grado de atenuación del G. Cingulado Istmo fue del 68,57%. Los análisis de *Bootstrapping* confirmaron que esta atenuación resultaba estadísticamente significativa. La corteza somatosensorial tiene cierta implicación en el lenguaje (Jodar et al., 2013). Asimismo, aunque la implicación del G. Cingulado Istmo izquierdo en el lenguaje está menos estudiada, Binder et al. (1997) encontró una relación entre el istmo del giro cingulado y una tarea que implica decisiones semánticas. Existen muy pocos estudios sobre los efectos de mediación de los cambios en sustancia gris y el deterioro cognitivo relacionado con la edad (Brickman et al., 2006; Ferreira et al., 2014; Gautam et al., 2011). En este trabajo se ha seguido el mismo procedimiento estadístico utilizado por Ferreira et

al. (2014). En este estudio se investigaron efectos de mediación de las diferencias relacionadas con la edad en sustancia gris sobre el rendimiento cognitivo en una muestra de mediana edad temprana (40-50, ± 2 años). Sin embargo, las regiones neuroanatómicas en las que se encontró un efecto significativo de la edad difieren en ambos estudios. Por otro lado, Brickman et al. (2006) y Gautam et al. (2011) incluyeron grupos específicos de mediana edad pero aplicaron baterías neuropsicológicas breves y sus análisis están centrados en sustancia blanca o regiones limitadas de sustancia gris, respectivamente.

Por lo tanto, dada la escasez de trabajos de mediación existentes hasta la actualidad y, especialmente centrados en la etapa de la mediana edad tardía, nuestros resultados son novedosos y contribuyen a avanzar en el conocimiento sobre el envejecimiento normal. Estas investigaciones dirigidas a incrementar el conocimiento sobre la mediana edad nos parecen muy relevantes para poder establecer la definición de estadios tempranos de procesos de envejecimiento.

2.5. CONCLUSIONES

- 1) A nivel cognitivo, en la etapa de mediana edad tardía (50-60 años, ± 2) predomina la estabilidad en la mayoría de las funciones estudiadas: velocidad de procesamiento cognitivo, mantenimiento atencional, rastreo visuomotor, mayoría de funciones ejecutivas y mnésicas, las funciones visoespaciales y visoconstructivas, las funciones premotoras y la asociación semántica. Únicamente se observa deterioro asociado a la edad en algunos componentes cognitivos: velocidad de procesamiento motor, componente de manipulación de la memoria de trabajo, capacidad para inhibir la interferencia, funciones visoperceptivas, recuperación espontánea de información visual, y componente de acceso al léxico para denominación de sustantivos y, en menor medida, de acciones.
- 2) Las variables sexo y, especialmente, Información, presentan una importante relación con el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en esta etapa, no modifican de manera significativa el efecto de la edad en la mayoría de las funciones. Las excepciones son para la variable sexo sobre la velocidad de procesamiento motor, y para la variable Información sobre las funciones visoperceptivas y la recuperación espontánea de la información visual. En estos casos, cuando se controlan dichas variables, es cuando aparecen las diferencias entre los grupos de edad.
- 3) La consideración conjunta del perfil de deterioro asociado a la edad en la etapa de mediana edad temprana, observado en trabajos anteriores (Ferreira, 2012) y el de la etapa tardía observada en el presente estudio, pone de manifiesto un predominio de estabilidad en la mayoría de funciones cognitivas y componentes estudiados en la etapa completa de mediana edad. Ahora bien, a pesar del predominio de

estabilidad, se constata la presencia de deterioro cognitivo en algunos componentes y/o funciones desde la etapa de mediana edad. Algunos de estos cambios comienzan en la etapa temprana de mediana edad sin mostrar un empeoramiento en la etapa tardía (velocidad de procesamiento cognitivo, flexibilidad cognitiva, orientación visoespacial, componente de manipulación de la memoria de trabajo espacial, funciones visoconstructivas complejas y acceso al léxico por asociación semántica), mientras que otros se inician en la etapa tardía (velocidad de procesamiento motor, componente de manipulación de la memoria de trabajo), capacidad de inhibir la interferencia, funciones visoperceptivas, recuperación espontánea de la información visual, y componente de acceso al léxico para denominación de sustantivos y, en menor medida, de acciones).

- 4) A nivel neuroanatómico, en la etapa de mediana edad tardía (50-60 años, ± 2), se objetiva un deterioro significativo a nivel global en el grosor cortical, mientras que el deterioro en el volumen de sustancia gris solo es detectable a nivel regional en la corteza frontal bilateral y en la corteza parietal medial. Asimismo, el deterioro en grosor cortical observado a nivel regional implica una disminución del mismo en mayor medida en regiones parietales mediales y laterales, y frontales bilaterales y, en menor medida, en regiones temporales y occipitales. No se objetivó deterioro de la sustancia blanca, tanto a nivel global como regional. Asimismo, tampoco se objetivaron cambios en el volumen ventricular. Por tanto, el grosor cortical resultó ser la medida más sensible al efecto de la edad.
- 5) Las variables sexo e Información influyen de manera significativa sobre el sustrato neuroanatómico. Concretamente la variable sexo mostró un efecto más

generalizado sobre la sustancia gris, mientras que el efecto de la variable Información fue más moderado. Con respecto a la sustancia blanca, ambas variables apenas mostraron un efecto significativo.

- 6) La consideración conjunta del efecto de la edad sobre el deterioro neuroanatómico en la etapa de mediana edad temprana, observado en trabajos anteriores (Ferreira, 2012) y el de la etapa tardía observada en el presente estudio, pone de manifiesto una afectación diferencial según regiones y tipos de medida. De este modo, se distinguieron regiones que mostraron deterioro en el grosor cortical desde la etapa temprana y que continuaron deteriorándose en la etapa tardía, regiones que mostraron deterioro del volumen o del grosor cortical en la etapa temprana y que se mantuvieron estables durante la etapa tardía y, por último, regiones que iniciaron el deterioro tanto en volumen como en grosor cortical en la etapa tardía. La mayoría de las regiones afectadas se corresponden con los lóbulos frontales y parietales.

- 7) El estudio de la relación entre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad puso de manifiesto relaciones entre regiones parietales del cíngulo y el deterioro del componente de manipulación de la memoria de trabajo; entre la corteza lingual izquierda y el deterioro en la velocidad de procesamiento motor y de la recuperación espontánea de información visual; entre el deterioro de las regiones frontales y parietales y el deterioro de las funciones visoperceptivas, el aumento del tiempo medio de aciertos y del número de errores en denominación de sustantivos.

- 8) El análisis de mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas a la edad durante la etapa de mediana edad tardía puso de manifiesto un efecto de mediación de la disminución asociada a la edad del grosor cortical en regiones parietales izquierdas (giro paracentral e istmo del giro cingulado) sobre el deterioro asociado a la edad en la tarea de denominación de sustantivos.

- 9) Este trabajo pone de manifiesto la existencia de deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad ya desde la etapa de mediana edad. Estos hallazgos podrían contribuir al diagnóstico y a la intervención temprana de cara a minimizar los efectos del deterioro cognitivo propio del envejecimiento normal así como el de posibles demencias, incluida la debida a la Enfermedad de Alzheimer.

3. ESTUDIO II:

“TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN RENDIMIENTO COGNITIVO Y SUSTRATO NEUROANATÓMICO DURANTE LA MEDIANA EDAD Y EL INICIO DE LA VEJEZ (40±2 - 65±2)”

3.1. OBJETIVOS

Los resultados del estudio anterior pusieron de manifiesto la existencia de estabilidad en la mayoría de las funciones cognitivas evaluadas en la etapa tardía de la mediana edad, década que abarca de los 50 ± 2 a los 60 ± 2 años. Además, en estudios anteriores de nuestro grupo de investigación también se observó cierta estabilidad cognitiva en la etapa inicial de la vejez (65 ± 2 - 75 ± 2 años) (Correia, 2010) y en la etapa inicial de la mediana edad (40 ± 2 - 50 ± 2 años) (Ferreira, 2012). Sin embargo, se encontró deterioro cognitivo en un mayor número de variables en la comparación entre 50 ± 2 y 65 ± 2 años (Ferreira, 2012).

Estos resultados nos llevaron a plantearnos la pregunta de si la detección de diferencias en el rendimiento cognitivo asociadas a la edad guardan relación con el tamaño del intervalo de comparación establecido entre los grupos de edad, o se debe a que estas diferencias se producen en torno a un punto crítico. Para responder a esta pregunta, nos propusimos realizar comparaciones entre distintos grupos de edad abarcando la mediana edad y la vejez (40-75 años), estableciendo diferentes tamaños de intervalos de comparación (10 años vs. 15). Este procedimiento lo realizamos también con las medidas neuroanatómicas para responder a la misma pregunta pero relativa a la detección de las diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico. En este caso, la disponibilidad de datos solo permite el estudio para la etapa de mediana edad e inicio de la vejez (40-65 años).

Por otro lado, nos propusimos estudiar la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y en las medidas neuroanatómicas entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años y la temporalidad de diferentes tipos de mediación: mediación de las

diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos; mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global; y mediación de las diferencias asociadas a la edad en la sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en las funciones cognitivas. En concreto, el estudio de la temporalidad requiere el análisis comparativo e integrado de la trayectoria de las diferencias asociadas a la edad, detectando aspectos como puntos de inflexión, estabilidad, etc.

Los objetivos específicos de este segundo estudio fueron:

1. Estudiar el efecto de la edad sobre el rendimiento cognitivo mediante el establecimiento de intervalos de comparación de diferentes tamaños (10 y 15 años) entre los 40 ± 2 y los 75 ± 2 años.
2. Estudiar el efecto de la edad sobre el sustrato neuroanatómico mediante el establecimiento de intervalos de comparación de diferentes tamaños (10 y 15 años) entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años.
3. Estudiar la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en distintos dominios cognitivos durante la etapa de mediana edad (40 ± 2 - 60 ± 2 años) y el inicio de la vejez (65 ± 2 años).
4. Estudiar la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en medidas neuroanatómicas durante la etapa de mediana edad (40 ± 2 - 60 ± 2 años) y el inicio de la vejez (65 ± 2 años).

5. Estudiar la mediación de las diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos durante el periodo de mediana edad (40 ± 2 - 60 ± 2 años) y el inicio de la vejez (65 ± 2 años).

6. Estudiar la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global durante el periodo de mediana edad (40 ± 2 - 60 ± 2 años) y el inicio de la vejez (65 ± 2 años).

7. Estudiar la mediación de las diferencias asociadas a la edad en la sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en las funciones cognitivas durante el periodo de mediana edad (40 ± 2 - 60 ± 2 años) y el inicio de la vejez (65 ± 2 años).

3.2. MÉTODO

Para llevar a cabo estos objetivos, se realizaron dos análisis diferentes:

1. Análisis del tamaño del intervalo de comparación vs. punto crítico de edad, subdividido a su vez en dos apartados: rendimiento cognitivo y sustrato neuroanatómico.

2. Análisis de temporalidad, subdividido en cinco apartados: temporalidad de las diferencias en rendimiento cognitivo; temporalidad de las diferencias neuroanatómicas; temporalidad de la mediación de las diferencias asociadas a la edad en determinados dominios cognitivos sobre las diferencias asociadas a la edad en otros dominios; temporalidad de la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global; y temporalidad de la mediación de las diferencias asociadas a la edad en la sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en las funciones cognitivas.

3.2.1. PARTICIPANTES

Para llevar a cabo estos análisis se utilizaron dos muestras. La muestra 1 se utilizó para el análisis del tamaño del intervalo vs. puntos críticos de edad en el rendimiento cognitivo, incluyendo participantes con edades comprendidas entre los 40 y los 75, ± 2 años. Por otro lado, la muestra 2 se utilizó para el resto de análisis: tamaño del

intervalo vs. puntos críticos de edad en el sustrato neuroanatómico y todos los análisis del apartado de temporalidad.

a) Muestra 1:

Esta muestra estaba constituida por 271 participantes con edades comprendidas entre los 40±2 y los 75±2 años (tabla 87). Se constituyó unificando la muestra de mediana edad tardía del estudio I de la presente Tesis Doctoral con una muestra de mediana edad temprana (40±2-50±2) (Ferreira, 2012) y otra muestra de participantes con edades comprendidas entre los 65±2 y los 75±2 años (Correia, 2010). Además, al grupo de 65±2 años se incluyeron 20 personas evaluadas más recientemente por nuestro grupo de investigación.

Tabla 87. Características demográficas muestra 1 (40±2-75±2 años; n=271).

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	65±2 (n=43)	70±2 (n=24)	75±2 (n=31)	F/χ ²	P
EDAD	39,80 (1,30) ^a	44,80 (1,60)	50,00 (1,32)	55,21 (1,49)	59,45 (1,055)	65,25 (1,292)	69,75 (1,11)	74,94 (1,53)	2491,57	<.0001*
SEXO (M/H)	12/18	20/20	22/19	16/17	15/14	21/22	14/10	14/17	0,033	NS
INFORMACIÓN*¹	15,03 (5,36) ^b	16,35 (6,17)	18,37 (4,11)	19,36 (4,92)	19,90 (4,80)	13,56 (6,22)	11,21 (5,56)	11,48 (5,86)	12,242	<.0001
MMSE	29,33 (1,06) ^c	29,43 (0,84)	29,05 (0,97)	29,27 (0,80)	28,62 (1,32)	27,65 (1,76)	28 (1,72)	27,16 (1,42)	14,37	<.0001*
BDRS*²	0,48 (0,88)	0,55 (0,93)	0,62 (1,10)	0,65 (0,98)	0,48 (0,92)	0,94 (1,67)	0,95 (1,36)	1,07 (1,52)	1,134	NS
FAQ*³	0,33 (0,66)	0,50 (0,91)	0,39 (0,66)	0,30 (0,68)	0,38 (0,62)	0,47 (0,88)	0,33 (1,15)	0,41 (0,88)	0,369	NS
GDS*⁴	1,37 (1,42)	1,68 (1,6)	2,14 (1,34)	2,00 (2)	1,80 (1,30)	2,02 (2,20)	2,68 (3,14)	2,67 (2,84)	0,862	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^a p≤0,001 entre los grupos de 40±2, 45±2, 50±2, 55±2, 60±2, 65±2, 70±2 y 75±2; ^b p≤0,001 entre los grupos 55±2 y 60±2 frente al de 40±2, y entre los grupos de 65±2, 70±2 y 75±2 frente a 45±2 y 50±2; ^c p≤0,001 entre los grupos de 65±2, 70±2 y 75±2 frente a 40±2, 45±2, 50±2 y 55±2, y entre 75±2 frente a 60±2. ^{*1} 75±2 (n=29); ^{*2} 45±2 (n=39), 50±2 (n=40), 70±2 (n=22), 75±2 (n=27); ^{*3} 70±2 (n=21), 75±2 (n=27); ^{*4} 40±2 (n=19), 45±2 (n=19), 50±2 (n=7), 55±2 (n=7), 60±2 (n=5), 65±2 (n=41), 70±2 (n=22), 75±2 (n=27).

Como era esperable, se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos en cuanto a la edad. Por otro lado, los grupos no se diferenciaron significativamente en: distribución por sexos, escala de demencia de Blessed (BDRS, Blessed, 1975), puntuación total del cuestionario de actividad funcional (FAQ, Pfeffer, 1982) y escala de depresión geriátrica (GSD-Yessavage, 1986).

Con respecto al subtest de Información (WAIS-III), se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad. Los análisis *post-hoc* mostraron que los grupos de 55±2 y 60±2 presentaron una mayor puntuación que el grupo de 40±2 años, mientras que los grupos de 65±2, 70±2 y 75±2 presentaron un peor rendimiento que los grupos de 45±2 y 50±2 años. Por lo tanto, se introdujo la puntuación en el subtest de Información como covariable en los análisis posteriores entre grupos de edad.

Los grupos de edad se diferenciaron significativamente en la puntuación total del Mini-mental State Examination (MMSE). Los análisis *post-hoc* mostraron que los grupos de 65±2, 70±2 y 75±2 presentaron un rendimiento inferior que los grupos de 40±2, 45±2, 50±2 y 55±2. Asimismo, el grupo de 75±2 también presentó un menor rendimiento que el grupo de 60±2 años. Sin embargo, en todos los casos las puntuaciones se encontraban dentro de la normalidad, sin presentar indicios de deterioro cognitivo patológico.

b) Muestra 2:

Esta muestra estaba constituida por 216 participantes con edades comprendidas entre 40±2 y 65±2 años (tabla 88). Dado que carecíamos de datos de neuroimagen correspondientes a los grupos de edades de 70±2 y 75±2 años, éstos fueron excluidos de

esta muestra, pasando del total inicial de 271 de la muestra anterior a 216 participantes. Ahora bien, de estos 216 participantes, solo 181 completaron el estudio de Resonancia Magnética. Al igual que en el estudio I, se revisaron todas las imágenes de los participantes que se añadieron a la muestra. Las imágenes de RM sugestivas de patología fueron revisadas visualmente por el neurorradiólogo Dr. Lucio Díaz-Flores Varela con el objetivo de confirmar o descartar dicha patología. Además, dos miembros de nuestro grupo de investigación revisaron todas las imágenes para excluir aquellos estudios que presentaban algún tipo de artefacto. Una vez finalizadas ambas revisiones, se descartaron 9 sujetos: 6 por artefacto de movimiento, 2 por falta de cobertura del cerebro en su totalidad y 1 por brillos indeseados debido a ortodoncia. Por tanto, quedaron finalmente 172 participantes con estudio de RM, 84 mujeres y 88 hombres.

Tabla 88. Características demográficas muestra 2 (40±2-65±2 años; n=216).

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=41)	55±2 (n=33)	60±2 (n=29)	65±2 (n=43)	F/χ ²	P
EDAD	39,80 (1,30) ^a	44,80 (1,60)	50,00 (1,32)	55,21 (1,49)	59,45 (1,055)	65,25 (1,292)	17,24,17	<.0001*
SEXO (M/H)	12/18	20/20	22/19	16/17	15/14	21/22	0,033	NS
INFORMACIÓN	15,03 (5,36) ^b	16,35 (6,17)	18,37 (4,11)	19,36 (4,92)	19,90 (4,80)	13,56 (6,22)	7,536	<.0001
MMSE	29,33 (1,06) ^c	29,43 (0,84)	29,05 (0,97)	29,27 (0,80)	28,62 (1,32)	27,65 (1,76)	8,172	<.0001*
BDRS*¹	0,48 (0,88)	0,55 (0,93)	0,62 (1,10)	0,65 (0,98)	0,48 (0,92)	0,94 (1,67)	0,862	NS
FAQ	0,33 (0,66)	0,50 (0,91)	0,39 (0,66)	0,30 (0,68)	0,38 (0,62)	0,47 (0,88)	0,361	NS
GDS*²	1,37 (1,42)	1,68 (1,6)	2,14 (1,34)	2,00 (2)	1,80 (1,30)	2,02 (2,20)	0,4	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de varianza; ^a p≤0,001 entre los grupos de 40±2, 45±2, 50±2, 55±2, 60±2 y 65±2; ^b p≤0,001 entre los grupos 55±2 y 60±2 frente al de 40±2, entre los grupos de 50±2, 55±2, 60±2 frente a 65±2; ^c p≤0,001 entre los grupos de 40±2, 45±2, 50±2, 55±2 y 60±2 frente a 65±2. *¹ 45±2 (n=39), 50±2 (n=40); *² 40±2 (n=19), 45±2 (n=19), 50±2 (n=7), 55±2 (n=7), 60±2 (n=5), 65±2 (n=41).

Los grupos presentaron diferencias significativas con respecto a la edad, pero no resultaron diferentes en la distribución por sexos, el estado cognitivo general (puntuación total en el MMSE de Folstein), Información (puntuación total en el Subtest de Información

del WAIS-III), la escala de demencia de Blessed (BDRS, Blessed, 1975), la puntuación total del cuestionario de actividad funcional (FAQ, Pfeffer, 1982) y la escala de depresión geriátrica (GSD-Yessavage, 1986).

Por otro lado, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el subtest de Información (WAIS-III). Los grupos de 55 ± 2 y 60 ± 2 mostraron una puntuación más alta que el grupo de 40 ± 2 años, mientras que el grupo de 65 ± 2 presentó un peor rendimiento que los grupos de 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Por lo tanto, la puntuación en el subtest de Información se utilizó como covariable en los análisis posteriores entre grupos de edad.

Además, los grupos de edad se diferenciaron también en la puntuación total del Mini-mental State Examination (MMSE). El grupo de 65 ± 2 presentó un peor rendimiento que los grupos de 40 ± 2 , 45 ± 2 , 50 ± 2 , 55 ± 2 y 60 ± 2 años. No obstante, las puntuaciones en el MMSE eran siempre indicativas de normalidad.

3.2.2. MATERIAL

El protocolo de evaluación neuropsicológica administrado fue el mismo que en el estudio anterior. Sin embargo, dado que en este estudio se ha añadido población geriátrica a la muestra, se reemplazó la escala de BDI de Beck por la de depresión geriátrica (GDS, *Geriatric Depression Scale*: Yesavage, 1986). A continuación se describe esta prueba:

Versión española de la *Geriatric Depression Scale* - GDS-VE

La GDS-VE (Martínez De La Iglesia, Colomer, Taberné y Luque, 2002) supone una adaptación y validación para población española de la versión abreviada de la *Geriatric Depression Scale* (Sheikh y Yesavage, 1986). Se trata de una de las escalas más utilizadas para la valoración de la depresión en población geriátrica, y consta de 15 preguntas dicotómicas de rápida administración (entre 5 y 7 minutos) especialmente diseñadas para esta población. Una vez calculada la puntuación total (máximo 15 puntos), los valores entre 6 y 9 se consideran indicativos de posible depresión, y se recomienda una puntuación igual o superior a 10 como punto de corte indicativo de depresión probable. En nuestro trabajo, de la misma manera que en la validación y adaptación al castellano, se optó por que la escala fuera cumplimentada por el evaluador.

En la tabla 89 se muestra el protocolo una vez realizada la modificación de la escala de depresión utilizada.

Tabla 89. Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación, agrupadas por funciones.

ESTADO COGNITIVO GENERAL, ACTIVIDAD FUNCIONAL Y ESTADO DE ÁNIMO
<i>Mini-Mental State Examination – MMSE</i> <i>Blessed Dementia Scale- BDS</i> <i>Functional Activity Questionnaire –FAQ</i> <i>Versión española de Geriatric Depression Scale –GDS-VE</i> Subtest de Información (<i>WAIS-III</i>)
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN
Tarea de Tiempos de reacción (<i>PC-Vienna System</i>) <i>Paced Auditory Serial Addition Test- PASAT</i> <i>Trail Making Test (A) -TMT-A</i> <i>Color Trails Test (CTT)</i>
FUNCIONES VISOESPACIALES, VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS
Test del Juicio de Orientación de Líneas- <i>JLOT</i> Test de Reconocimiento de Caras- <i>FRT</i> Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-III</i>) Tarea de Copia. Dibujos II (<i>WMS- III</i>)
MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS
Test de Dígitos (<i>WMS-III</i>) Test de Localización Espacial (<i>WMS-III</i>) Test de <i>Stroop</i> Test de Fluidez Verbal ante Consignas (fonéticas, semánticas y de acciones) Funciones premotoras (Luria)
APRENDIZAJE Y MEMORIA
Subtest de Textos I y II (<i>WMS-III</i>) Test de Aprendizaje Verbal España Complutense- <i>TAVEC</i> <i>8/30 Spatial Recall Test- 8/30 SRT</i> Subtest de Dibujos I y II (<i>WMS-III</i>) Torre de <i>Hanoi- TH</i>
FUNCIONES LINGÜÍSTICAS
Test de Denominación Acciones y Sustantivos- <i>TDAS</i> Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica- <i>TGAAS</i>

Con respecto a la adquisición de imágenes de RM, se obtuvieron en el equipo General Electric 3.0 T Signa Excite HD, situado en las dependencias del Hospital Universitario de Canarias, dentro del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna.

3.2.3. PROCEDIMIENTO

El procedimiento de administración del protocolo de evaluación neuropsicológica fue el descrito en el estudio I (Ver método de Estudio I, apartado cognitivo, procedimiento, pág. 102).

El protocolo de adquisición de imágenes de RM, de procesado y de control de calidad, también fue el descrito en el estudio I (ver método Estudio I, apartado de neuroimagen, procedimiento, pág. 105).

3.3. RESULTADOS

3.3.1. TAMAÑO DEL INTERVALO DE COMPARACIÓN VS. PUNTOS CRÍTICOS EN LA DETECCIÓN DE DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO.

Para responder a la pregunta de si la detección de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y en el sustrato neuroanatómico guardan relación con el tamaño del intervalo de edad utilizado en la comparación (10 años vs. 15 años), o si se debe a que dichas diferencias se producen en torno a una edad determinada, se procedió de la siguiente manera: en primer lugar, se establecieron grupos de edad por periodos de 5 ± 2 años, cubriendo un rango de edad de 40 ± 2 a 75 ± 2 años en el caso de las variables cognitivas, y de 40 ± 2 a 65 ± 2 para las medidas neuroanatómicas. En segundo lugar, se establecieron los intervalos de comparación de 10 años (40 ± 2 - 50 ± 2 ; 45 ± 2 - 55 ± 2 ; 50 ± 2 - 60 ± 2 ; 55 ± 2 - 65 ± 2 ; 60 ± 2 - 70 ± 2 ; 65 ± 2 - 75 ± 2) y de 15 años (40 ± 2 - 55 ± 2 ; 45 ± 2 - 60 ± 2 ; 50 ± 2 - 65 ± 2 ; 55 ± 2 - 70 ± 2 ; 60 ± 2 - 75 ± 2). Por último, se realizaron análisis de varianza univariados exploratorios para comparar el rendimiento cognitivo y las variables neuroanatómicas entre los diferentes grupos de edad. Cuando la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene resultó significativa se recurrió a la prueba robusta de igualdad de medias de Welch para comprobar la existencia de diferencias entre las medias (Camacho-Rosales, 2002). En las tablas de resultados se presenta la F y la probabilidad de error o nivel de significación de los análisis *post-hoc* (En el anexo 2, tablas 98 y 99) se presentan también las medias y las desviaciones típicas). En el caso de que los resultados no fueran estadísticamente significativos se sustituyó la probabilidad de error por las siglas NS (no significativo). Para el análisis *post-hoc* de comparaciones múltiples se utilizó el ajuste de Bonferroni. Por último, también se realizaron análisis de correlación de Pearson y análisis de covarianza (ANCOVAs) con el fin de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las

distintas variables. Se controló la influencia de las variables sexo e información cuando mostraron un efecto significativo sobre las variables de interés.

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico IBM SPSS *Statistics* (versión 20) para MAC. Todos los contrastes realizados se basaron en la significación bilateral de la prueba, estableciéndose el nivel de significación en el 5%.

3.3.1.1. RENDIMIENTO COGNITIVO

En la tabla 90 se presentan los resultados *post-hoc* entre los diferentes grupos de edad (40 ± 2 - 75 ± 2) para las variables cognitivas estudiadas. Podemos observar que, entre las edades de 40 ± 2 a 60 ± 2 años, tanto en los intervalos de 10 como de 15 años, existen pocas diferencias asociadas a la edad. En concreto, únicamente se encontraron diferencias en un promedio del 3,93% de las variables exploradas, que se corresponden con las siguientes funciones cognitivas: memoria de trabajo, funciones ejecutivas y componente de recuperación espontánea de información visual.

Sin embargo, cuando los intervalos incluyen la edad de los 65 ± 2 años, aumenta notablemente la proporción de variables en las que se observan diferencias significativas. En concreto, éstas suponen un promedio del 36,27% de las variables exploradas, incluyendo los siguientes componentes cognitivos: velocidad de procesamiento (cognitivo y motor), funciones visoconstructivas, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, memoria verbal (recuerdo inmediato y demorado), memoria visual (recuerdo inmediato, demorado y reconocimiento) y funciones lingüísticas (denominación de sustantivos y acciones). Además, la proporción de variables en las que se observan diferencias significativas, no

varía sustancialmente entre los intervalos de 10 y de 15 años, ya que supone un promedio del 24,8% de variables para los intervalos de 10 años y del 30,11% para los de 15 años.

Por lo tanto, estos resultados sugieren que las diferencias cognitivas encontradas guardan relación con un punto crítico, en torno a los 65 años, resultando independientes del tamaño del intervalo de edad que se compare.

Tabla 90. Diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo: tamaño del intervalo vs. puntos críticos. Las casillas sombreadas en gris se corresponden con los intervalos de 15 años.

VARIABLES	F	P	POST-HOC										
			40±2 - 50±2	40±2 - 55±2	45±2 - 55±2	45±2 - 60±2	50±2 - 60±2	50±2 - 65±2	55±2 - 65±2	55±2 - 70±2	60±2 - 70±2	60±2 - 75±2	65±2 - 75±2
MMSE Puntuación Total	10,610	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,002	0,001	NS	NS	NS	NS
MMSE Cálculo	2,931	0,006	NS										
PC VIENNA Tiempo Decisión	17,651	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,004	NS	0,001	0,001	0,001	0,001
PC VIENNA Tiempo Motor	5,759	0,017	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,029	0,034	NS	0,025	NS
PC VIENNA Tiempo Reacción Total	27,716	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
PASAT aciertos	2,380	0,027	NS										
TMT-A (s.)	20,285	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	0,001	0,006	0,001	0,001
FRT	5,056	0,001	NS										
JLOT Total	4,923	0,001	NS										
CUBOS Puntuación Total WAIS	14,797	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,003	0,008	NS	0,006	NS
Dígitos Directos (puntuación)	3,508	0,001	NS										
Dígitos Inversos (puntuación)	2,113	0,043	NS										
LoE Directo (puntuación)	3,509	0,001	NS										
LoE Inverso (puntuación)	12,731	0,001	NS	0,022	NS	NS	NS	0,029	NS	NS	NS	0,001	NS
STROOP Lámina 1	9,427	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	NS	0,050	NS	NS
STROOP Lámina 2	14,343	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,002	0,001	0,012	0,004	NS
STROOP Lámina 3	20,041	0,001	NS	0,008	NS	NS	NS	0,001	NS	0,006	0,003	0,001	NS
Índice de Golden	4,518	0,001	NS	0,012	NS								
Fluidez Fonética	4,676	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,019	NS	NS	0,007	NS	NS
Fluidez Semántica	9,103	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,003	NS	NS	NS	NS	NS
Fluidez de Acciones	8,947	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	0,021	0,001	0,001	NS
Alternancias motoras	35,197	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	0,001	0,001	0,001	0,001
Coordinación recíproca	14,645	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	NS
Inhibición motora	2,942	0,006	NS	0,010	0,002								
TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1+B2	6,503	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,011	NS	NS	NS	NS	NS
TEXTOS Rdo. LP. A+B	9,455	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,002	NS	NS	NS	0,018	NS
TEXTOS Reconocimiento A+B	6,487	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,011	NS	NS	NS	NS	NS
TAVEC Curva Ensayo 1	6,708	0,001	NS										
TAVEC Curva Total	11,566	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,005	0,043	0,015	NS	0,024	NS
TAVEC Rdo. Lista B (interferencia)	2,169	0,037	NS										
TAVEC Rdo. CP libre	10,532	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,028	0,029	0,002	NS	NS	NS
TAVEC Rdo. LP libre	17,188	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	NS
TAVEC Rcnto.	7,827	0,001	NS	0,001	0,014								
8/30 SRT Curva Ensayo 1	4,940	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,032	NS	NS	NS	NS	NS
8/30 SRT Curva Total	5,419	0,001	NS										
8/30 SRT Rdo. Lista B	8,138	0,001	NS	0,012	0,004	NS	NS						
8/30 SRT Rdo. CP	3,658	0,001	NS										
8/30 SRT Rdo. LP	7,973	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,018	NS	NS	NS	0,008	NS
8/30 SRT Reconocimiento	1,868	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIBUJOS Rdo. Inmediato	28,412	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	NS
DIBUJOS Rdo. LP	33,176	0,001	NS	0,022	NS	0,003	NS	0,001	0,001	0,001	0,013	0,001	NS
DIBUJOS Reconocimiento	15,192	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,008	NS	NS	NS
DIBUJOS Copia	4,520	0,001	NS										
HANOI Curva total movimientos	0,606	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HANOI LP total movimientos	1,242	NS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS aciertos	6,701	0,001	NS										
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio aciertos	22,437	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,001	0,001	0,007	0,001	0,003
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores	10,228	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,016	NS	NS	NS	0,001	0,006
DENOMINACIÓN ACCIONES aciertos	10,652	0,001	NS	0,001	0,001								
DENOMINACIÓN ACCIONES tiempo medio aciertos	10,082	0,001	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	NS	NS	NS	0,001	NS
DENOMINACIÓN ACCIONES errores	15,198	0,001	NS	0,020	NS	0,001	0,001						

3.3.1.2. SUSTRATO NEUROANATÓMICO

A continuación, se describen los resultados encontrados para las medidas neuroanatómicas. Se estudiaron las medidas globales de volumen y grosor cortical (volumen global sustancia gris, grosor cortical, volumen global sustancia blanca y volumen global líquido cefalorraquídeo) entre los 40±2 y los 65±2 años. Como hemos explicado en el método, dado que no se disponía de datos de neuroimagen para los grupos de edad de 70±2 y 75±2 años, éstos fueron excluidos para los análisis de tamaños del intervalo y temporalidad. En la tabla 91 podemos observar que sólo se detectan diferencias asociadas a la edad en la sustancia gris, mientras que el volumen de sustancia blanca y de LCR parece permanecer invariable durante todo el rango de edad. Con respecto al volumen global de sustancia gris, se aprecian diferencias únicamente en uno de los intervalos de 10 años (45±2-55±2) y en dos intervalos de 15 años (40±2-55±2 y 45±2-60±2). Mientras que con respecto al grosor cortical, en dos intervalos de 10 años (50±2-60±2 y 55±2-65±2) y en los tres intervalos de 15 años (40±2-55±2, 45±2-60±2, y 50±2-65±2). Estos resultados sugieren que el establecimiento de intervalos de comparación de 15 años parece ser más sensible que los intervalos de 10 años para detectar diferencias asociadas a la edad a nivel neuroanatómico en la sustancia gris. Al mismo tiempo, también sugieren que estas diferencias podrían empezar a detectarse en un punto crítico anterior al de los cambios cognitivos, en torno a los 55±2 años.

Tabla 91. Diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico: tamaño del intervalo vs. Puntos críticos. Las casillas sombreadas en gris se corresponden con los intervalos de 15 años.

VARIABLES	F	P	POST-HOC						
			40±2 - 50±2	40±2 - 55±2	45±2 - 55±2	45±2 - 60±2	50±2 - 60±2	50±2 - 65±2	55±2 - 65±2
Volumen Global Sustancia Gris	6,895	0,001	NS	0,01	0,035	0,011	NS	NS	NS
Grosor Cortical	11,488	0,001	NS	0,031	NS	0,004	0,003	0,001	0,009
Volumen Global Sustancia Blanca	2,541	0,03	NS						
Volumen Global LCR	5,847	0,001	NS						

3.3.2. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO DESDE LA ETAPA INICIAL DE LA MEDIANA EDAD HASTA EL INICIO DE LA VEJEZ

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el apartado anterior indicando ciertos puntos críticos en la detección de las diferencias asociadas a la edad tanto en el rendimiento cognitivo como en el sustrato neuroanatómico, nos propusimos estudiar la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en distintos dominios cognitivos y medidas neuroanatómicas. El periodo cubierto en el análisis de temporalidad abarca desde el inicio de la mediana edad hasta la etapa inicial de la vejez (40 ± 2 - 65 ± 2). El objetivo principal de este análisis fue profundizar en las trayectorias, describiendo aspectos como posibles puntos de inflexión y periodos de estabilidad de las distintas funciones cognitivas y sustrato neuroanatómico. Al mismo tiempo, estudiar los diferentes patrones y asociaciones entre variables o trayectorias.

Para realizar este estudio se procedió de la siguiente manera:

1. Se analizó la desviación del rendimiento de todos los grupos de edad con respecto al grupo más joven, el de 40 ± 2 años. Para ello, se tipificaron las puntuaciones en todas las variables de interés en función del grupo de 40 ± 2 años (utilizando la media y desviación típica de este grupo). Posteriormente, se calculó la media para cada variable y grupo de edad a partir de las variables tipificadas.
2. Se controló la influencia de las variables sexo e Información regresando la varianza asociada a estas variables (Amato et al., 2006). En concreto, se realizaron regresiones lineales donde las variables dependientes fueron las puntuaciones en

las tareas cognitivas y las medidas neuroanatómicas, las independientes, las variables a corregir (sexo, Información u otras en ciertos casos concretos, como velocidad de procesamiento cognitivo y motor, etc.) cuando previamente mostraron un efecto significativo sobre las variables de interés. De este manera, se obtuvo el valor β de cada una de las variables a controlar y se corrigió su efecto sobre la variable de interés aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{PUNT. CORR.} = \text{PD}_{(\text{VD})} - \beta_{(\text{VC1})} * (\text{PD}_{(\text{VC1})} - \bar{X}_{(\text{VC1})}) - \beta_{(\text{VC2})} * (\text{PD}_{(\text{VC2})} - \bar{X}_{(\text{VC2})}) - \beta_{(\text{SEXO})}$$

Donde:

PUNT. CORR.= puntuación corregida

PD = puntuación directa de un participante

β = coeficiente beta de la regresión

\bar{X} = puntuación media del grupo de edad

VC1 = primera variable a controlar

VC2 = segunda variable a controlar

3. Se representaron gráficamente las variables cognitivas estudiadas. Éstas se agruparon por dominios cognitivos. Empleamos los dominios cognitivos utilizados por Ferreira (2012).
4. Se representaron gráficamente las variables neuroanatómicas estudiadas. En este caso se representaron, en primer lugar, el índice de atrofia global, posteriormente las medidas de volumen de sustancia gris y, por último, las medidas de grosor cortical. El índice de atrofia global se obtuvo sumando los volúmenes totales de la sustancia gris y la sustancia blanca y dividiendo entre el volumen total del líquido cefalorraquídeo, esto es: $(\text{vol. SG} + \text{vol. SB})/\text{vol. LCR}$.

3.3.2.1. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO.

A continuación se exponen los resultados del estudio de temporalidad de las variables cognitivas agrupadas por dominios cognitivos.

3.3.2.1.1. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO COGNITIVO

El dominio velocidad de procesamiento (VP) cognitivo se subdividió en VP cognitivo en tareas simples y VP cognitivo en tareas complejas. VP cognitivo en tareas simples se refiere a medidas únicamente de la VP (p.ej.: tiempo de reacción), mientras que VP cognitivo en tareas complejas se refiere a medidas de VP en tareas asociadas a otros componentes cognitivos (p.ej.: Láminas del Test de Stroop). En concreto, VP cognitivo en tareas simples está formado por las variables CTT Lámina A y tiempos de reacción del PC-Vienna (PC-Vienna TR). Por otro lado, VP cognitivo en tareas complejas está constituido por: Stroop Lámina 1, Stroop Lámina 2, Den. Sustantivos (tiempo aciertos), Den. Acciones (tiempo aciertos) y Asociación Semántica (tiempo aciertos).

Tareas simples

De las dos variables estudiadas, PC-Vienna TR presenta una trayectoria con mayor deterioro asociado a la edad y de inicio más temprano (45 ± 2 años; $-1,5$ DT), mostrando una aceleración a partir de los 60 ± 2 hasta llegar a su mayor magnitud (-3 DT) a los 65 ± 2 años. Con respecto al CTT Lámina A se observa un declive progresivo, con aceleración también a los 60 ± 2 años, que alcanza el mayor grado a los 65 ± 2 años (-2 DT) (Figura 19).

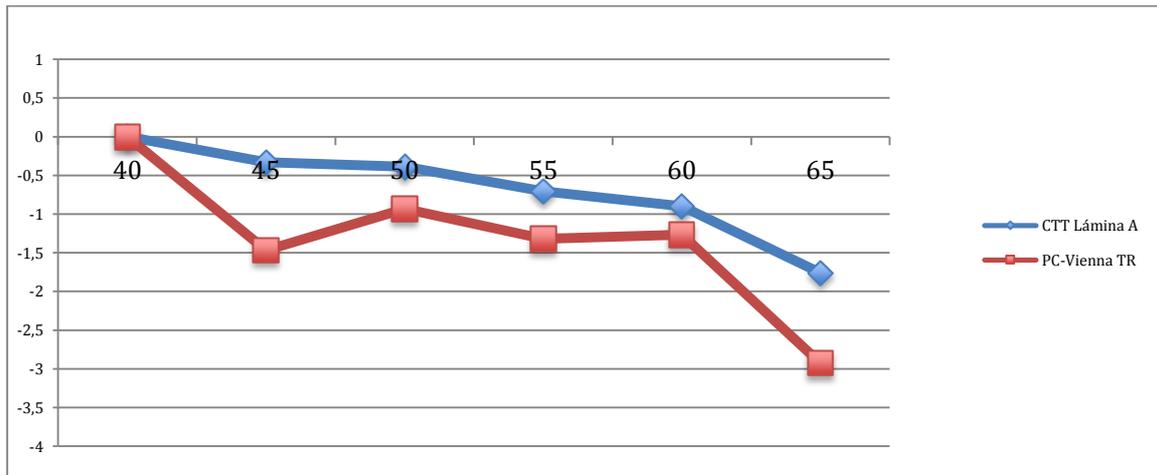


Figura 19. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Velocidad de Procesamiento- Tareas Simples”.

Tareas complejas:

En las tareas complejas se observan diferentes tipos de trayectoria. Por un lado, las variables Stroop Lámina 1 y Lámina 2, y Den. Sustantivos (tiempo aciertos) presentan una trayectoria lineal con aceleración entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 , de mayor magnitud en la tarea de Den. Sustantivos (-2 DT). Por otro lado, Den. Acciones (tiempo aciertos) presenta una trayectoria de deterioro continuo con una aceleración a partir de los 50 ± 2 años, que es más pronunciada entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 , donde alcanza mayor grado de deterioro (-3 DT aprox.). Por último, Asociación Semántica (tiempo aciertos), se mantiene prácticamente invariable a lo largo del rango de edad estudiado (40-65, ± 2 años) (Figura 20).

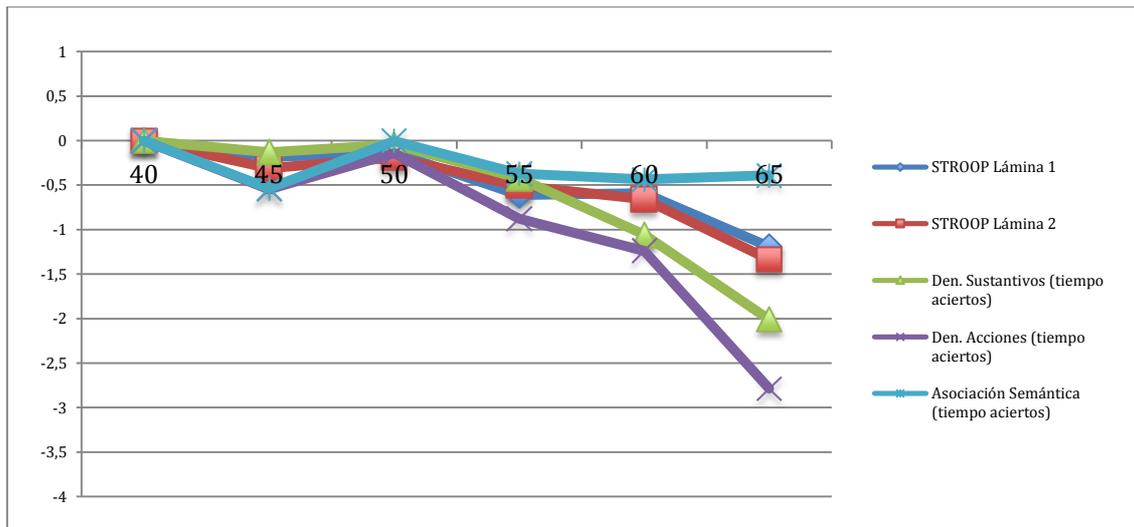


Figura 20. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Velocidad de Procesamiento-Tareas Complejas”.

3.3.2.1.2. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO MOTOR

El dominio velocidad de procesamiento motor incluye las medidas PC-Vienna MT, CUBOS control 4 bloques (WAIS-III) y CUBOS control 9 bloques (WAIS –III).

En todas las medidas de velocidad de procesamiento motor se observa una trayectoria de deterioro lineal progresivo con una aceleración a partir de los 55±2 (CUBOS) o de los 60±2 (PC-Vienna MT) alcanzando valores entre -2 y -2,5 DT a los 65±2 años (Figura 21).

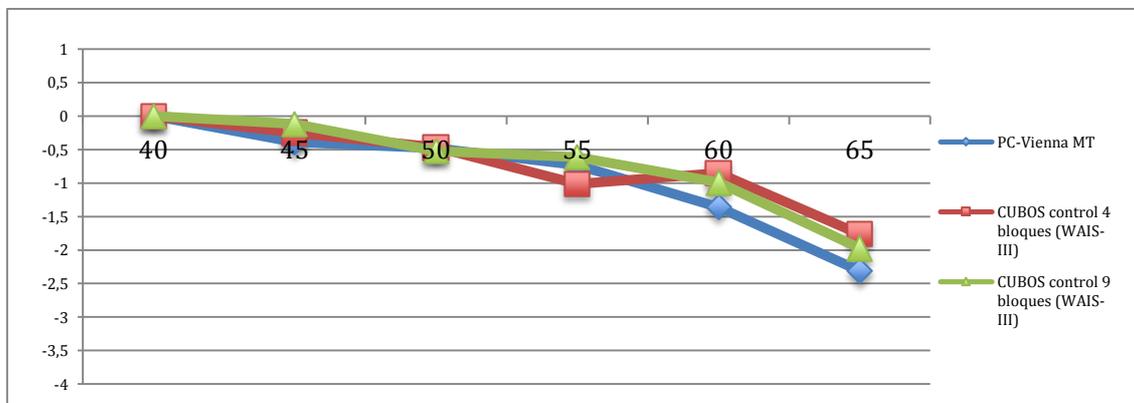


Figura 21. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Velocidad de Procesamiento Motor”.

3.3.2.1.3. ATENCIÓN

El dominio de atención se evaluó mediante Dígitos Directos (punt.) y LOEs Directos (punt.). Se observa prácticamente estabilidad en la trayectoria de las dos medidas de atención en este período de edad (-0,5 DT a los 65±2 años) (Figura 22).

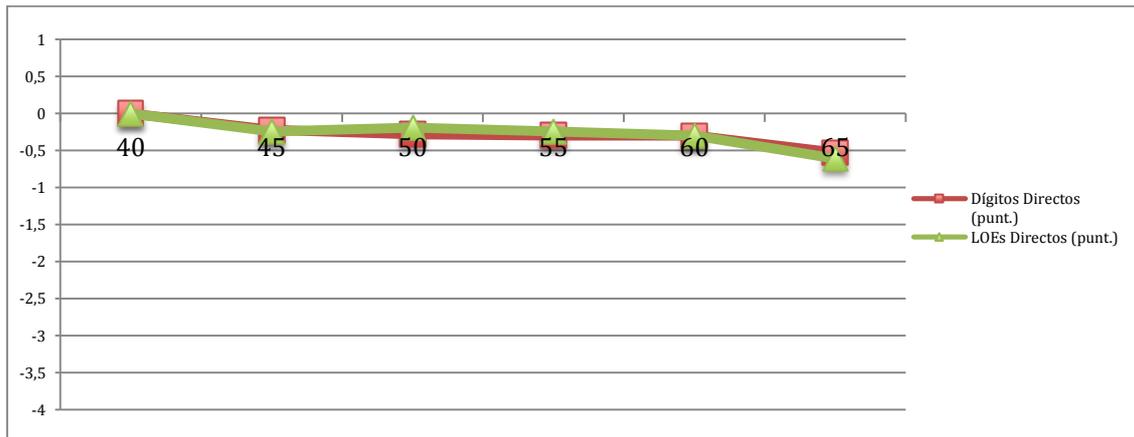


Figura 22. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Atención”.

3.3.2.1.4. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOCONSTRUCTIVAS Y VISOESPACIALES

El dominio de funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas incluye las siguientes variables:

Visoperceptivas: puntuación total en FRT y en Discriminación Visual (Subtest de Dibujos, WMS-III).

Visoconstructivas: Puntuación total en Copia (Subtest de Dibujos, WMS-III) y en Cubos (WAIS-III).

Visoespaciales: puntuación total en JLOT.

Con respecto a las funciones visoperceptivas, la variable discriminación visual representa una tarea de discriminación visoperceptiva simple, mientras que la variable FRT representa una tarea compleja. En este sentido, ambas variables se comportan de manera distinta. La variable FRT presenta una trayectoria de deterioro lineal alcanzando una magnitud de -1 DT a los 60 ± 2 , que parece estabilizarse hasta 65 ± 2 años. Sin embargo, la discriminación visual parece mantenerse invariable a lo largo del rango de edad estudiado (aproximadamente 0 DT a los 65 ± 2 años). Atendiendo a las funciones visoconstructivas y visoespaciales, las variables Copia (Dibujos WMS-III), Cubos Puntuación Total y JLOT muestran prácticamente la misma trayectoria, con una aceleración a partir de los 55 ± 2 años, que llega a su máxima magnitud de deterioro (-1,5 DT) a los 65 ± 2 años (Figura 23).

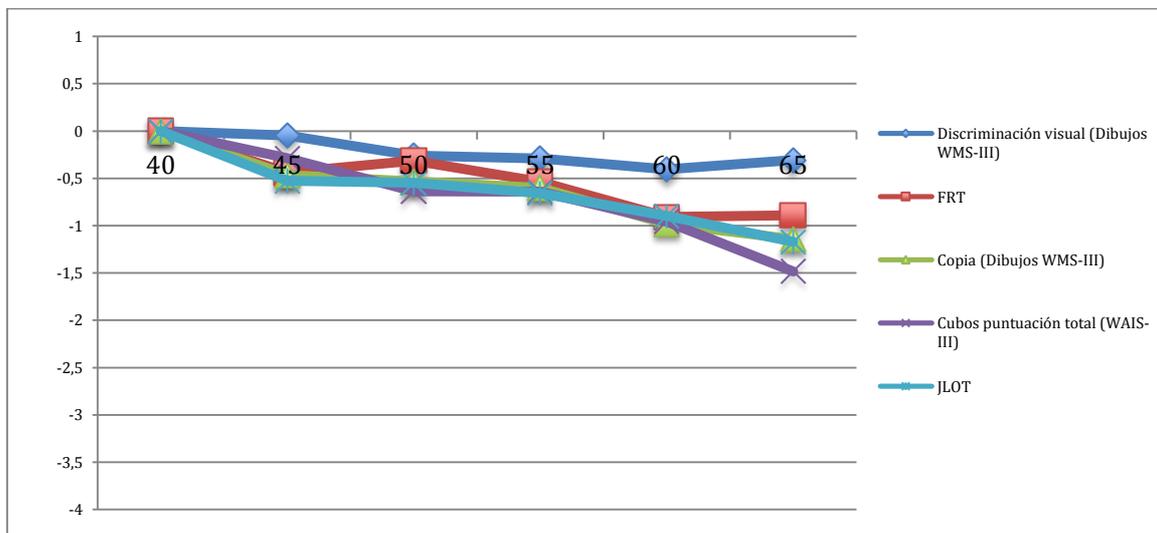


Figura 23. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas”.

3.3.2.1.5. FUNCIONES EJECUTIVAS

El dominio funciones ejecutivas incluye las variables STROOP Lámina 3; Fluidez fonética VP (puntuación total en fluidez fonética corregida por velocidad de procesamiento); Fluidez semántica VP (puntuación total en fluidez semántica corregida por velocidad de procesamiento); Fluidez acciones VP (puntuación total en fluidez de acciones corregida por velocidad de procesamiento); Dígitos Inversos punt.; LOE Inverso punt. y un índice de flexibilidad cognitiva: lámina B del CTT menos el posible efecto de velocidad de procesamiento de la lámina A (CTT lámina B menos lámina A).

Las variables CTT lámina B menos lámina A, LOE Inversos (punt.) y STROOP Lámina 3 son la que presentan un deterioro de inicio más temprano y alcanzan una mayor magnitud a medida que avanza la edad. En concreto, estas variables presentan una trayectoria de ligero deterioro hasta los 50 ± 2 años (-1 DT), momento en que se observa una aceleración en el deterioro que aumenta entre los 60 ± 2 y 65 ± 2 años, llegando a alcanzar una magnitud de -2 DT en el caso de CTT lámina B menos lámina A, y de -1,5 DT en LOE Inversos (punt.) y STROOP Lámina 3. Por otro lado, las variables Fluidez Semántica (VP) y Fluidez de Acciones (VP), presentan una trayectoria prácticamente estable con aceleración a partir de los 50 ± 2 años en el primer caso y de los 60 ± 2 en el segundo, alcanzando ambas una magnitud de -1 DT a los 65 ± 2 años. Fluidez Fonética (VP) y Dígitos Inversos (punt.) permanecen prácticamente invariables a lo largo del rango de edad estudiado (-0,5 DT a los 65 ± 2 años) (Figura 24).

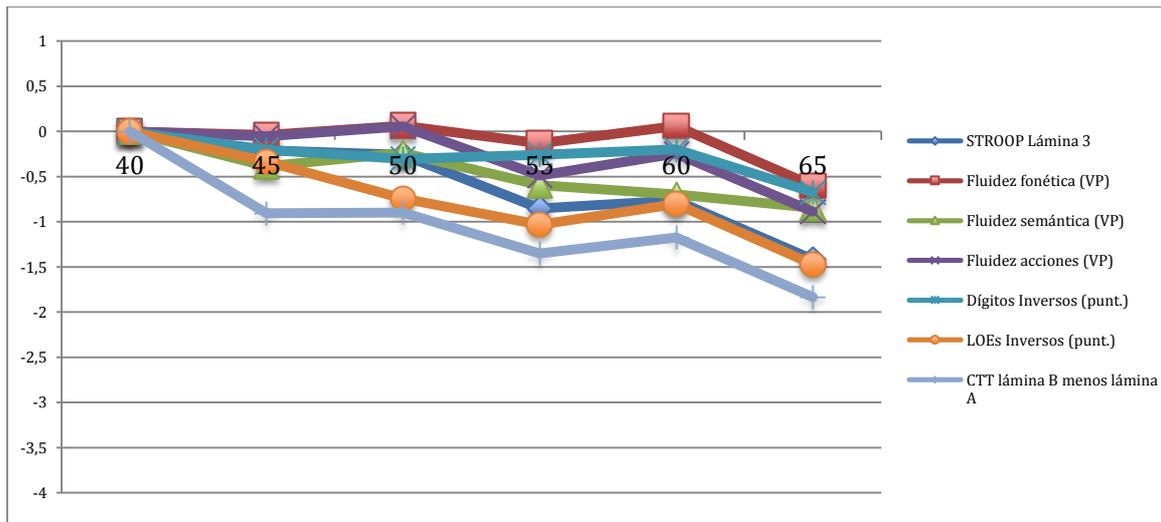


Figura 24. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Funciones Ejecutivas”.

3.3.2.1.6. FUNCIONES PREMOTORAS

El dominio de funciones premotoras incluye las variables puntuación total en Alternancias Motoras y Coordinación Recíproca (ambas corregidas por velocidad de procesamiento motor – PC Vienna MT) e Inhibición Motora.

Las variables Alternancias Motoras y Coordinación Recíproca son las que mostraron un mayor deterioro. Ambas muestran una trayectoria de relativa estabilidad hasta los 60 ± 2 años ($-0,5$ DT), momento en que se produce una aceleración en el deterioro alcanzando aproximadamente $-1,3$ DT (Coordinación Recíproca) y -1 DT (Alternancias Motoras) a los 65 ± 2 años. Por último, la variable Inhibición Motora se mantiene prácticamente invariable durante todo el rango de edad estudiado (aproximadamente 0 DT a los 65 ± 2 años).

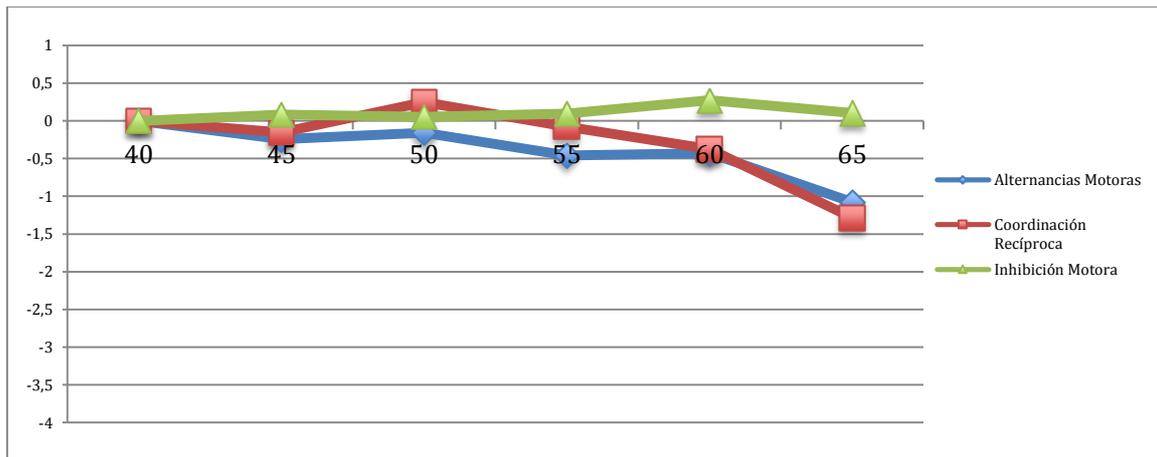


Figura 25. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Funciones Premotoras”.

3.3.2.1.7. MEMORIA

El dominio de memoria se dividió en tres componentes: Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo y Reconocimiento. Se describe cada uno de ellos por separado.

Memoria Inmediata

El subdominio de Memoria Inmediata está compuesto por las siguientes variables: TEXTOS Rdo. Inmediato Total, TAVEC Curva Total, DIBUJOS Rdo. Inmediato Total corr. Copia (puntuación total en el recuerdo inmediato del Subtest de Dibujos-WMS-III controlando la puntuación total en copia, corrigiendo así el posible efecto visoperceptivo), y 8/30 SRT Curva Total.

DIBUJOS Rdo. Inmediato Total (corr. Copia) y TAVEC Curva Total muestran una trayectoria similar de ligero deterioro hasta los 60 ± 2 años (-1 DT), momento en que se produce una aceleración en el deterioro en ambas variables, más acentuado en DIBUJOS Rdo. Inmediato (-2,5 DT aprox. a los 65 ± 2 años), que en TAVEC Curva Total (-1,5 DT

aprox. a los 65 ± 2 años). Por otro lado, las variables TEXTOS Rdo. Inmediato y 8/30 SRT Curva Total presentan una trayectoria similar de prácticamente estabilidad hasta los 60 ± 2 años ($-0,5$ DT), momento en el que se produce una aceleración en el deterioro alcanzando su máxima magnitud a los 65 ± 2 años (-1 DT aprox.) (Figura 26).

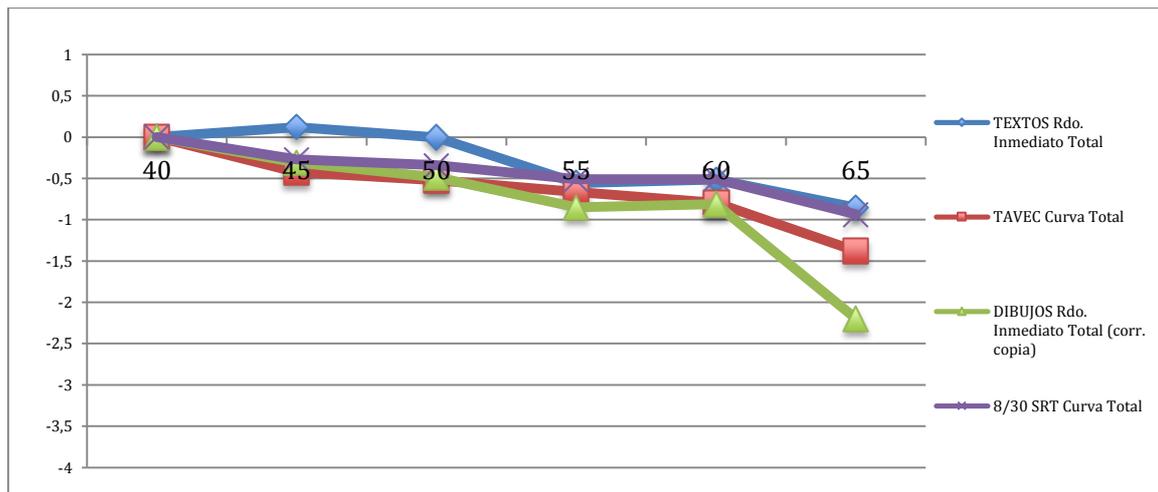


Figura 26. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Memoria Inmediata”.

Memoria a Largo Plazo

El subdominio de memoria a largo plazo incluye las variables TEXTOS Rdo. LP Total, TAVEC Rdo. LP, DIBUJOS Rdo. LP (corr. Copia) y 8/30 SRT Rdo. LP.

DIBUJOS Rdo. LP (corr. Copia) y TAVEC Rdo. LP mostraron el mayor grado de deterioro, alcanzando ambas variables un deterioro de -2 DT a los 65 ± 2 años. Sin embargo, en cuanto a la trayectoria, DIBUJOS Rdo. LP muestra una aceleración en el deterioro a los 55 ± 2 años, mientras que TAVEC Rdo. LP muestra una aceleración más tardía, a los 60 ± 2 años. TEXTOS Rdo. LP y 8/30 SRT Rdo. LP presentan una trayectoria similar aunque de mayor deterioro en TEXTOS Rdo. LP. Ambas presentan relativa estabilidad hasta los 60 ± 2 años, momento en que se produce una aceleración llegando a

una magnitud de -1,2 DT (TEXTOS Rdo. LP) y -0,8 DT (8/30 SRT Rdo. LP) a los 65±2 años (Figura 27).

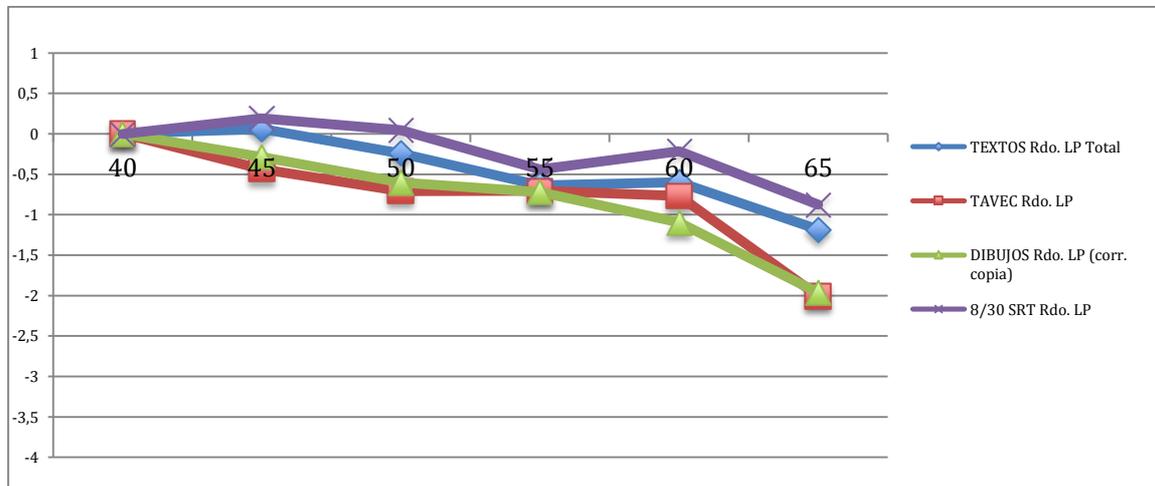


Figura 27. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Memoria a Largo Plazo”.

Reconocimiento

El subdominio de reconocimiento incluye las variables TEXTOS Rcno. Total, TAVEC Rcno. Total corr_FP (puntuación total en reconocimiento una vez corregido el efecto de los falsos positivos), DIBUJOS Rcno. Total y 8/30 Rcno. Total.

DIBUJOS Rcno. Total mostró el mayor grado de deterioro, mostrando una trayectoria de relativa de estabilidad hasta los 55±2 años (-0,5 DT), con una aceleración a partir de ese momento alcanzado una magnitud de aproximadamente -1 DT a los 60±2 años y -1,5 DT a los 65±2 años. TAVEC Rcno. Total y TEXTOS Rcno. Total son las siguientes variables en grado de deterioro. Ambas presentan una trayectoria de relativa estabilidad hasta los 60±2 años (-0,3 DT), momento en que se produce una aceleración en el deterioro alcanzando -1,2 DT (TAVEC Rcno. Total) y -0,8 DT (TEXTOS Rcno. Total) a los 65±2 años. Por último, el rendimiento en 8/30 SRT Rcno. total presenta una

trayectoria prácticamente invariable durante el rango de edad estudiado ($-0,2$ DT a los 65 ± 2 años) (figura 28).

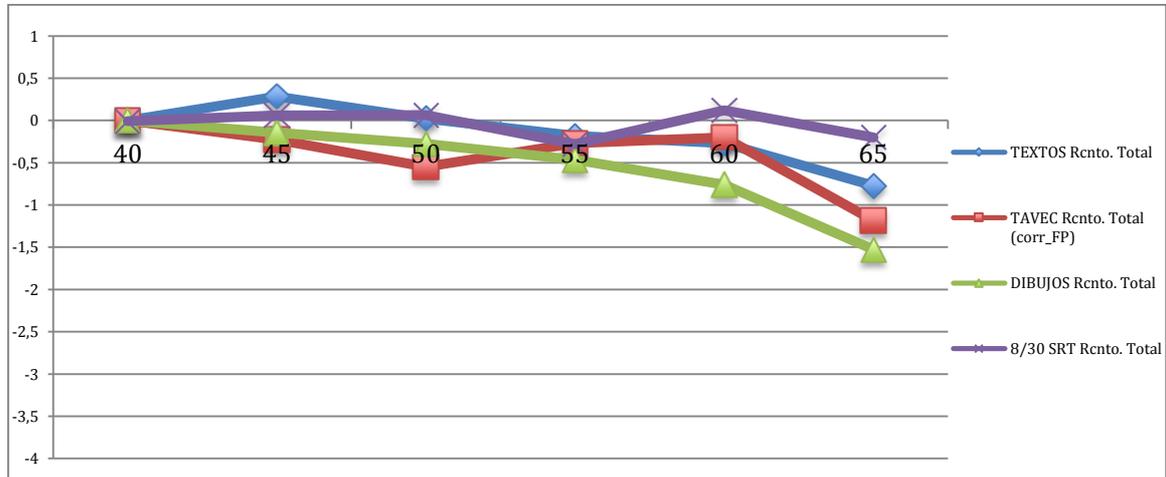


Figura 28. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo “Memoria-Reconocimiento”.

En resumen, en la mayoría de las variables el rendimiento sigue una trayectoria similar de prácticamente estabilidad o ligero deterioro hasta los 60 ± 2 años, momento en el que se produce una aceleración, excepto en DIBUJOS (LP y Rcnto.), donde la aceleración se inicia más tempranamente a los 55 ± 2 años y en Rcnto. 8/30 en el que la trayectoria es invariable. Por otro lado, si tomamos en conjunto los tres componentes de memoria, podemos observar que las tareas de contenido verbal (TAVEC y TEXTOS) presentan una mayor magnitud de deterioro en la memoria a largo plazo (-2 y -1 DT, respectivamente), mientras que las tareas de contenido visual (DIBUJOS y 8/30 SRT) lo hacen en la memoria inmediata ($-2,2$ DT en DIBUJOS y -1 DT en 8/30 SRT), en ambos casos a los 65 ± 2 años. En reconocimiento, el deterioro muestra una menor magnitud con respecto a los componentes de memoria inmediata y a largo plazo. Por último, también podemos observar que las variables que muestran una mayor magnitud de deterioro a los 65 ± 2 años, a nivel general, serían DIBUJOS en memoria visual y TAVEC en memoria verbal.

3.3.2.1.8. LENGUAJE

El dominio de funciones lingüísticas incluye las siguientes variables: Asociación Semántica (aciertos), Den. Sustantivos (aciertos) y Den. Acciones (aciertos).

Las tres variables estudiadas siguen una trayectoria similar hasta los 55 ± 2 años, aunque el deterioro parece ser más temprano en Denominación de Acciones. A partir de ese momento se producen puntos de inflexión diferentes según la variable estudiada. Denominación de Sustantivos presenta una aceleración en el deterioro justo a los 55 ± 2 años, alcanzando una magnitud de $-2,3$ DT a los 65 ± 2 años. Le siguen Denominación de Acciones y Asociación Semántica, ambas con una aceleración en el deterioro a los 60 ± 2 años. La primera alcanza una magnitud mayor, de $-2,5$ DT a los 65 ± 2 años, mientras que Asociación Semántica llega a $-1,7$ DT a esa misma edad (figura 29).

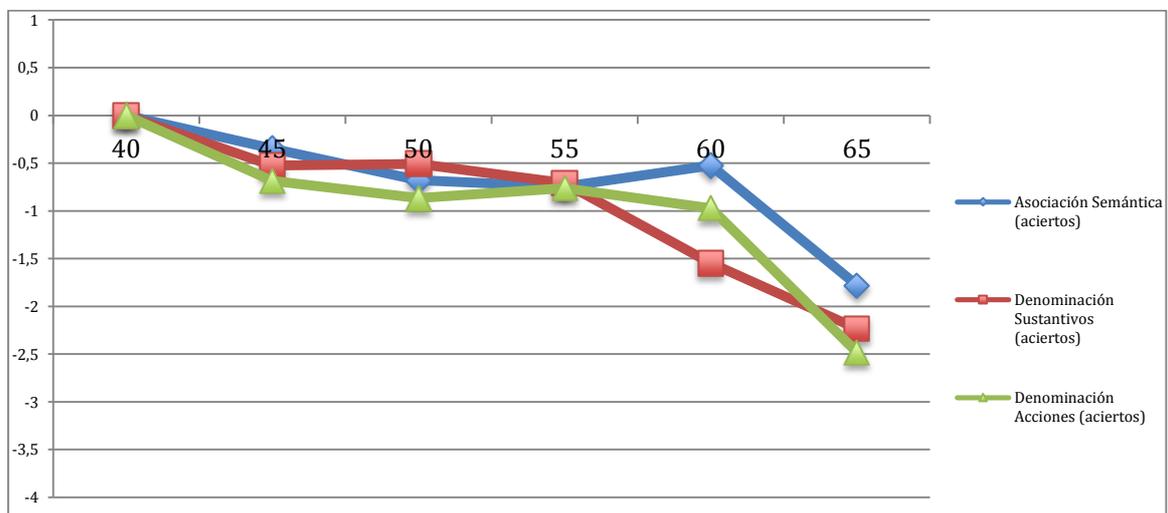


Figura 29. Temporalidad de los cambios en el dominio cognitivo "Lenguaje".

3.3.2.1.9. RESUMEN DE LA TEMPORALIDAD PARA LOS DISTINTOS DOMINIOS COGNITIVOS

A continuación, se representan las medias de cada uno de los dominios cognitivos descritos anteriormente (Figura 30). Los dominios Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Tareas Simples, Lenguaje y Velocidad de Procesamiento Motor son los que muestran un inicio del deterioro más temprano y a la vez presentan un mayor deterioro (entre -2 y -2,5 DT a los 65 ± 2 años). Por otro lado, los dominios de Memoria a Largo Plazo y Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Tareas Complejas presentan un inicio del deterioro más tardío, mostrando una aceleración en torno a los 60 ± 2 años, y alcanzando un deterioro de aproximadamente -1,5 DT a los 65 ± 2 años. Los dominios de Funciones Ejecutivas, Funciones Visoperceptivas, Visoconstructivas y Visoespaciales, Memoria Inmediata y por Reconocimiento, y Funciones Premotoras presentan una trayectoria de deterioro menos marcada, con cierta estabilidad hasta los 60 ± 2 años y una ligera aceleración posterior, alcanzando un deterioro entre -0,5 y -1 DT a los 65 ± 2 años. Por último, el dominio de Atención parece permanecer invariable durante el rango de edad estudiado (40 ± 2 - 65 ± 2 años), presentando un deterioro de 0,4 DT a los 65 ± 2 años. Conviene recordar que en algunas variables se controló el efecto de otras para tratar de estudiar su trayectoria libre de la posible influencia de estas terceras variables: Fluidez Fonética, Fluidez Semántica y Fluidez de Acciones fueron controladas por la variable PC-Vienna RT; Alternancias Motoras y Coordinación Recíproca por la variable PC-Vienna MT; DIBUJOS Rdo. Inmediato Total y DIBUJOS Rdo. LP por la variable DIBUJOS Copia y, por último, TAVEC Rcnto. Total por la variable TAVEC Falsos Positivos.

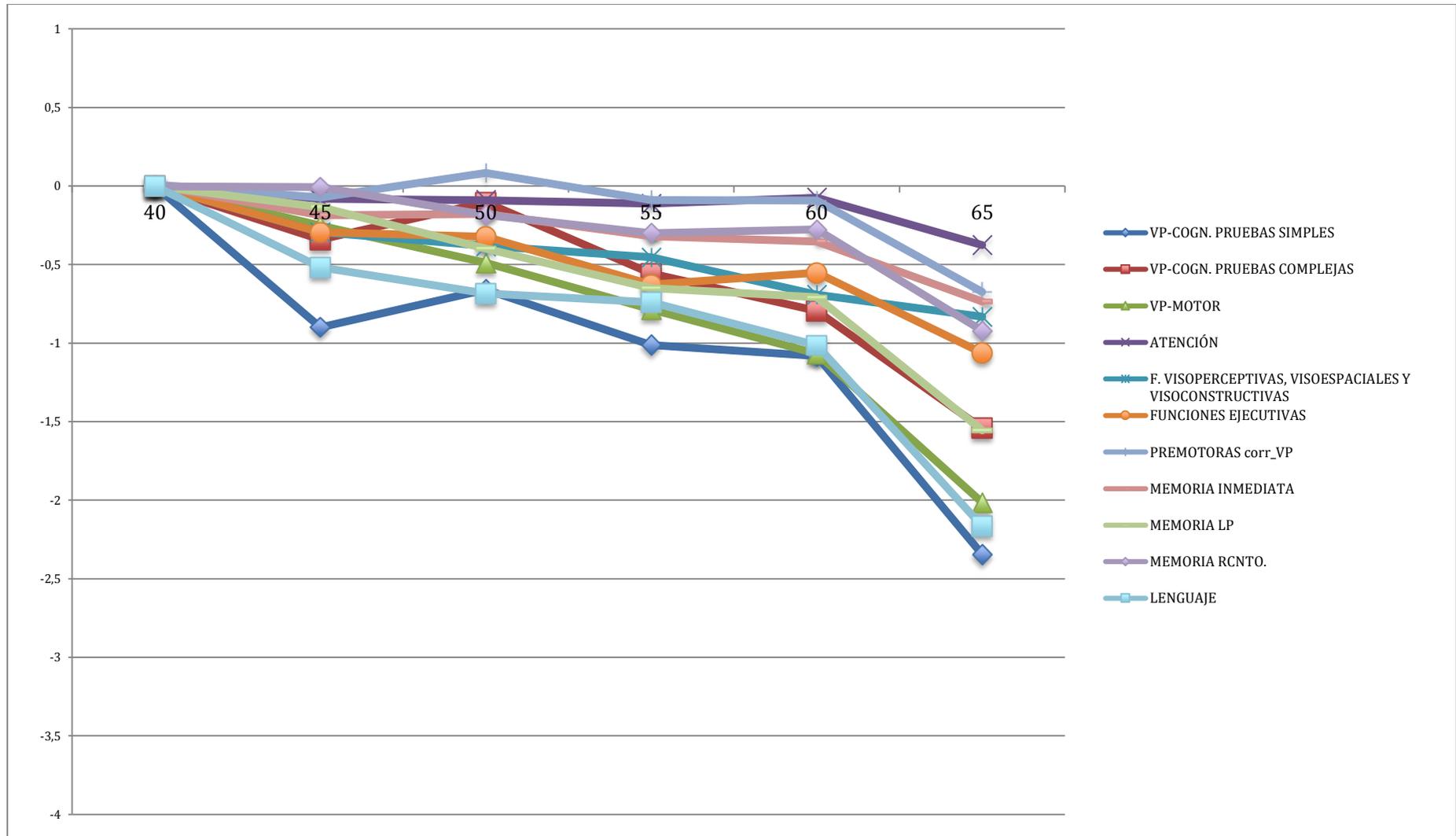


Figura 30. Resumen de la temporalidad de los cambios cognitivos para cada dominio estudiado.

3.3.2.2. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS RELACIONADAS CON LA EDAD.

Los resultados obtenidos en el apartado de “diferencias asociadas a la edad en medidas neuroanatómicas en el periodo de mediana edad tardía” pusieron de manifiesto la existencia de cambios globales en el grosor cortical. Estos cambios implicaban una disminución del grosor relacionada con la edad en regiones parietales y frontales de ambos hemisferios cerebrales, así como en regiones temporales bilaterales y occipitales del hemisferio izquierdo. Asimismo, con respecto al volumen de sustancia gris cortical, se hallaron cambios a nivel regional en el lóbulo frontal y parietal derecho. Por último, no se hallaron diferencias entre los grupos de edad en el volumen de sustancia gris subcortical, de sustancia blanca y de LCR. En nuestro grupo de investigación, además de los datos del presente estudio, contamos con datos de neuroimagen de una muestra de 40-50, ± 2 años (Ferreira, 2012). Con respecto a dicha muestra, únicamente se encontraron cambios en el volumen de sustancia gris y en el grosor cortical principalmente en ciertas regiones del lóbulo frontal. No se encontraron cambios a nivel global en las medidas estudiadas. Asimismo, tampoco se hallaron cambios significativos en el volumen de la sustancia blanca.

En este contexto, nos proponemos estudiar la temporalidad de las diferencias en las medidas neuroanatómicas desde la etapa inicial de la mediana edad hasta la etapa inicial de la vejez (40-65, ± 2). En primer lugar, con el propósito de investigar la posible existencia de cambios cerebrales a nivel global en este rango de edad, estudiaremos un Índice de Atrofia Global. Posteriormente, dado que únicamente se encontraron diferencias asociadas a la edad en la sustancia gris en esta etapa, estudiaremos la temporalidad de los cambios para la sustancia gris, tanto en medidas de volumen como de grosor cortical. Asimismo,

con el fin de simplificar la exposición de los resultados, únicamente se presentaron medidas globales para cada lóbulo cerebral.

3.3.2.2.1. ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL

El Índice de Atrofia Global se obtuvo sumando los volúmenes totales de sustancia gris y sustancia blanca y dividiendo entre el volumen total de líquido cefalorraquídeo, esto es: $(\text{vol. SG} + \text{vol. SB})/\text{vol. LCR}$.

Éste índice presenta una trayectoria prácticamente invariable hasta los 60 ± 2 años, sugiriendo mínima atrofia cerebral global. Sin embargo, entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años se produce una aceleración que alcanza -1 DT a los 65 ± 2 (Figura 31).

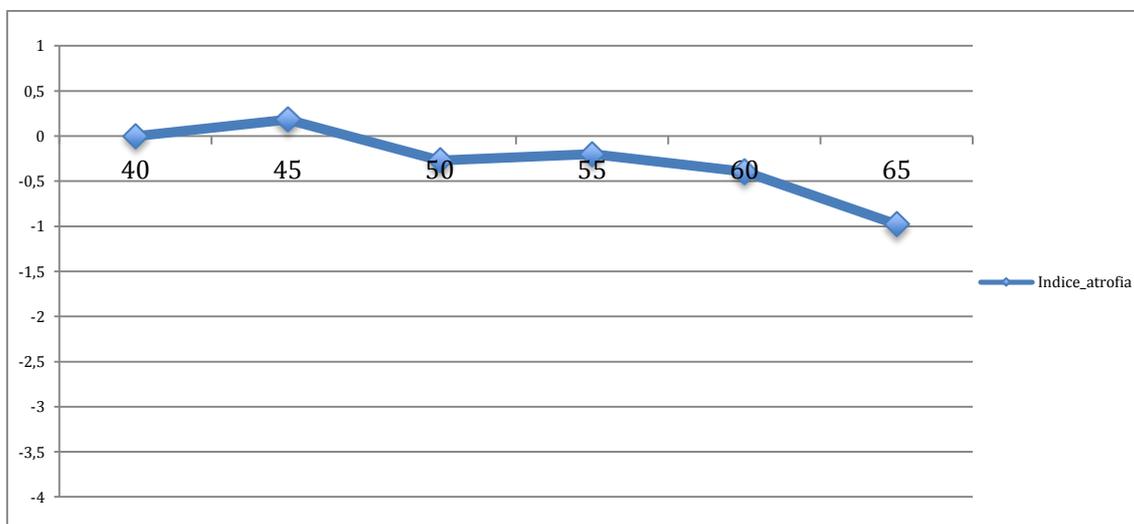


Figura 31. Temporalidad de los cambios en el Índice de Atrofia Global.

Este resultado sugiere que aunque entre los $55 \pm 2/60 \pm 2$ años comienzan a detectarse diferencias regionales en el volumen de sustancia gris y en el grosor cortical, estas diferencias no repercuten en la atrofia cerebral global hasta los 65 ± 2 años. En este sentido,

estas diferencias regionales en volumen y grosor podrían ser consideradas indicadores de la atrofia cortical que se produce en el envejecimiento normal.

3.3.2.2.2. VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS CORTICAL

A continuación, se describen las trayectorias de las medidas de volumen de sustancia gris en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. Los resultados muestran que el lóbulo parietal es el que presenta un deterioro de inicio más temprano y alcanza una mayor magnitud a los 65 ± 2 años, seguido del volumen del lóbulo frontal. En concreto, la trayectoria del volumen del lóbulo parietal muestra un deterioro lineal con una aceleración a partir de los 45 ± 2 , llegando a -1 DT a los 55 ± 2 , y aumentando hasta $-1,5$ DT a los 65 ± 2 años. En cuanto al volumen del lóbulo frontal, la trayectoria de deterioro es continua, llegando a una magnitud de -1 DT a los 60 ± 2 y cierta estabilidad hasta los 65 ± 2 años. Por otro lado, la trayectoria del volumen de lóbulo temporal se mantiene relativamente estable hasta los 60 ± 2 años ($-0,5$ DT), produciéndose una aceleración que alcanza -1 DT a los 65 ± 2 años. Por último, el volumen de sustancia gris del lóbulo occipital permanece sin cambios durante el intervalo de edad estudiado ($-0,5$ DT a los 65 ± 2 años) (Figura 32).

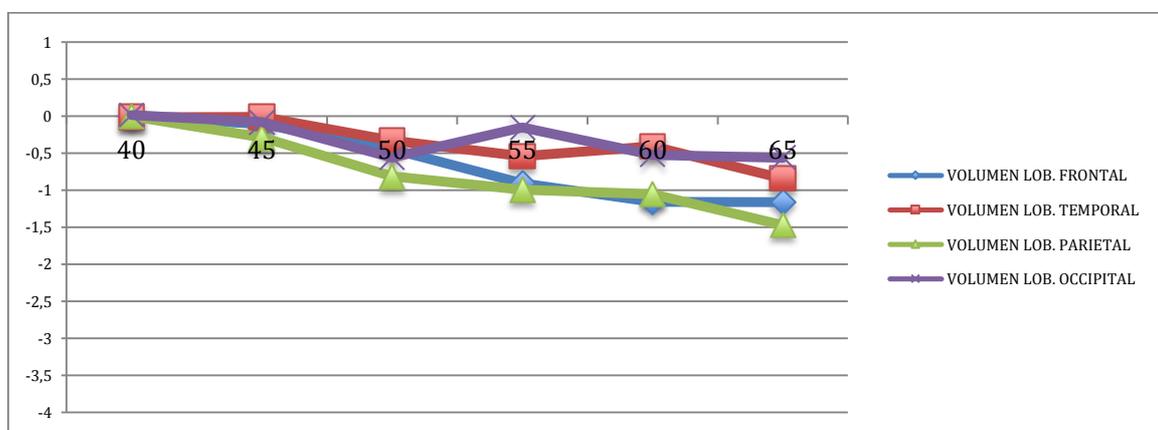


Figura 32. Temporalidad de los cambios en volumen de sustancia gris en los lóbulos cerebrales.

3.3.2.2.3. GROSOR CORTICAL

Atendiendo a las trayectorias del grosor cortical de los diferentes lóbulos cerebrales (frontal, temporal, parietal y occipital) los resultados muestran que, de manera similar a lo descrito para las medidas de volumen, los lóbulos parietal y frontal muestran un inicio más temprano de deterioro y alcanzan un deterioro de mayor magnitud a los 65 ± 2 años. Sin embargo, el deterioro en el grosor cortical es más evidente en todos los lóbulos estudiados. En concreto, el lóbulo parietal muestra una trayectoria de deterioro con una notable aceleración a los 50 ± 2 años ($-0,5$ DT) alcanzando -1 DT a los 55 ± 2 años y -2 DT a los 65 ± 2 años. El lóbulo frontal muestra un deterioro lineal con una aceleración a partir de los 50 ± 2 años que alcanza una magnitud de -1 DT a los 55 ± 2 años, y que aumenta hasta $-1,5$ DT a los 65 ± 2 años. En cuanto al lóbulo temporal, el deterioro también es lineal, con aceleración entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años, alcanzando una magnitud de -1 DT. Finalmente, el lóbulo occipital presenta una trayectoria de prácticamente estabilidad hasta los 55 ± 2 años, momento en el que se produce una aceleración en el deterioro, alcanzando una magnitud de $-1,2$ DT a los 65 ± 2 años (Figura 33).

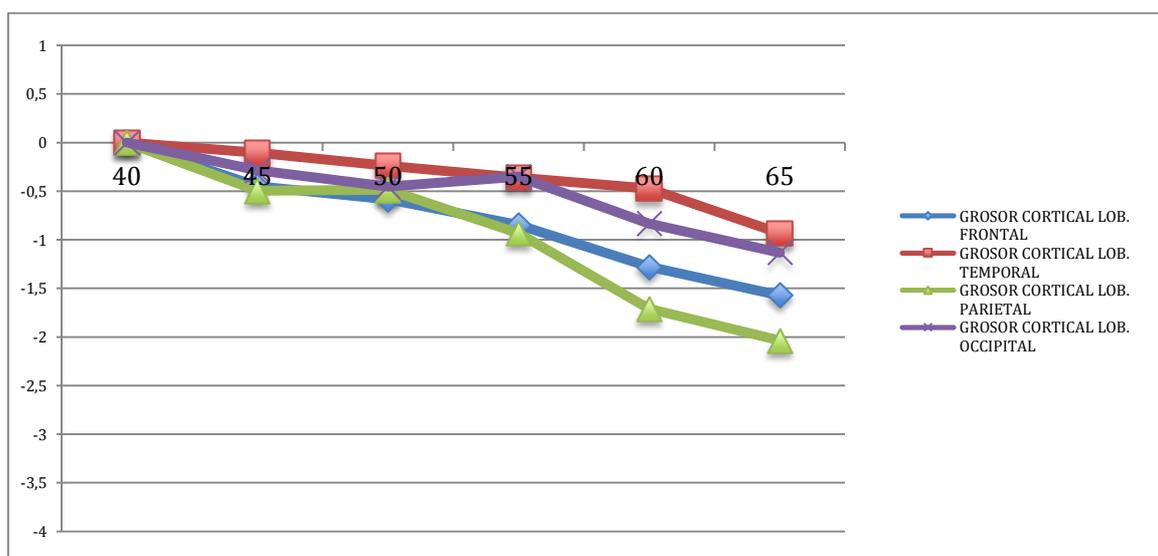


Figura 33. Temporalidad de los cambios en el grosor cortical de los lóbulos cerebrales.

3.3.2.3. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD ENTRE DIFERENTES DOMINIOS COGNITIVOS

El estudio de la temporalidad del rendimiento cognitivo entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años, puso de manifiesto que algunos dominios cognitivos presentaron unas trayectorias de inicio de deterioro asociado a la edad más temprano que otros dominios. Pues bien, teniendo esto presente, en este apartado nos proponemos estudiar el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en los dominios que presentaron un inicio más temprano del deterioro sobre las diferencias asociadas a la edad en aquellos dominios que presentaron un inicio de deterioro más tardío. Para realizar estos análisis de mediación se utilizó el procedimiento descrito en el apartado “Mediación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas asociadas con la edad durante el periodo de mediana edad tardía”. Sin embargo, en este caso, dado que las variables de todos los dominios ya estaban corregidas, según Amato et al. (2006), por sexo e Información, éstas no fueron incluidas en el modelo de mediación como covariables (figura34).

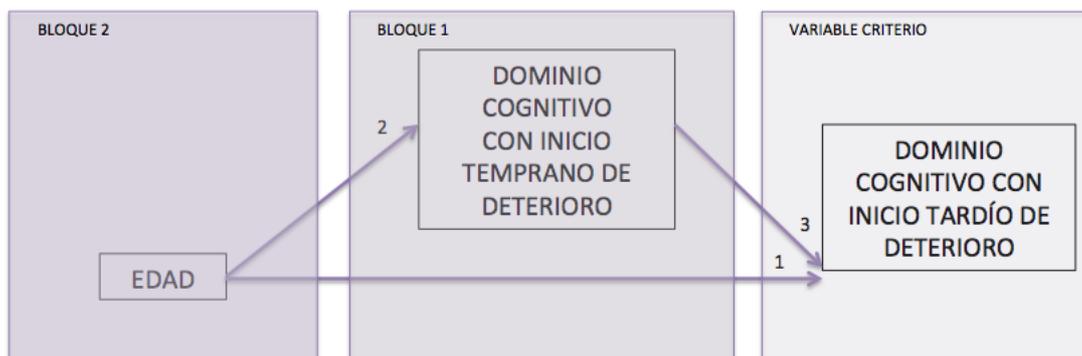


Figura 34. Modelo de regresión jerárquica: relación entre edad, dominios cognitivos que mostraron un inicio temprano de deterioro y dominios cognitivos que mostraron un inicio más tardío de deterioro. El bloque 1 representa a las variables predictoras introducidas en primer lugar en el modelo de regresión jerárquica. El bloque 2 representa a las variables predictoras introducidas después del bloque 1 en el modelo de regresión jerárquica. Los números representan los pasos del Modelo de Baron y Kenny (1986).

Se analizó la mediación de las diferencias asociadas a la edad en los dominios que presentaron un inicio más temprano de deterioro y de mayor magnitud (Velocidad de Procesamiento en tareas Simples, Velocidad de Procesamiento en tareas Complejas, Velocidad de Procesamiento Motor y Lenguaje), sobre las diferencias asociadas a la edad en los dominios cognitivos que presentaron un deterioro más tardío (Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo, Reconocimiento, Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas, Funciones Ejecutivas y Funciones Premotoras). Se encontraron varios efectos de mediación que describiremos a continuación.

Por un lado, las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Tareas Simples mediatizaron el rendimiento asociado a la edad en los dominios de Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo y Reconocimiento (tabla 92). El grado de atenuación encontrado para la mediación sobre el dominio de Memoria Inmediata fue de 46,32%, sobre Memoria LP del 56,45% y sobre Reconocimiento del 24,72%. Podemos observar que el mayor grado de atenuación de las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo Tareas Simples se produjo sobre el componente de memoria a largo plazo. En los tres casos el grado de atenuación resultó significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis *Bootstrapping* (ver tabla 92, “BC 95% IC”).

Por otro lado, las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Motor mediatizaron las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas (tabla 92). El grado de atenuación de esta mediatización fue del 48,11%, resultando significativo según los

intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis de *Bootstrapping* (ver tabla 92, “BC 95% IC”).

Por último, se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Lenguaje sobre las diferencias asociadas a la edad en los dominios de Memoria Inmediata, Memoria a LP y Reconocimiento (tabla 92). Los grados de atenuación correspondientes en este caso fueron del 62,13%, 63,55% y 53,29%, respectivamente. Todos los grados de atenuación resultaron significativos según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis de *Bootstrapping* (ver tabla 92, “BC 95% IC”).

Tabla 92. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en dominios cognitivos que presentaron un inicio de deterioro más temprano sobre diferencias asociadas a la edad en dominios cognitivos que presentaron un inicio más tardío de deterioro.

Variable cognitiva (Y)	Modelo				Predictores (X)				Mediación	Att.	PE	SE	BC 95%CI
		R ²	F	p		R ²	β	p					
DOMINIO MEMORIA INMEDIATA	VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES) + EDAD	.256	29,21	.0001	EDAD	.126	-.355	.0001	46,32%	-.0090	.0028	-.0163 / -.0043	
					VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES)	.066	-.249	.001					
DOMINIO MEMORIA LP	VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES) + EDAD	.285	33,927	.0001	EDAD	.175	-.421	.0001	56,45%	-.0074	.0027	-.0136 / -.0027	
					VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES)	.048	-.204	.004					
DOMINIO MEMORIA RCNTO	VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES) + EDAD	.107	10,164	.0001	EDAD	.045	-.221	.005	24,72%	-.0044	.0025	-.0111 / -.0004	
					VP COGNITIVO (TAREAS SIMPLES)	.027	-.170	.031					
DOMINIO FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS	VP MOTOR + EDAD	.250	34,248	.0001	EDAD	.102	-.334	.0001	48,11%	-.0091	.0031	-.0151 / -.0032	
					VP MOTOR	.057	.243	.001					
DOMINIO MEMORIA INMEDIATA	LENGUAJE + EDAD	.316	19,108	.0001	EDAD	.169	-.410	.0001	62,13%	-.0095	.0032	-.0157 / -.0036	
					LENGUAJE	.070	.250	.0001					
DOMINIO MEMORIA LP	LENGUAJE + EDAD	.335	50,406	.0001	EDAD	.197	-.445	.0001	63,55%	-.0088	.0030	-.0153 / -.0035	
					LENGUAJE	.060	.228	.0001					
DOMINIO MEMORIA RCNTO	LENGUAJE + EDAD	.231	10,266	.0001	EDAD	.045	-.316	.0001	53,29%	-.0083	.0027	-.0145 / -.0035	
					LENGUAJE	.027	.254	.0001					

Los análisis de mediación del dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas Complejas sobre el rendimiento en dominios cognitivos con inicio de deterioro más tardío, no cumplieron en ninguno de los casos la tercera condición de Baron y Kenny (1986): relación significativa entre el dominio cognitivo con inicio temprano de deterioro y

el rendimiento en dominios cognitivos con inicio más tardío de deterioro, cuando la edad también estaba incluida en el modelo. Por lo tanto, no fue aplicable la regresión jerárquica para estos modelos de mediación.

3.3.2.4. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL VOLUMEN Y GROSOR CORTICAL SOBRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL

En este apartado realizamos un análisis de mediación sobre las diferencias asociadas a la edad en los distintos lóbulos cerebrales y las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global (figura 35). Dado que encontramos un deterioro asociado a la edad en el volumen de sustancia gris y el grosor cortical de los distintos lóbulos, nos preguntamos si estas diferencias asociadas a la edad podrían estar mediatizando la atrofia global encontrada a nivel cortical.

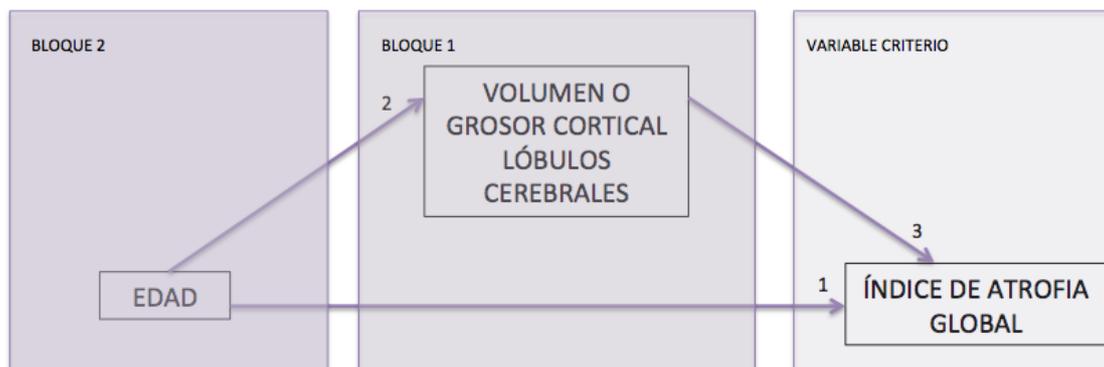


Figura 35. Modelo de regresión jerárquica: relación entre edad, volumen o grosor cortical de lóbulos cerebrales e índice de atrofia global. El bloque 1 representa a las variables predictoras introducidas en primer lugar en el modelo de regresión jerárquica. El bloque 2 representa a las variables predictoras introducidas después del bloque 1 en el modelo de regresión jerárquica. Los números representan los pasos del Modelo de Baron y Kenny (1986).

En primer lugar, se realizó un análisis de mediación de las diferencias asociadas a la edad en las medidas de **volumen de sustancia gris** de cada uno de los lóbulos cerebrales. Sin embargo, no se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986) en

ninguno de los casos, esta es, relación significativa entre el volumen de sustancia gris de los lóbulos cerebrales y el índice de atrofia global, cuando la edad también está incluida en el modelo. De esta forma, no es aplicable la regresión jerárquica para estos modelos de mediación.

En segundo lugar, se analizaron los efectos de mediación de las diferencias asociadas a la edad en las medidas de **grosor cortical** de los lóbulos cerebrales. Se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor del lóbulo frontal sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global (tabla 93). El grado de atenuación de esta mediatización fue del 11,42%, resultando significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis de *Bootstrapping* (ver tabla 93, “BC 95% IC”). Con respecto al análisis de mediación de las medidas de grosor cortical del resto de lóbulos cerebrales, tampoco se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986) en ninguno de los casos: relación significativa entre el grosor cortical de los lóbulos cerebrales y el índice de atrofia global, cuando la edad también está incluida en el modelo, no siendo aplicable la regresión jerárquica para estos modelos de mediación.

Por último, dado que obtuvimos un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal sobre el índice de atrofia global, decidimos profundizar sobre la implicación de cada uno de los hemisferios cerebrales en este efecto de mediación. Para ello, analizamos la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal derecho e izquierdo sobre el índice de atrofia global. Los resultados mostraron un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal derecho sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia cortical (tabla 93). El grado de atenuación de

este efecto de mediación fue del 11,82%. Este grado de atenuación resultó significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis de *Bootstrapping* (ver tabla 93, “BC 95% IC”). Sin embargo, no se cumplió tercera condición de Baron y Kenny (1986) para el análisis del efecto de mediación del lóbulo frontal izquierdo, es decir, no se encontró una relación significativa entre el grosor cortical del lóbulo frontal izquierdo y el índice de atrofia global, cuando la edad también está incluida en el modelo, no siendo aplicable, por lo tanto, la regresión jerárquica para este modelo de mediación.

Tabla 93. Mediación de las diferencias relacionadas con la edad en grosor cortical sobre las diferencias relacionadas con la edad en el índice de atrofia global.

Variable sustancia gris (Y)	Modelo	Predictores (X)			Mediación	Att.	PE	SE	BC 95%CI
		R ²	F	p					
ATROFIA GLOBAL	LÓBULO FRONTAL + EDAD								
ATROFIA GLOBAL	LÓBULO FRONTAL DCHO. + EDAD								

3.3.2.5. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS EN LA SUSTANCIA GRIS SOBRE LAS DIFERENCIAS COGNITIVAS ASOCIADAS A LA EDAD

Por último, nos proponemos estudiar el efecto de mediación de las medidas de sustancia gris incluidas en el análisis de temporalidad (índice de atrofia global y volumen y grosor cortical de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital) sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en los distintos dominios cognitivos, tanto sobre los dominios per se como sobre variables específicas que conforman dichos dominios (Figura 36).

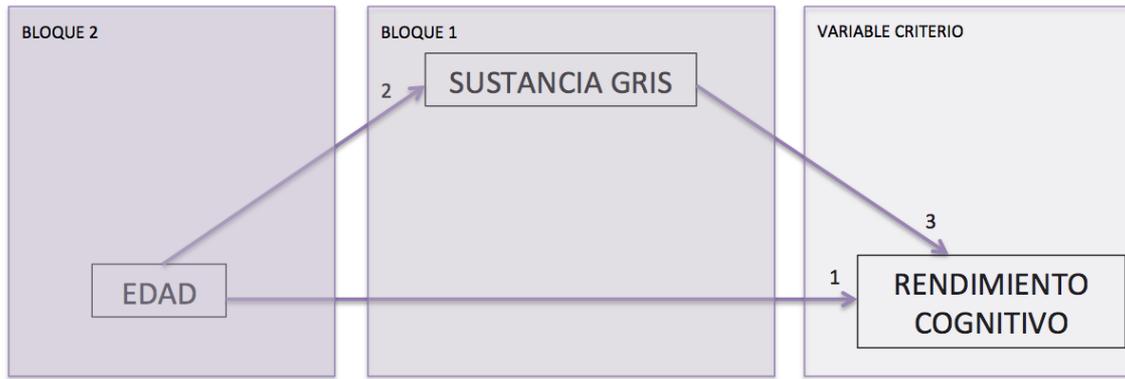


Figura 36. Modelo de regresión jerárquica: relación entre edad, sustancia gris y rendimiento cognitivo. El bloque 1 representa a las variables predictoras introducidas en primer lugar en el modelo de regresión jerárquica. El bloque 2 representa a las variables predictoras introducidas después del bloque 1 en el modelo de regresión jerárquica. Los números representan los pasos del Modelo de Baron y Kenny (1986).

En primer lugar, se analizó la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global y el rendimiento cognitivo. Se encontró que el deterioro relacionado con la edad en las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, así como en memoria inmediata está mediatizado por la atrofia global asociada a la edad. El efecto de mediación del índice de atrofia sobre el dominio funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas presentó un grado de atenuación del 70,28%, mientras que sobre el dominio de memoria inmediata el grado de atenuación fue del 51,84%. En ambos casos, el grado de atenuación resultó significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis *Bootstrapping* (ver tabla 94, “BC 95% IC”).

Tabla 94. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en cognición.

Variable cognitiva (Y)	Modelo	Predictores (X)			Mediación							
		R ²	F	p	R ²	β	p	Att.	PE	SE	BC 95%CI	
DOMINIO FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOCONSTRUCTIVAS Y VISOESPACIALES	ÍNDICE DE ATROFIA + EDAD	.214	22,698	.0001	EDAD	.149	-.394	.0001	70,28%	-.0037	.0021	-.0087 / .0000
					ÍNDICE DE ATROFIA	.023	.145	.047				
DOMINIO MEMORIA INMEDIATA	ÍNDICE DE ATROFIA + EDAD	.208	22,173	.0001	EDAD	.141	-.381	.0001	51,84%	-.0046	.0022	-.0095 / -.0009
					ÍNDICE DE ATROFIA	.027	.156	.032				

En segundo lugar, se analizó la mediación de las diferencias asociadas a la edad en volumen y grosor cortical de los lóbulos cerebrales sobre las diferencias asociadas a la edad en los distintos dominios cognitivos. En ninguno de los casos se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986): relación significativa entre la sustancia gris y el rendimiento cognitivo, cuando la edad también está incluida en el modelo. Por lo tanto, no es aplicable la regresión jerárquica para estos modelos de mediación.

Posteriormente, se analizó el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen de sustancia gris sobre el deterioro asociado a la edad en algunas variables que forman parte de los distintos dominios cognitivos. En la tabla 95 se presentan los resultados. Se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen del lóbulo frontal sobre las diferencias relacionadas con la edad en el rendimiento en la tarea de Denominación de Acciones (tabla 95; Figura 37). El grado de atenuación del volumen del lóbulo frontal sobre el rendimiento en Denominación de Acciones fue del 50,47%. Por otro lado, también se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen del lóbulo temporal sobre el deterioro relacionado con la edad en el rendimiento en el FRT (tabla 95; Figura 37). En este caso, el grado de atenuación fue del 97,37%. En ambos casos, el grado de atenuación resultó significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis *Bootstrapping* (ver tabla 95, “BC 95% IC”). No se encontró efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en grosor cortical sobre las variables cognitivas.

Tabla 95. Mediación de las diferencias relacionadas con la edad en el volumen de sustancia gris sobre las diferencias relacionadas con la edad en variables específicas de los dominios cognitivos.

Variable cognitiva (Y)	Modelo				Predictores (X)				Mediación	Att.	PE	SE	BC 95%CI
		R ²	F	p		R ²	β	p					
DEN. ACCIONES (ac.)	LÓBULO FRONTAL + EDAD	.123	11,413	.0001	EDAD	.053	-.237	.003	50,47%	-.0118	.0051	-.0228 / -.0027	
					LÓBULO FRONTAL (VOLUMEN)	.034	.188	.017					
FRT	LÓBULO TEMPORAL + EDAD	.132	12,363	.0001	EDAD	.074	-.272	.0001	97,37%	-.0055	.0029	-.0132 / -.0010	
					LÓBULO TEMPORAL (VOLUMEN)	.034	.181	.018					

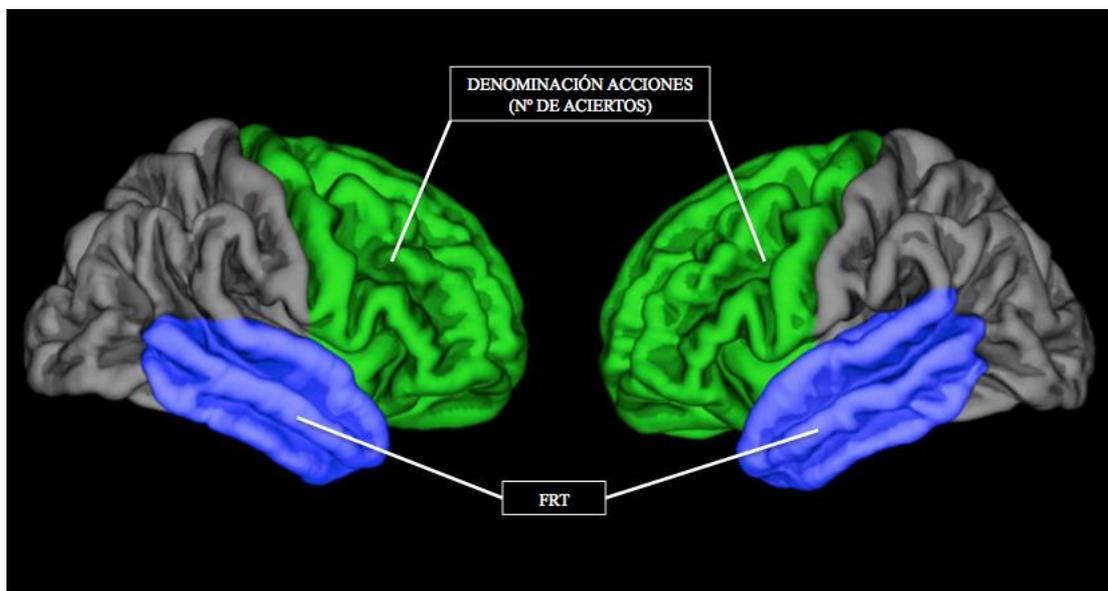


Figura 37. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen de los lóbulos frontal y temporal sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo.

Dado los resultados obtenidos del efecto de mediación del volumen del lóbulo frontal y temporal sobre el rendimiento en Denominación de Acciones y FRT, respectivamente, decidimos profundizar más en estos resultados. Para ello, realizamos análisis de mediación para cada uno de los hemisferios cerebrales con el objetivo de confirmar nuestra hipótesis de que la mediación del lóbulo frontal sobre el rendimiento en la tarea de Denominación de Acciones debería estar relacionada especialmente con el volumen del lóbulo frontal izquierdo y que, la mediación del lóbulo temporal sobre el rendimiento en el FRT estaría relacionada, concretamente, con el volumen de ambos

lóbulos, aunque con predominio del lóbulo derecho. Sin embargo, los análisis de mediación para los lóbulos frontal derecho y temporal derecho no resultaron aplicables dado que no se cumplió el supuesto tercero de Baron y Kenny (1986). Es decir, no se constató una relación significativa entre la sustancia gris y el rendimiento cognitivo cuando la edad también fue incluida en el modelo. Sin embargo, al analizar el volumen del lóbulo temporal izquierdo, encontramos un efecto de mediación sobre el deterioro asociado a la edad en el FRT, con un grado de atenuación del 92,94% (tabla 96; Figura 38). Por lo tanto, estos resultados confirman parcialmente nuestra hipótesis. Por otro lado, con respecto a la tarea de Denominación de Acciones y el volumen del lóbulo frontal, los análisis de mediación realizados confirman, también parcialmente, nuestra hipótesis (tabla 96; Figura 38). En este sentido, se encontró un efecto de mediación del volumen del lóbulo frontal izquierdo asociado a la edad sobre el deterioro del rendimiento en denominación de Acciones asociado a la edad. El grado de atenuación fue del 47,93%. En ambos casos, el grado de atenuación resultó significativo según los intervalos de confianza obtenidos mediante el análisis *Bootstrapping* (ver tabla 96, “BC 95% IC”).

Tabla 96. Mediación de las diferencias relacionadas con la edad en sustancia gris unilateral sobre las diferencias relacionadas con la edad en cognición.

Variable cognitiva (Y)	Modelo	Predictores (X)			Mediación							
		R ²	F	p	R ²	β	p	Att.	PE	SE	BC 95%CI	
DEN. ACCIONES (ac.)	LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO + EDAD	.132	12,405	.0001	EDAD	.121	-.247	.002				
					LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO (VOLUMEN)	.055	.195	.017	47,93%	-.0083	.0044	-.0183 / -.0010
FRT	LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO + EDAD	.154	14,713	.0001	EDAD	.085	-.280	.0001				
					LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO (VOLUMEN)	.067	.210	.006	92,94%	-.0068	.0034	-.0153 / -.0015

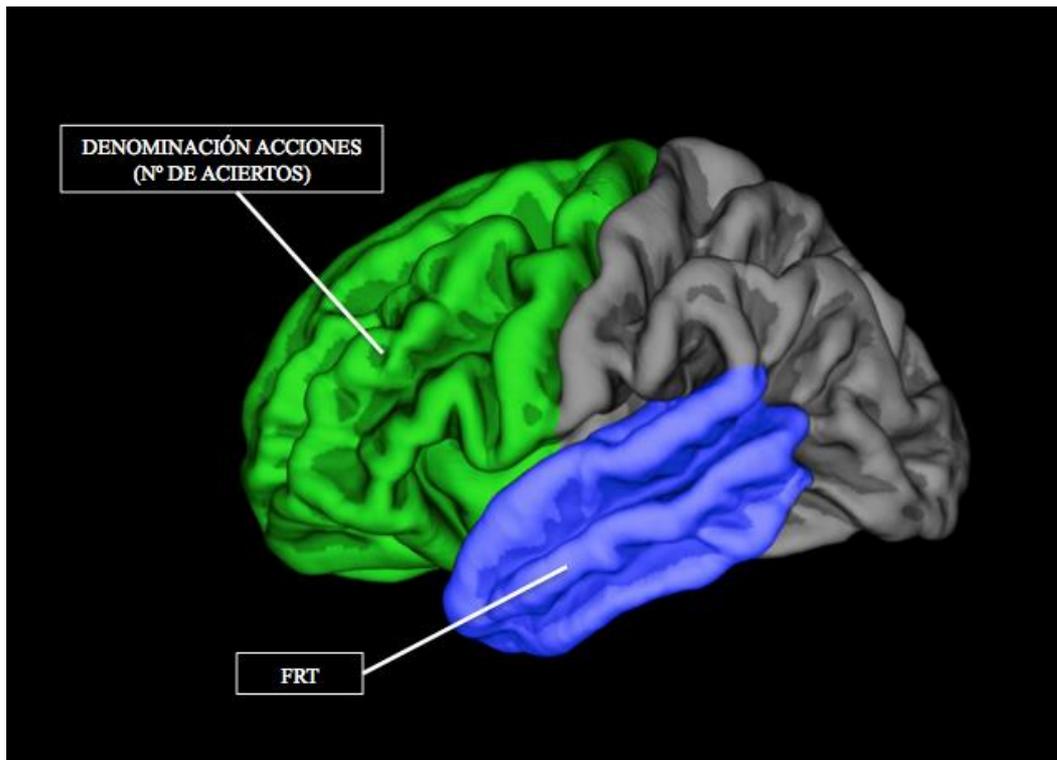


Figura 38. Mediación de las diferencias asociadas a la edad en los lóbulos frontal y temporal izquierdo sobre el rendimiento asociado a la edad en Denominación de Acciones y FRT.

En resumen, se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen del lóbulo temporal izquierdo sobre las diferencias asociadas a la edad en el FRT. También se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen del lóbulo frontal izquierdo sobre diferencias asociadas a la edad en la tarea de denominación de acciones. Por último, se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grado de atrofia global sobre las diferencias asociadas a la edad en el dominio de funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, y en el dominio de memoria inmediata.

3.4. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue profundizar en distintos aspectos relacionados con las diferencias asociadas a la edad en medidas cognitivas y neuroanatómicas. Estos aspectos fueron, por un lado, responder a la pregunta de si la detección de diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo y en el sustrato neuroanatómico guarda relación con el tamaño del intervalo de edad utilizado en la comparación (10 años vs. 15 años), o si se debe a que dichas diferencias se producen en torno a una edad determinada o a partir de un punto crítico. Por otro lado, estudiar la temporalidad del rendimiento en diferentes dominios cognitivos en una muestra que abarca desde el inicio de la mediana edad hasta la fase inicial de la vejez (40-65, ± 2 años). Se representaron las trayectorias de los distintos dominios cognitivos a través de la edad, describiendo períodos de estabilidad y puntos de inflexión, así como los diferentes patrones y asociaciones entre variables y trayectorias. Por último, se estudiaron diferentes tipos de efectos de mediación. Por un lado, analizamos el posible efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos. Por otro lado, se estudió la mediación de las diferencias asociadas a la edad en las medidas de sustancia gris incluidas en el análisis de temporalidad (volumen y grosor cortical de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital) sobre el índice de atrofia global. Por último, se analizó el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en las medidas neuroanatómicas anteriores sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en los distintos dominios cognitivos.

Los resultados del Estudio I pusieron de manifiesto la existencia de estabilidad en la mayoría de las funciones cognitivas evaluadas en la etapa tardía de la mediana edad (50-

60, ± 2 años). Por otro lado, otros trabajos previos de nuestro grupo de investigación también encontraron cierta estabilidad cognitiva en la etapa inicial de la mediana edad (40-50, ± 2 años) (Ferreira, 2012), así como en la etapa inicial de la vejez (65-75, ± 2 años) (Correia, 2010). Sin embargo, se encontró un marcado deterioro cognitivo en un mayor número de variables en la comparación entre los 50 ± 2 y los 65 ± 2 años (Ferreira, 2012). Nos preguntamos si este último resultado se debió al tamaño del intervalo de los años de comparación (15 años vs 10 años), o se debe a que en este intervalo se incluye un punto o período crítico.

3.4.1. TAMAÑO DEL INTERVALO DE COMPARACIÓN VS. PUNTOS CRÍTICOS EN LA DETECCIÓN DE DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO.

3.4.1.1. RENDIMIENTO COGNITIVO

Se realizaron análisis para determinar si la detección de diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo guardaba relación con el tamaño del intervalo de comparación utilizado (10 años vs. 15 años) o con determinados puntos críticos. Éstos análisis revelaron que las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo parecen estar más relacionadas con un punto crítico, en torno a los 65 ± 2 años. En este sentido, entre las edades de 40 ± 2 y 60 ± 2 años, tanto en los intervalos de 10 como de 15 años, fueron pocas variables las que mostraron diferencias asociadas a la edad (3,93%), abarcando las siguientes funciones cognitivas: memoria de trabajo, funciones ejecutivas y componente de recuperación espontánea en memoria visual. Sin embargo, cuando los intervalos incluyeron la edad de 65 ± 2 años, aproximadamente un 36,27% de las variables exploradas mostraron diferencias. Éstas variables incluyeron los siguientes dominios

cognitivos: velocidad de procesamiento (cognitivo y motor), funciones visoconstructivas, memoria de trabajo y funciones ejecutivas, memoria verbal (recuerdo inmediato y demorado), memoria visual (recuerdo inmediato, demorado y reconocimiento) y funciones lingüísticas (denominación de sustantivos y acciones). Además, la proporción de variables significativas es similar entre los intervalos de 10 (24,8%) y de 15 años (30,11%) cuando está incluida la edad de 65 ± 2 años. Por lo tanto, nuestros hallazgos sugieren que las diferencias en el rendimiento cognitivo asociado a la edad guardan relación con un punto crítico, en torno a los 65 ± 2 años, siendo independientes del intervalo de edad que se compare. En este sentido, Finkel et al. (2003) a partir de un estudio longitudinal, concluyen que se produce una aceleración del deterioro cognitivo en la transición entre la mediana edad y la vejez, en torno a los 65 años. Estudios de este tipo, sobre el tamaño del intervalo de comparación aportan información relevante de cara a la interpretación de resultados en investigaciones sobre las diferencias cognitivas asociadas a la edad. A pesar de ello, no constituye un aspecto muy investigado. Por otro lado, con el objetivo de conocer la trayectoria del deterioro cognitivo asociado a la edad a lo largo de la vida, también podría resultar interesante aumentar el rango de edad, desde la adultez temprana a etapas más avanzadas de la vejez.

3.4.1.2. SUSTRATO NEUROANATÓMICO

A nivel neuroanatómico se estudiaron las medidas globales de volumen de sustancia gris, grosor cortical, volumen de sustancia blanca y volumen de LCR entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años. Los resultados mostraron que el volumen global de sustancia blanca y de LCR permanecieron invariables a lo largo del rango de edad. Sólo se detectaron diferencias en las medidas de sustancia gris. En este sentido, se encontró que el

establecimiento de intervalos de comparación de 15 años mostró ser más sensible a la detección de diferencias asociadas a la edad que el establecimiento de intervalos de comparación de 10 años. Asimismo, los resultados sugieren que las diferencias podrían comenzar a detectarse en torno al punto crítico de 55 ± 2 años. Por lo tanto, en el estudio del sustrato neuroanatómico, concretamente de la sustancia gris, la detección de las diferencias asociadas a la edad está relacionada tanto con el intervalo de edad que se compare, intervalos de 15 años más sensibles que intervalos de 10 años, aunque también establece un punto crítico en torno a los 55 años.

El grosor cortical es una medida más sensible a las diferencias asociadas a la edad que el volumen de sustancia gris. Este hallazgo coincide con los del Estudio I de la presente Tesis, en el que también se encontró una mayor sensibilidad de las medidas de grosor cortical frente a las de volumen a la hora de detectar diferencias neuroanatómicas asociadas a la edad entre los 50 ± 2 y los 60 ± 2 años. Asimismo, Hutton et al. (2009), tras un estudio de comparación de estas técnicas, concluyó que ambas presentaban datos consistentes, pero que la de grosor cortical era más sensible a los efectos de la edad. Dado que el volumen supone una medida más global que integra tanto cambios en el grosor como en el área de la superficie (Lemaître, 2012), las medidas de grosor cortical podrían permitir una detección más específica de los procesos histopatológicos propios del envejecimiento normal. Se ha sugerido que estos cambios están más relacionados con el grosor cortical que con el volumen. Por otro lado, no conocemos trabajos que estudien el efecto de comparar diferentes intervalos de edad en la detección de diferencias neuroanatómicas asociadas a la edad. Por lo tanto, también resultan novedosos nuestros hallazgos en este sentido. Al igual que comentamos en el apartado del rendimiento cognitivo, sería recomendable la realización de estudios futuros para profundizar en esta

línea, aumentando el rango de edad, desde la adultez temprana hasta etapas de vejez más avanzadas.

En resumen, si valoramos de forma conjunta los resultados sobre rendimiento cognitivo y sustrato neuroanatómico, parece que las diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico, específicamente en la sustancia gris, comienzan a detectarse más tempranamente (en torno a los 55 ± 2 años), alrededor de unos 10 años antes que las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo (en torno a los 65 ± 2 años). Jack et al. (2010, 2013) en su modelo sobre los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer, también han descrito que los cambios en marcadores de neuroimagen preceden al deterioro cognitivo propio de la enfermedad. En este sentido, la detección más temprana de diferencias neuroanatómicas asociadas a la edad podría ser un marcador temprano del deterioro cognitivo posterior, ya sea asociado al envejecimiento normal o patológico. Teniendo en cuenta que el presente trabajo constituye una primera fase de una investigación longitudinal llevada a cabo en nuestro grupo de investigación, futuros estudios podrían confirmar esta asociación entre atrofia temprana a nivel neuroanatómico y evolución del deterioro cognitivo. Esta línea de investigación resultaría de gran importancia en el establecimiento de marcadores tempranos del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal y patológico. Esto es de gran relevancia de cara a avanzar en la investigación sobre intervenciones terapéuticas tempranas que permitieran paliar o retrasar el deterioro cognitivo posterior.

3.4.2. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN RENDIMIENTO COGNITIVO Y SUSTRATO NEUROANATÓMICO DESDE LA ETAPA INICIAL DE LA MEDIANA EDAD HASTA EL INICIO DE LA VEJEZ.

Además del estudio de los intervalos de comparación vs. puntos críticos descrito en el apartado anterior, decidimos estudiar la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad durante un período que abarca desde la mediana edad temprana hasta el inicio de la vejez (40-65, ± 2 años). Este tipo de análisis cualitativo nos permite describir las trayectorias de las distintas variables cognitivas y neuroanatómicas asociadas a la edad, detectando períodos de estabilidad, puntos de inflexión, etc. También nos permite detectar diferentes patrones y asociaciones entre distintas variables. Por lo tanto, proporciona información valiosa desde una perspectiva transversal sobre las diferencias asociadas a la edad en diferentes dominios cognitivos y medidas neuroanatómicas, así como de la relación entre los distintos componentes estudiados. Según nuestro conocimiento, únicamente Salthouse (2009) ha estudiado la temporalidad de los cambios cognitivos en muestras transversales. Los dominios cognitivos estudiados por Salthouse (2009) fueron memoria, razonamiento, visualización espacial y velocidad de procesamiento. Al igual que en el presente trabajo, Salthouse (2009) estableció intervalos de 5 años entre los grupos de edad, con el fin de controlar al máximo los efectos de cohorte. El rango de edad estudiado por este autor abarcaba desde los 20 a los 60 años, incluyendo además de la etapa de mediana edad, la etapa de adultez temprana. Otro ejemplo de estudio de temporalidad es el modelo sobre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer de Jack et al. (2010, 2013), aunque en este trabajo se contempla la temporalidad del deterioro cognitivo, no se profundiza en esto, sino en la temporalidad de los biomarcadores de dicha enfermedad. Esto es, variables fisiológicas, bioquímicas y de neuroimagen que pueden ser medidas in vivo y que indican características fisiopatológicas específicas propias de la enfermedad.

3.4.2.1. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL RENDIMIENTO COGNITIVO.

Los dominios establecidos en este análisis cubren un amplio rango de funciones cognitivas, permitiendo así conocer la temporalidad del rendimiento asociado a la edad en una importante cantidad de componentes cognitivos. Como hemos comentado anteriormente, el único trabajo que conocemos de temporalidad en muestras transversales es el de Salthouse (2009), con los dominios de memoria, razonamiento, visualización espacial y velocidad.

La velocidad de procesamiento en las tareas simples presenta, en general, un deterioro más temprano y de mayor magnitud que en tareas complejas, donde la mayoría de las variables mostraron una aceleración más tardía, a partir de los 60 ± 2 años. Salthouse (2009) estudió la trayectoria de un índice de velocidad, encontrando un deterioro lineal entre los 20 y los 60 años, que alcanza su máxima magnitud entre los 50 y los 60 años. El índice de velocidad utilizado por Salthouse (2009) estaba compuesto por tareas de velocidad de procesamiento “complejas”, es decir, asociadas también a otros componentes cognitivos. Asimismo, en estas tareas tampoco se disocia entre el componente cognitivo y motor. Aunque existen numerosos trabajos sobre el deterioro de la velocidad de procesamiento asociado a la edad, la mayoría de ellos incluyen tareas de velocidad de procesamiento “complejas” o que no disocian entre los componentes cognitivo y motor (Brickman et al., 2006; Cerhan, Folsom, Mortimer, Hays y Crum, 1998; Finkel et al., 2003; Gautam, Cherbuin, Sachdev, Wen, y Anstey, 2011; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Zimprich y Mascherek, 2010). En cualquier caso, el deterioro de la velocidad de

procesamiento asociado a la edad ha sido descrito en todos estos trabajos. Respecto a estos trabajos, nuestros resultados son relativamente novedosos en el establecimiento de la temporalidad de la velocidad de procesamiento cognitivo y motor, así como en la subdivisión entre velocidad de procesamiento en tareas “simples” y en tareas “complejas”. Estas divisiones fueron aplicadas también en el trabajo de Ferreira (2012). En resumen, el dominio de la velocidad de procesamiento cognitivo presenta una trayectoria de deterioro asociado a la edad que comienza de manera más temprana y mostrando una mayor magnitud en las tareas simples, pero que también se hace evidente más tardíamente en las tareas complejas, alcanzando en algunas de ellas una -2 DT respecto al grupo de referencia (40 ± 2 años).

Respecto al dominio de **Velocidad de Procesamiento Motor**, nuestros resultados mostraron que también presenta un inicio temprano del deterioro asociado a la edad, en torno a los 55 ± 2 años, así como un importante grado de deterioro, llegando a -2,5 DT a los 65 ± 2 años. No conocemos trabajos que estudien la temporalidad en la velocidad de procesamiento motor.

El dominio de **Atención** presentó una trayectoria de prácticamente invariabilidad a lo largo del rango de edad estudiado ($40-65, \pm 2$ años). Las variables atencionales incluidas en este dominio implican cierto grado de control ejecutivo, es decir, control y monitorización de los recursos atencionales (Stuss, 2006). Aunque no conocemos trabajos que estudien la temporalidad en el dominio cognitivo de atención, existen estudios sobre esta función cognitiva en muestras que abarcan amplios rangos de edad. Zimmerman et al. (2006) describieron una relación no lineal entre la edad y el rendimiento atencional medido a través de un índice de control ejecutivo. Este índice mostró estabilidad entre los

21 y 30 años, y un rápido deterioro a partir de los 30-40 años. No obstante, una vez controlada la velocidad de procesamiento, las diferencias en el componente de control ejecutivo desaparecieron (Fernandez-Duque y Black, 2006; Jennings et al., 2007). Por lo tanto, el dominio de atención, parece mantenerse estable hasta etapas más avanzadas del envejecimiento. En este sentido, Correia (2010), en su trabajo con una muestra de personas entre 65 ± 2 y 75 ± 2 años, describió que la edad afecta en mayor medida aquellas funciones atencionales relacionadas con el rastreo visual y las habilidades grafo-motoras.

En cuanto a las **funciones visoperceptivas, visoconstructivas y visoespaciales**, los componentes aquí incluidos se comportaron de forma algo diferente. Por un lado, atendiendo a las funciones visoperceptivas, los componentes de percepción de caras y discriminación visual, se diferenciaron en el grado de complejidad de la tarea, y esto se refleja en la trayectoria del rendimiento de cada una. En este sentido, el componente de discriminación visual permaneció invariable a lo largo del rango de edad mientras que el de percepción de caras presentó una trayectoria de deterioro lineal llegando a -1 DT a los 60 ± 2 años y, luego se estabilizó hasta los 65 ± 2 años. Por otro lado, los componentes de las funciones visoconstructivas y visoespaciales se comportaron de forma más similar, presentando una trayectoria con una aceleración en el deterioro a partir de los 55 ± 2 años. Estas trayectorias ponen de manifiesto un deterioro más temprano de las funciones visoperceptivas (en torno a los 60 ± 2 años), mientras que las funciones visoconstructivas y visoespaciales parecen seguir un patrón de deterioro lineal que alcanza una magnitud de deterioro ligeramente superior que el de las funciones visoperceptivas. Estos resultados podrían estar relacionados con la mayor complejidad que presentan las tareas incluidas en las funciones visoconstructivas y visoespaciales. Esto se conectaría con una mayor implicación de las funciones ejecutivas en este tipo de tareas. Por ejemplo, en nuestro

grupo hemos demostrado recientemente la implicación de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas en la misma tarea visoconstructiva utilizada en esta Tesis (Ferreira et al., 2014).

Las variables incluidas en el dominio de **funciones ejecutivas** presentaron unas trayectorias un tanto dispares y con diferentes magnitudes de deterioro. Por un lado, los componentes de flexibilidad cognitiva, memoria operativa para material visual y sensibilidad a la interferencia presentaron un inicio más temprano de deterioro asociado a la edad, a partir de los 50 ± 2 , y de mayor magnitud. Los componentes de fluidez semántica y fluidez de acciones presentaron un inicio de deterioro algo más tardío, entre los 50 ± 2 y los 60 ± 2 . Por último, los de fluidez fonética y memoria operativa para material verbal se mostraron prácticamente invariables a lo largo del rango de edad estudiado. De esta forma, parece que las tareas más complejas mostraron un inicio de deterioro más temprano y de mayor grado. Por otro lado, el hecho de que el rendimiento en fluidez semántica muestre una trayectoria de deterioro más temprano que en fluidez fonética puede parecer un resultado no esperable. En este sentido, se esperaría que el rendimiento en la tarea de fluidez fonética mostrara un deterioro más temprano, dado que está más relacionado con el funcionamiento del lóbulo frontal que el rendimiento en fluidez semántica, más relacionado con el funcionamiento del lóbulo temporal (Troyer et al., 1997). Sin embargo, Ferreira (2012), encontró un efecto de la edad sobre el rendimiento únicamente en la modalidad de fluidez semántica en una muestra con edades comprendidas entre los 40 ± 2 y los 50 ± 2 años, aunque dicho efecto se perdió al realizar el análisis *post-hoc*. Asimismo, aunque el deterioro de la fluidez verbal asociado a la edad está ampliamente documentado, los resultados obtenidos en trabajos con muestras de amplio rango de edad son contradictorios. En este sentido, algunos autores describen una afectación diferencial

según la modalidad de la tarea, fonética vs. semántica (Foldi, et al., 2003; Troyer et al., 1997), mientras que otros describen una afectación similar de ambas modalidades con la edad (Álamo et al., 2002; Bolla et al., 1998). Este patrón de resultados podría explicarse por la influencia de variables moduladoras como el nivel educativo. La mayoría de estos trabajos no controlan el efecto del nivel educativo sobre la fluidez verbal, ni tampoco el efecto de la velocidad de procesamiento. En nuestro Estudio I hemos señalado la importancia de controlar estos factores.

En cuanto a las **funciones premotoras**, los resultados sugieren que el deterioro asociado a la edad en las funciones premotoras es sutil, ya que la máxima magnitud alcanzada a los 65±2 años fue menor a -1,5 DT. No conocemos trabajos sobre la temporalidad de las funciones premotoras con la edad. Además, existen escasas investigaciones sobre el deterioro de las funciones premotoras asociado a la edad. Los trabajos de Ardila et al. (2000) con muestras amplias de edad (16-85 años), no encontraron efecto de la misma sobre las Alternancias Motoras, pero sí sobre Coordinación Recíproca e Inhibición Motora. En cualquier caso, estos autores no especifican entre que grupos de edad se encontraron las diferencias. Por lo tanto, los datos disponibles hasta ahora apuntan a una trayectoria de relativa estabilidad con la edad del dominio de las funciones premotoras.

Los dominios de **Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo y Reconocimiento** se comportaron de forma muy parecida. En general, mostraron una trayectoria similar de prácticamente estabilidad o ligero deterioro con aceleración a partir de los 55/60, ±2 años. Si observamos las gráficas de temporalidad estableciendo la distinción entre memoria verbal y visual, parece que las tareas de contenido verbal

(TAVEC y TEXTOS) presentaron una mayor magnitud de deterioro a los 65 ± 2 años en el recuerdo a largo plazo (-2 y -1 DT, respectivamente), mientras que las de contenido visual (DIBUJOS y 8/30 SRT) lo hicieron en el recuerdo inmediato (-2,2 y -1 DT, respectivamente). Salthouse (2009) describe un dominio de memoria formado por las variables “Recuerdo de Palabras”, “Memoria Lógica” y “Pares Asociados” obtenidos a partir de la “*Wechsler Memory Scale III*”. De estas variables, la de “Recuerdo de Palabras” es un índice de memoria a largo plazo, y las de “Memoria Lógica” y “Pares Asociados” son medidas de memoria inmediata. Todas las variables siguen una trayectoria similar de ligero deterioro asociado a la edad que muestra una mayor magnitud entre los 55 y 60 años. Sin embargo, el hecho de que este autor no haya incluido en su estudio un grupo de 65 años y que las pruebas incluidas en el dominio de memoria no coincida con las utilizadas por nosotros, no nos permite una comparación directa de los resultados. Por lo tanto, respecto al dominio de memoria podríamos concluir, de manera general, que la trayectoria de los diferentes componentes (recuerdo inmediato, a largo plazo y reconocimiento) es bastante similar, mostrando una aceleración de deterioro asociado a la edad entre los 55 ± 2 y 60 ± 2 años. Asimismo, si atendemos a las distintas modalidades, verbal y visual, parece que la memoria verbal presenta una mayor afectación en el recuerdo a largo plazo, mientras que la memoria visual lo hace en el recuerdo inmediato. Una posible explicación podría ser que la adquisición de memoria visual es más compleja que la verbal, quizás debido al sobre-entrenamiento educativo de la modalidad verbal, pero que la recuperación espontánea de memoria visual sea a su vez más difícil que la verbal, dada la dificultad para generar estrategias de recuperación. En este sentido, las tareas de memoria verbal facilitan la generación de estrategias semánticas o seriales. Sin embargo, los estímulos de las tareas de memoria visual carecen de sentido o asociación semántica o pictórica. No conocemos trabajos que estudien esta distinción entre los tipos de afectación

en los distintos componentes de la memoria verbal y visual. Si bien, nos parece una línea de estudio interesante a desarrollar en un futuro.

En cuanto al dominio de **Lenguaje**, el rendimiento en la tarea de Denominación de Acciones mostró un inicio ligeramente más temprano de deterioro que en otras tareas de lenguaje. Sin embargo, resulta más llamativa la aceleración que se observó en la tarea de Denominación de Sustantivos a los 55 ± 2 , ya que llegó a una magnitud de $-1,5$ DT, mientras que en Denominación de Acciones y Asociación Semántica, la aceleración más llamativa se produce entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años. Tampoco hemos encontrado trabajos que estudien la temporalidad de estas funciones lingüísticas. Además, las publicaciones científicas realizadas con amplios rangos de edad que aportan datos respecto a la relación entre el rendimiento en estas tareas y la edad, plantean un panorama aparentemente contradictorio. Por un lado, algunos trabajos apoyan nuestros hallazgos, ya que describen un efecto de la edad en tareas de denominación por confrontación visual y de denominación de acciones en muestras de 19 a 60 años y de 50 a 88 años (Mackay et al. 2002; Pineda et al., 1998). Borod et al. (1980), describen la existencia de cambios en denominación que incluso, parecen ya evidentes desde edades muy tempranas, entre los 30 y los 50 años. Por otro lado, algunos autores describen que el rendimiento en tareas de denominación no presenta un deterioro asociado a la edad previo a los 70 años, siendo esta la edad a partir de la cual se evidencia un deterioro significativo (Albert et al. 1988; Kent y Luszcz, 2002; Nicholas et al. 1985; Tombaugh y Hubley, 1997). Por lo tanto, se requiere profundizar en el análisis del rendimiento en estas tareas y su relación con la edad para intentar clarificar este panorama de datos contradictorios.

En **resumen**, a nivel general, los dominios que se afectan más tempranamente en

relación con la edad son los de Velocidad de Procesamiento en Tareas Simples, Velocidad de Procesamiento Motor y Lenguaje. Estos dominios cognitivos presentan un promedio de deterioro a los 65 ± 2 años de entre -2 y -2,5 DT. Los siguientes dominios cognitivos en cuanto a la magnitud promedio de deterioro alcanzada a los 65 ± 2 años, aproximadamente -1,5 DT, fueron los de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas Complejas y Memoria a Largo Plazo. Asimismo, los dominios de Funciones Ejecutivas, Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas, Memoria Inmediata y por Reconocimiento, y Funciones Premotoras presentaron un deterioro menos marcado, entre -0,5 y -1 DT a los 65 ± 2 años. Por último, el dominio de Atención permaneció prácticamente invariable a lo largo del rango de edad estudiado. Los resultados sugieren que tanto la velocidad de procesamiento cognitivo como motor, son de los dominios que se deterioran más tempranamente. Varios autores coinciden en describir la velocidad de procesamiento como un síntoma temprano del envejecimiento cognitivo (Finkel et al., 2003; Meijer y Groot, 2009; Schaie 1989; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Zimprich y Mascherek, 2010). Otro de los dominios que parecen presentar un inicio temprano de deterioro es el lenguaje, en especial, el componente de acceso al léxico. Sin embargo, parece que este resultado cuenta con poco apoyo científico, ya que la mayoría de trabajos coinciden en señalar que la denominación parece encontrarse prácticamente invariable hasta los 70 años aproximadamente, edad a partir de la que comienza a detectarse un deterioro importante (Albert et al., 1988; Kent y Luszcz, 2002; Nicholas et al., 1985; Tombaugh y Hubley, 1997). Sin embargo, estos resultados podrían estar relacionados con las diferencias existentes a nivel visoperceptivo, ya que siguiendo a Morrison, Hirsh y Duggan (2003) la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre adultos jóvenes y mayores podría explicar las diferencias en denominación de estímulos pictóricos. Por último, sería importante destacar que el dominio de Funciones Ejecutivas es considerado

como uno de los dominios cognitivos sobre los que existe un mayor consenso de deterioro asociado a la edad (Dempster, 1992; Tisserand y Jolles, 2003; West, 2000). Si contemplamos los componentes incluidos en el mismo, parece que existe una gran variabilidad en cuanto a la magnitud de deterioro que éstos presentan, lo que conlleva un promedio de deterioro asociado a la edad, del propio dominio, menos marcado. Por lo tanto, esto podría estar indicando que no todas las tareas con componente ejecutivo muestran un deterioro temprano asociado a la edad. En este sentido, sería conveniente intentar definir mejor este dominio, quizás diferenciando tareas simples de tareas complejas. En este sentido, la tarea de denominación implica cierto componente ejecutivo de búsqueda activa de estrategias para acceder al léxico. Esta tarea fue una de las que mostró un deterioro más temprano y de mayor magnitud en nuestro trabajo.

En general, este diseño basado en la temporalidad de las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo supone una contribución novedosa al estudio del envejecimiento cognitivo. Esta contribución está basada en la cantidad de información aportada respecto a las trayectorias del rendimiento relacionado con la edad, en un amplio rango de dominios cognitivos, así como en los componentes que forman cada uno de ellos. En este sentido, son varias las cuestiones a destacar en este trabajo. En primer lugar, proporciona una representación gráfica del rendimiento relacionado con la edad en los componentes incluidos en cada dominio así como del promedio de los propios dominios en sí, resultando muy útil para visualizar las trayectorias que muestran cada uno de ellos durante la mediana edad y el inicio de la vejez. Esto permite integrar todos los elementos comentados. Por otro lado, aporta información respecto a qué dominios cognitivos presentan un deterioro más temprano y cuales se deterioran más tardíamente. Esta información permite establecer perfiles de afectación neuropsicológica asociados a la edad

en la etapa de mediana edad y en el inicio del envejecimiento. Esto creemos puede ser de gran utilidad tanto en la vertiente clínica como de investigación. Desde un punto de vista clínico, permite establecer un perfil neurosicológico de envejecimiento normal y su evolución durante el período de mediana edad hasta la inicio de la vejez. Esto puede ser útil de cara a establecer marcadores tempranos de deterioro cognitivo, tanto para generar intervenciones terapéuticas que contribuyan a ralentizar el deterioro, como para definir unos criterios claros de deterioro asociado al envejecimiento normal que permitan determinar cuándo éste empieza a ser patológico. Asimismo, también presenta sus limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal, de manera que el efecto de cohorte podría sesgar los resultados. Sin embargo, para minimizar al máximo este posible error, utilizamos un diseño de “*narrow age cohort*”, de forma que la distancia entre los grupos de edad a comparar fuera mínima (5 años). Asimismo, los grupos de edad estaban equiparados en variables relevantes para reducir el efecto generacional, como puede ser el nivel educativo, el rendimiento en Información, y sexo (dada su interacción con aspectos educativos). Además, nuestro estudio forma parte de una primera fase de una investigación longitudinal llevada a cabo en nuestro grupo de investigación, por lo que estos resultados podrán ser confirmados en futuros estudios longitudinales.

3.4.2.2. TEMPORALIDAD DE LAS DIFERENCIAS NEUROANATÓMICAS RELACIONADAS CON LA EDAD.

En el estudio de la temporalidad de las medidas neuroanatómicas únicamente se incluyeron medidas de sustancia gris, dado que las medidas de sustancia blanca y de LCR no mostraron diferencias asociadas a la edad en esta etapa (40-60, ± 2 años). En este sentido, se incluyó una medida de Atrofia Global con el fin de estudiar la

posible existencia de cambios cerebrales a nivel global, así como medidas de volumen de sustancia gris y grosor cortical globales para cada lóbulo cerebral: frontal, temporal, parietal y occipital.

El índice de **Atrofia Global** aporta información respecto a la atrofia cerebral asociada a la edad. Este índice mostró una aceleración entre los 60 ± 2 y 65 ± 2 años que llegó a alcanzar una magnitud de -1 DT. Esta trayectoria sugiere que aunque entre los $55/60$, ± 2 años comienzan a detectarse diferencias asociadas a la edad en el volumen regional de sustancia gris y en el grosor cortical, éstas no repercuten en la atrofia cerebral global hasta los $60\pm 2/65\pm 2$ años. Por lo tanto, estas diferencias regionales en volumen y grosor podrían ser consideradas indicadores tempranos de la atrofia global que se produce en el envejecimiento normal. No conocemos trabajos que estudien la temporalidad de este índice o su relación con la edad. Sin embargo, existen dos trabajos que incluyen esta medida de atrofia cerebral global aplicada a población patológica, Esclerosis Múltiple (Ferreira et al., 2014) y Enfermedad de Alzheimer (Ferreira et al., 2015). En este último trabajo, esta medida se ha propuesto como un marcador útil para monitorizar la atrofia asociada a la Enfermedad de Alzheimer tanto a nivel transversal como longitudinal.

Según las trayectorias de las medidas de **volumen de sustancia gris** de los lóbulos cerebrales, aunque el deterioro en el lóbulo parietal y frontal alcanzó aproximadamente la misma magnitud a los 65 ± 2 años, el inicio del deterioro es más temprano en el lóbulo parietal, con aceleración a partir de los 45 ± 2 años. En cambio, el deterioro en el lóbulo frontal mostró una trayectoria continua hasta los 60 años, manteniéndose estable hasta los 65 años. El deterioro en el lóbulo temporal se acelera en torno a los 60 ± 2 años. No se observan variaciones importantes en la trayectoria de deterioro del volumen del lóbulo

occipital. Los estudios existentes sobre la relación entre el volumen de sustancia gris y la edad realizados con muestras con amplios rangos de edad, han encontrado de forma general un efecto de la edad sobre el volumen de sustancia gris (Abe et al., 2008; Allen, et al., 2005; Fjell et al., 2009a; Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2005, 2012; Long et al., 2012; Taki et al., 2013; Tremblay et al., 2013; Wellington et al., 2013). Además, describen un deterioro con una trayectoria constante, progresiva, lineal y de escasa magnitud, lo que apoya los resultados obtenidos en este estudio de temporalidad.

En cuanto a las medidas de **grosor cortical**, las trayectorias de deterioro asociado a la edad son más evidentes en todos los lóbulos cerebrales que en el caso de las medidas de volumen. Asimismo, también fueron los lóbulos parietal y frontal los que mostraron un inicio más temprano de deterioro, con aceleración a partir de los 50 ± 2 años, y alcanzaron una mayor magnitud a los 65 ± 2 años, entre 2 y -1,5 DT. El lóbulo temporal mostró una aceleración más tardía en el deterioro, entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años, alcanzando una magnitud de -1 DT. Por último, la trayectoria del lóbulo occipital presentó una aceleración a partir de los 55 ± 2 años que alcanzó una magnitud de -1,2 DT a los 65 ± 2 años. Numerosos trabajos realizados con amplios rangos de edad han descrito un efecto de la edad en el grosor cortical a nivel global (Fjell et al., 2014; Hogstrom et al. 2013; Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Salat et al., 2004; Tremblay et al., 2013; van Velsen et al., 2013). Además, algunos autores también han encontrado un efecto de la edad en regiones parietales (Burzynska et al., 2012; Kim et al., 2012; Lemaître et al., 2012; Long et al., 2012), incluso algunos de ellos describen que es el lóbulo cerebral que muestra más cambios asociado a la edad en el grosor cortical (Kim et al., 2012; Long et al., 2012), coincidiendo con nuestros resultados. También existe un amplio consenso sobre el deterioro del grosor cortical relacionado con la edad en regiones frontales (Burzynska et

al., 2012; Gautam et al., 2013; Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2012; Salat et al., 2004; Tremblay et al., 2013; Ziegler et al., 2010). Sin embargo, existe menos evidencia respecto a una afectación temprana en el grosor cortical del lóbulo occipital, aunque algunos autores describen cambios en el grosor de la corteza calcarina (Fjell et al., 2009b; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010).

Por lo tanto, si tenemos en cuenta que la medida de grosor cortical muestra una afectación más temprana en el lóbulo frontal respecto a la medida de volumen, y que también muestra deterioro en el lóbulo occipital, podemos concluir que parece un marcador estructural más sensible en la detección de deterioro asociado a la edad que el volumen (Hutton et al., 2009; Lemaître et al., 2012). Como ya hemos comentado, según Lemaître et al. (2012), las medidas de grosor cortical podrían ser más sensibles a los parámetros histológicos implicados en los cambios corticales asociados a la edad. Mientras que el volumen es una medida más global, que implica tanto cambios en el grosor cortical como en el área de la superficie (plegamientos). Por otro lado, el hallazgo de un inicio temprano del deterioro y de mayor magnitud en el lóbulo parietal cuestiona la hipótesis de deterioro antero-posterior asociado a la edad descrita en numerosos trabajos (Bennett, Madden, Vaidya, Howard y Howard, 2009; Jernigan et al., 1991; Raz, Gunning y Head, 1997; Yoon, Shim, Lee, Shon y Yang, 2008). Sin embargo, algunos estudios apoyan nuestros resultados ya que han demostrado un deterioro asociado a la edad en regiones sensoriales posteriores (Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Por lo tanto, se requieren estudios futuros que permitan clarificar la naturaleza de los procesos de deterioro neuroanatómico relacionados con la edad.

3.4.3. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD ENTRE DIFERENTES DOMINIOS COGNITIVOS

En el estudio de la temporalidad sobre el rendimiento en diferentes dominios cognitivos en la etapa que abarca desde los 40 ± 2 a los 65 ± 2 años, se observó que algunos dominios presentaron un promedio de inicio más temprano de deterioro asociado a la edad mientras que otros mostraron un promedio de inicio más tardío o no presentaron deterioro durante todo el rango de edad. Los dominios cognitivos que mostraron un promedio de inicio más temprano de deterioro y de mayor magnitud fueron la Velocidad de Procesamiento y el Lenguaje (Denominación de verbos y sustantivos y Asociación Semántica). Por otro lado, los dominios Memoria, Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas, Funciones Ejecutivas y Funciones Premotoras mostraron un promedio de inicio más tardío de deterioro. Asimismo, el dominio Atención no mostró deterioro asociado a la edad durante todo el rango de edad estudiado. A partir de estos hallazgos, nos planteamos analizar si las diferencias asociadas a la edad en los dominios que presentaron un promedio de inicio más temprano de deterioro mediatizaban las diferencias asociadas a la edad en los dominios que presentaron un promedio de inicio más tardío del deterioro.

Los resultados de estos análisis de mediación mostraron que las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Tareas Simples mediatizaron el rendimiento asociado a la edad en los tres dominios de memoria (Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo y Reconocimiento), con un grado de atenuación del 46,32% para la Memoria Inmediata, del 56,45% para la Memoria a Largo Plazo y del 24,72% para Reconocimiento. En este sentido, parece que el mayor grado de atenuación se produjo sobre el componente de memoria a largo plazo. No conocemos otros

trabajos que estudien estos efectos de mediación de la velocidad de procesamiento sobre la memoria. Sin embargo, según Salthouse (1996), las diferencias asociadas a la edad en la velocidad de procesamiento explican la mayoría de varianza relacionada con la edad en el rendimiento cognitivo, incluido el rendimiento en tareas de memoria a corto y largo plazo.

Por otro lado, también mostraron que las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Motor mediatizaron las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas, con un grado de atenuación del 48,11%. Teniendo en cuenta que la ejecución de las tareas Visoconstructivas, especialmente, requieren cierto componente motor y las puntuaciones obtenidas dependen del tiempo de ejecución, este efecto de mediación resulta esperable, aunque no tenemos precedentes en estudios anteriores.

Las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Lenguaje presentaron un efecto de mediatización sobre las diferencias asociadas a la edad en los dominios de Memoria Inmediata (grado de atenuación del 62,13%), Memoria a LP (grado de atenuación del 63,55%) y Reconocimiento (grado de atenuación del 53,29%). Estos resultados sugieren que el lenguaje, y más concretamente, el acceso al léxico, tienen un papel importante en el recuerdo de información, tanto de manera inmediata, como a largo plazo y reconocimiento.

Por último, debemos tener en cuenta que no se pudieron realizar los análisis de mediación del dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas Complejas sobre el rendimiento en dominios cognitivos con inicio de deterioro más tardío, debido a que no se cumplía la tercera condición de Baron y Kenny (1986), que hace referencia a la

existencia de una relación significativa entre el dominio cognitivo con inicio temprano de deterioro y el rendimiento en dominios cognitivos con inicio más tardío de deterioro, cuando la edad también estaba incluida en el modelo.

En **resumen**, en este apartado hemos obtenido información que consideramos relevante respecto a qué dominios cognitivos que presentan un inicio más temprano de deterioro asociado a la edad pueden mediatizar las diferencias asociadas a la edad en otros dominios que presentan un inicio de deterioro más tardío. Esta información podría tener utilidad clínica. En este sentido, una vez se objetive mediante una evaluación neuropsicológica un deterioro temprano en alguno de estos dominios, podría plantearse una intervención de estimulación cognitiva con el fin de intentar preservar los dominios cognitivos que aquí demostramos dependen en cierta medida de estos dominios y que podrían deteriorarse más tardíamente. Por ejemplo, se si se detectase un deterioro temprano en la velocidad de procesamiento motor, se podría tratar de estimular esta función y también las habilidades visoconstructivas, pues ahora conocemos la relación de mediatización entre ambas.

3.4.4. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL VOLUMEN Y GROSOR CORTICAL SOBRE LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA EDAD EN EL ÍNDICE DE ATROFIA GLOBAL

Teniendo en cuenta el hecho de que encontramos un deterioro asociado a la edad en el volumen de sustancia gris y en el grosor cortical de distintos lóbulos cerebrales, así como en el índice de atrofia global, nos preguntamos si estas diferencias asociadas a la edad en los lóbulos cerebrales podrían estar mediatizando la atrofia global encontrada a nivel cortical. En este sentido, los análisis de mediación de las diferencias asociadas a la

edad en las medidas de **volumen de sustancia gris** en los lóbulos cerebrales no pudo realizarse porque no se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986) en ninguno de los casos. Por otro lado, en los análisis de mediación del **grosor cortical**, los resultados mostraron un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor del lóbulo frontal sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global, con un grado de atenuación del 11,42%. Sin embargo, tampoco pudo realizarse el análisis de mediación de las medidas de grosor cortical del resto de lóbulos cerebrales porque tampoco se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986). En cualquier caso, teniendo en cuenta que encontramos un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal sobre el índice de atrofia global, comprobamos si este efecto de mediación lo ejercían ambos hemisferios cerebrales o era asimétrico. Para ello, analizamos la mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal derecho e izquierdo sobre el índice de atrofia global. Se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal derecho sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global, con un grado de atenuación del 11,82%. Sin embargo, no pudimos comprobar la existencia de un efecto de mediación del lóbulo frontal izquierdo dado que tampoco se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986) en este análisis. Estos análisis aportan más datos a la discusión planteada anteriormente sobre el patrón de atrofia antero-posterior asociado al envejecimiento normal. En este caso, parece que la atrofia global entre los 40 y 65 años se encuentra asociada al deterioro del lóbulo frontal, lo que apoyaría la importancia del deterioro de este lóbulo sobre el índice de atrofia global. Aunque nuestros análisis anteriores mostraban que también existen diferencias asociadas a la edad en el lóbulo parietal, parece que es el deterioro frontal el que tiene una mayor relación con la atrofia global. El hecho de que este resultado se verifique sólo para el grosor cortical y

no para el volumen sugiere, nuevamente, que la técnica de grosor cortical es más sensible a la atrofia cerebral asociada a la edad.

El índice de Atrofia Global hace referencia al volumen cerebral total (volumen total de sustancia gris + volumen total de sustancia blanca) dividido entre el volumen total del LCR. En este sentido, cabe destacar que, a pesar de ser un índice obtenido a partir de medidas de volumen, tanto de sustancia gris como de sustancia blanca y LCR, está mediatizado por medidas de grosor cortical. La explicación para ello puede estar relacionada con el hecho de que el volumen es una medida que integra cambios tanto en el grosor cortical como en los plegamientos del manto cortical (Lemaître et al., 2012). Este índice se puede utilizar para tener una referencia del nivel de atrofia de un individuo, y sirve para monitorizar el deterioro a lo largo del tiempo, tanto fruto del envejecimiento normal como patológico.

3.4.5. MEDIACIÓN DE LAS DIFERENCIAS EN LA SUSTANCIA GRIS SOBRE LAS DIFERENCIAS COGNITIVAS ASOCIADAS A LA EDAD

Se estudió el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en las medidas de sustancia gris incluidas en el análisis de temporalidad sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en los distintos dominios cognitivos. En este sentido, se calculó el efecto de mediación tanto sobre el promedio de cada dominio como sobre variables específicas incluidas en los distintos dominios.

Con respecto a la mediación del Índice de Atrofia Global sobre el rendimiento cognitivo, se encontró que el deterioro relacionado con la edad en las funciones

visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas está mediatizado por el Índice de Atrofia Global relacionado con la edad. Asimismo, también el rendimiento asociado a la edad en el dominio de memoria inmediata está mediatizado por las diferencias asociadas a la edad en el Índice de Atrofia Global. El grado de atenuación sobre las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas es del 70,28% y sobre la memoria inmediata es del 51,84%. Estos resultados sugieren que Índice de Atrofia Global puede ser un buen indicador de deterioro cognitivo asociado a la edad. Además, si tenemos en cuenta el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el grosor cortical del lóbulo frontal sobre el Índice de Atrofia Global discutido en el apartado anterior, es coherente con el efecto de mediación de este índice sobre la memoria inmediata, en cuyo funcionamiento está muy implicado el lóbulo frontal. Asimismo, aunque las funciones ejecutivas están implicadas en el rendimiento de las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas esta mediación sugiere que el Índice de Atrofia Global también implica atrofia en los lóbulos parietales, temporales y, probablemente, occipitales. Dada la ausencia de estudios de previos, se requieren investigaciones futuras que profundicen en estos resultados, y que relacionen la Atrofia Global asociada a la edad con el deterioro cognitivo asociado a la edad en diferentes dominios cognitivos.

El análisis de mediación de las diferencias asociadas a la edad en volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en los distintos dominios cognitivos no pudo llevarse a cabo porque no se cumplió la tercera condición de Baron y Kenny (1986). No existía una relación significativa entre la sustancia gris y el rendimiento cognitivo cuando la edad también estaba incluida en el modelo.

Se analizó también el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en

el volumen de sustancia gris sobre el deterioro asociado a la edad en las variables incluidas en los distintos dominios cognitivos. En estos análisis se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen de sustancia gris del lóbulo frontal sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en la tarea de Denominación de Acciones, con un grado de atenuación del 50,47%. Este efecto de mediación podría explicarse dada la implicación de los procesos ejecutivos en la búsqueda de estrategias de acceso al léxico. No conocemos trabajos que relacionen el rendimiento en una tarea de denominación de acciones con su sustrato neuroanatómico. Sería recomendable estudios futuros que indaguen de forma más exhaustiva a nivel regional, con el fin de investigar qué región específica del lóbulo frontal es la que mediatiza las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en Denominación de Acciones.

Por otro lado, se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen de sustancia gris del lóbulo temporal sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en el FRT, con un grado de atenuación en este caso del 97,37%. Esta tarea implica la activación de procesos complejos para integrar una gran cantidad de información visoperceptiva y visoespacial específica. En este sentido, dado que en el sustrato neuroanatómico del rendimiento en el FRT está implicado el lóbulo temporal, esta mediatización resulta coherente. Únicamente hemos encontrado un trabajo que estudia los correlatos neuroanatómicos en el FRT (Tranel, Vianna, Manzel, Damasio y Grabowski, 2009). Estos autores encontraron que un peor rendimiento en el FRT estaba asociado con lesiones en las áreas parietales posteriores e inferiores derechas y ventral occipito-temporal (giro fusiforme).

Estos hallazgos obtenidos mediante los análisis de mediación suponen un avance

en el conocimiento del envejecimiento normal. En este sentido, nos parece de gran importancia el estudio de los cambios asociados a la edad en la mediana edad, tanto a nivel cognitivo como neuroanatómico, para definir los estadios tempranos del envejecimiento. Como ya comentamos en el apartado de la temporalidad en el rendimiento cognitivo, la principal limitación de este trabajo es que su diseño es transversal, lo que conlleva la presencia de sesgos debido a los efectos de cohorte. Sin embargo, se establecieron distancias cortas (5 ± 2 años) entre los grupos de edad para minimizar, en la medida de lo posible, este problema. Además, hemos equiparado los diferentes grupos en variables relevantes para reducir las diferencias culturales entre grupos de edad (nivel educativo, rendimiento en Información y distribución de sexo). Por otro lado, como también hemos comentado ya, nuestros resultados conforman la primera fase de un estudio longitudinal, por lo que podrán ser complementados mediante trabajos realizados con este tipo de diseño. En definitiva, creemos que estos estudios de mediación resultan muy novedosos en el campo del envejecimiento cognitivo y neuroanatómico, y consideramos la importancia de seguir profundizando en esta línea en estudios futuros, tanto con diseños transversales como longitudinales.

3.5. CONCLUSIONES

- 1) La detección de diferencias cognitivas asociadas a la edad entre los 40 ± 2 y los 75 ± 2 años guardan relación con un punto crítico, en torno a los 65 ± 2 años, siendo independientes del intervalo de edad que se compare (10 vs. 15 años).
- 2) La detección de diferencias asociadas a la edad a nivel neuroanatómico, concretamente en la sustancia gris, entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años, guarda relación con un punto crítico en torno a los 55 ± 2 años. Al mismo tiempo, también se relaciona con el establecimiento de intervalos de comparación, mostrándose más sensible el intervalo de 15 años frente al de 10 años en la detección de diferencias.
- 3) El estudio de los intervalos de comparación vs. puntos críticos, pone de manifiesto que las diferencias asociadas a la edad en el sustrato neuroanatómico (sustancia gris) comienzan a detectarse más tempranamente (en torno a los 55 ± 2 años), alrededor de unos 10 años antes, que las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo (en torno a los 65 ± 2 años).
- 4) A nivel cognitivo, el estudio de temporalidad entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años, pone de manifiesto que de manera general, la mayoría de dominios cognitivos y componentes de dichos dominios muestran un mayor deterioro entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años. Los dominios cognitivos que se afectan más tempranamente en relación con la edad son los de Velocidad de Procesamiento en Tareas Simples, Velocidad de Procesamiento Motor, Lenguaje, presentando un inicio de deterioro en la etapa temprana de la mediana edad. También son los que presentan una mayor magnitud

de deterioro (entre -2 y -2,5 DT) a los 65 ± 2 años. Los dominios cognitivos Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas Complejas y Memoria a Largo Plazo fueron los siguientes que mostraron una mayor magnitud de deterioro (-1,5 DT) alcanzados los 65 ± 2 años. Los dominios de Funciones Ejecutivas, Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas, Memoria Inmediata y por Reconocimiento, y Funciones Premotoras presentaron un deterioro menos marcado (entre -0,5 y -1 DT) a los 65 ± 2 años. Por último, el dominio de Atención resultó invariable durante la etapa completa de mediana edad y el inicio de la vejez.

- 5) A nivel neuroanatómico, el estudio de temporalidad entre los 40 ± 2 y los 65 ± 2 años puso de manifiesto respecto al volumen, una atrofia de similar magnitud en el lóbulo frontal y parietal, pero con un inicio más temprano en el parietal, mostrando una aceleración a partir de los 45 ± 2 años. Asimismo, el deterioro en el lóbulo temporal se acelera en torno a los 60 ± 2 años, presentando estabilidad hasta ese momento. No se observan variaciones importantes en la trayectoria de deterioro del volumen del lóbulo occipital. Por otro lado, respecto al grosor cortical, también fueron los lóbulos parietal y frontal los que presentaron un deterioro más temprano, con aceleración a partir de los 50 ± 2 años y alcanzaron una mayor magnitud. El deterioro del lóbulo occipital mostró una aceleración a partir de los 55 ± 2 años y, por último, el deterioro del grosor del lóbulo temporal comenzó de forma más tardía, entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años.
- 6) El análisis de temporalidad confirma en un rango de edad más amplio que el Estudio I, que el grosor cortical es la medida más sensible al deterioro asociado a la edad.

- 7) El índice de atrofia global presenta una trayectoria prácticamente invariable hasta los 60 ± 2 años, sugiriendo mínima atrofia cerebral global. Sin embargo, entre los 60 ± 2 y los 65 ± 2 años se produce una aceleración que alcanza -1 DT a los 65 ± 2 . Este resultado sugiere que aunque entre los $55 \pm 2/60 \pm 2$ años comiencen a detectarse diferencias regionales en el volumen de sustancia gris y en el grosor cortical, estas diferencias no repercuten en la atrofia cerebral global hasta los 65 ± 2 años. En este sentido, estas diferencias regionales en volumen y grosor podrían ser consideradas indicadores de la atrofia cortical que se produce en el envejecimiento normal más tardío.
- 8) El estudio de la mediación de las diferencias asociadas a la edad entre diferentes dominios cognitivos puso de manifiesto los siguientes efectos de mediación: las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en Tareas Simples mediatizaron el rendimiento asociado a la edad en los dominios de Memoria Inmediata, Memoria a Largo Plazo y Reconocimiento. Asimismo, las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Velocidad de Procesamiento Motor mediatizaron las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Funciones Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas. Por último, se encontró un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el dominio de Lenguaje sobre las diferencias asociadas a la edad en los dominios de Memoria Inmediata, Memoria a LP y Reconocimiento.
- 9) El estudio sobre el efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen y grosor cortical sobre las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia global, puso de manifiesto un efecto de mediación del grosor cortical del

lóbulo frontal sobre el índice de atrofia global.

- 10) Por último, el análisis de mediación de las diferencias asociadas a la edad en sustancia gris sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo puso de manifiesto un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el índice de atrofia, sobre las diferencias asociadas a la edad en el dominio de funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas y en el dominio de memoria inmediata. También se puso de manifiesto un efecto de mediación de las diferencias asociadas a la edad en el volumen del lóbulo frontal y en el volumen del lóbulo temporal sobre las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en la tarea de Denominación de Acciones y en el FRT, respectivamente.

- 11) Este estudio aporta información relevante respecto al momento en el que se inicia el deterioro en el rendimiento en los distintos dominios cognitivos así como el deterioro neuroanatómico en los distintos lóbulos cerebrales. Además, aporta información respecto a qué dominios cognitivos que presentan un inicio más temprano de deterioro asociado a la edad pueden mediatizar las diferencias asociadas a la edad en otros dominios que presentan un inicio de deterioro más tardío. Esto supone un avance en la investigación del envejecimiento normal, porque contribuye a definir los estadios tempranos del envejecimiento. Asimismo, también tiene utilidad clínica dado que podría plantearse una intervención temprana de estimulación de los dominios cognitivos que se deterioran más tardíamente y que están mediatizados por dominios que se deterioran de manera más temprana.

III. CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES FINALES

1. CONSIDERACIONES FINALES

Tomados conjuntamente los dos estudios de la presente Tesis Doctoral, se pone de manifiesto un predominio de estabilidad en la mayoría de funciones cognitivas valoradas durante la etapa de mediana edad tardía (50-60, ± 2). Ahora bien, a pesar de este predominio de estabilidad, también se hace patente el deterioro en ciertos componentes y/o funciones cognitivas en esta etapa: velocidad de procesamiento motor, componente de manipulación de la memoria de trabajo, capacidad para inhibir la interferencia, funciones visoperceptivas, recuperación espontánea de información visual, y componente de acceso al léxico para denominación de sustantivos y, en menor medida, de acciones. Por otra parte, en investigaciones anteriores (Ferreira, 2012), se obtuvo un perfil de deterioro asociado a la edad en la etapa de mediana edad temprana, en la que junto al predominio de estabilidad, se constataba el deterioro en ciertos componentes y/o funciones cognitivas: velocidad de procesamiento cognitivo, flexibilidad cognitiva, orientación visoespacial, componente de manipulación de la memoria de trabajo espacial, funciones visoconstructivas complejas y acceso al léxico por asociación semántica. Por tanto, el perfil conjunto de la etapa completa de mediana edad muestra una afectación diferencial respecto a los componentes que inician el deterioro en la fase temprana y tardía. Los componentes que mostraron deterioro en la fase temprana no sufren empeoramiento en la tardía, permaneciendo relativamente estables.

Por otro lado, este trabajo aporta algunas novedades respecto al deterioro cognitivo con la edad. Una de estas novedades es aportar evidencias sobre la presencia de puntos o períodos críticos en el curso del deterioro. De este modo, la mayoría de los dominios cognitivos se relacionan con un punto crítico en torno a los 65 años, de manera que el

mayor declive en el deterioro se produce entre los 60 y los 65 años. Asimismo, aporta datos de la temporalidad de los cambios en los diferentes dominios y/o componentes cognitivos. Esto permite, desde una perspectiva cualitativa, señalar qué dominios inician su deterioro de manera más temprana, cuales lo hacen de manera más tardía y, además, en qué medida el deterioro en los dominios que se afectan más tempranamente pudieran mediatizar el deterioro de los dominios que se afectan de forma más tardía.

Desde el campo de estudio de los cambios cognitivos en la vejez (+65 años), se han propuesto diferentes hipótesis sobre la afectación cognitiva asociada a la edad. En esta línea, se ha propuesto que los cambios cognitivos que tienen lugar en la vejez se derivan de la afectación de la velocidad de procesamiento (Birren y Fisher, 1995; Madden, 2001; Salthouse, 2000, 1996), del procesamiento visual (Anstey et al., 2001, 2003; Baltes y Lindenberger, 1997) o del funcionamiento ejecutivo/frontal (Tisserand y Jolles, 2003; West, 1996, 2001). Un estudio previo de nuestro grupo de investigación con una muestra de edades entre 65 y 75 años concluyó que el deterioro cognitivo se explicaba en gran medida por una conjunción de estos tres factores (Correia, 2010). Pues bien, en el presente trabajo se puede apreciar que esta tendencia se inicia desde la etapa previa, la mediana edad. En concreto se aprecia que el deterioro cognitivo en la etapa completa de mediana edad está mayoritariamente relacionado con un factor ejecutivo. Al mismo tiempo, en la etapa temprana de la mediana edad se muestra afectación de la velocidad de procesamiento cognitivo, mientras que en la tardía, se observa afectación en la velocidad de procesamiento motor y en tareas relacionadas con el funcionamiento visual.

Las variables sexo e Información guardan una importante relación con el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en la mayoría de los casos y a pesar de esta

influencia, no modifican el efecto de la edad en nuestra muestra de estudio. En cualquier caso, dada su influencia sobre el rendimiento cognitivo consideramos relevante su control metodológico en el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad.

A nivel neuroanatómico también se pone de manifiesto un deterioro en la etapa tardía de la mediana edad. Se objetivó un deterioro global del grosor cortical que, a nivel regional, mostró una mayor afectación de regiones parietales, seguidas de frontales y, en menor medida, temporales y occipitales. En cambio, el deterioro objetivado mediante medidas de volumen no llegó a detectarse a nivel global, aunque a nivel regional mostró una reducción significativa en regiones frontales y parietales. Asimismo, no se encontró una reducción del volumen de la sustancia blanca ni del sistema ventricular.

En la consideración conjunta del perfil neuroanatómico de la etapa completa de la mediana edad se ha puesto de manifiesto un declive durante toda la etapa, ya que también en la etapa temprana se objetivaron diferencias regionales tanto en medidas de grosor como de volumen (Ferreira, 2012). Ahora bien, en la etapa tardía el deterioro evidenciado es mayor, ya que las diferencias en el grosor cortical llegan a detectarse incluso a nivel global. Además, respecto a las medidas neuroanatómicas, en ambos estudios del presente trabajo queda patente la mayor sensibilidad de las medidas de grosor cortical frente a las de volumen de sustancia gris para detectar cambios asociados a la edad. Se ha sugerido que esta mayor sensibilidad podría guardar relación con el hecho de que el grosor cortical apresa de manera más precisa los cambios morfológicos debidos a los cambios histológicos característicos del deterioro normal asociados a la edad.

Respecto a las diferentes hipótesis propuestas para explicar la naturaleza de los procesos de deterioro neuroanatómico relacionados con la edad, nuestros resultados no constituyen un apoyo claro a ninguna de ellas. En función del tipo de medida que analizamos, nuestros resultados sugieren una interpretación diferente. Así, los resultados procedentes de las medidas de volumen, suponen cierto apoyo para la hipótesis del patrón antero-posterior de deterioro. En cambio, los procedentes de las medidas de grosor cortical van más en la línea de que la disminución del grosor cortical asociado a la edad presenta un patrón que tanto áreas de asociación como áreas sensoriales y motoras primarias. Ahora bien, la mayoría de los estudios previos han utilizado medidas de volumen, en las que se apoya principalmente la hipótesis antero-posterior. Por tanto, en la medida que se vayan produciendo más investigaciones utilizando medidas de grosor cortical, de desarrollo más reciente, es esperable que se obtengan resultados que complementan o cuestionen dicha hipótesis. En cualquier caso, parece que la vulnerabilidad asociada a la edad de las distintas regiones cerebrales continúa siendo un tema controvertido que requiere una mayor investigación.

En este trabajo también se ha puesto de manifiesto un punto temporal crítico en el deterioro neuroanatómico asociado a la edad, concretamente, en la sustancia gris. Este punto crítico se sitúa en torno a los 55 años. Este hallazgo pone de manifiesto que el deterioro estructural en sustancia gris se produce en primer lugar, pudiendo observarse la repercusión en el rendimiento cognitivo unos diez años más tarde.

En cuanto a la relación entre el deterioro cognitivo y neuroanatómico asociado a la edad, los estudios de mediación llevados a cabo en este trabajo aportan datos más precisos que los análisis de correlación, sobre el papel que juega el deterioro de la sustancia gris en

relación con el rendimiento cognitivo asociado a la edad, aportando evidencias respecto al grado de atenuación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas con la edad.

La utilidad de los hallazgos de la presente Tesis Doctoral podría ser relevante tanto desde una vertiente investigadora como clínica. Por un lado, en el campo de la investigación contribuyen a definir los estadios tempranos de la vejez, tanto a nivel cognitivo como neuroanatómico. Por otro lado, son útiles en el ámbito clínico, ya que aportan información respecto al perfil de deterioro cognitivo y neuroanatómico del envejecimiento normal en etapas tempranas del mismo, más concretamente en la etapa de la mediana edad, la cual coincide con el estadio preclínico de la EA de especial interés. De esta forma, pueden contribuir al diagnóstico y a la intervención temprana con el fin de minimizar los efectos del deterioro cognitivo propio del envejecimiento normal así como de posibles demencias, incluida la debida a la Enfermedad de Alzheimer.

Por último, este trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un diseño transversal. Generalmente, a este tipo de diseños se le atribuye un sesgo debido al efecto de cohorte. Sin embargo, con el objetivo de minimizar en la medida de lo posible este problema, hemos aplicado un diseño “*narrow age cohort*”, estableciendo en la mayoría de los casos, intervalos con distancias cortas (5 ± 2 años) entre los grupos de edad. Además, como los efectos de cohorte se han definido principalmente como cambios en las influencias ambientales, sociales y culturales sobre el funcionamiento cognitivo en los diferentes grupos de edad, hemos asegurado desde la selección de la muestra que nuestros grupos de edad fueran equiparables en variables relevantes tales como el rendimiento en Información y la distribución de sexos. Asimismo, nuestros resultados conforman la

primera fase de un estudio longitudinal, por lo que podrán ser complementados mediante trabajos realizados con este tipo de diseño. Por otro lado, el estudio de temporalidad es de naturaleza cualitativa. Por lo tanto, dado que aporta datos relevantes como primera aproximación en relación con las diferencias cognitivas y neuroanatómicas asociadas a la edad, consideramos necesario añadir en el futuro procedimientos de carácter cuantitativo que permitan profundizar en estos hallazgos.

2. CONCLUSIONES FINALES

- 1) En la mediana edad se objetiva un predominio de estabilidad en la mayoría de las funciones cognitivas. No obstante, también se hace patente en esta etapa el deterioro en algunos componentes o funciones cognitivas. Algunos de estos cambios comienzan en la etapa temprana de mediana edad sin mostrar un empeoramiento en la etapa tardía, mientras que otros se inician en la etapa tardía (50-60, ± 2).
- 2) El deterioro cognitivo en la etapa de vejez puede explicarse por la confluencia de tres procesos: el funcionamiento ejecutivo/frontal, la velocidad de procesamiento y el procesamiento visual (Correia, 2010). Nuestros resultados sugieren que esta tendencia se pone de manifiesto desde la etapa de la mediana edad.
- 3) Este trabajo aporta evidencias sobre la presencia de puntos o períodos críticos en el curso del deterioro cognitivo. De este modo, la mayoría de los dominios cognitivos presentan una aceleración en la tasa de deterioro en torno a los 65 años.
- 4) El estudio de temporalidad de los cambios en los diferentes dominios y/o componentes cognitivos permite señalar qué dominios inician su deterioro de manera más temprana y cuales de manera más tardía.
- 5) A nivel neuroanatómico, se objetivó deterioro en el grosor cortical y en el volumen de la sustancia gris. Las medidas de grosor cortical resultaron ser más

sensibles al deterioro asociado a la edad que las medidas de volumen. De este modo, el deterioro del grosor cortical se hizo evidente a nivel global, implicando cambios principalmente en los lóbulos parietales y frontales y, en menor medida, en los lóbulos temporales y occipital izquierdo. El deterioro en el volumen de sustancia gris sólo se objetivó a nivel regional, especialmente en lóbulos frontales y, en menor medida, parietales. Asimismo, no se encontró efecto de la edad en el volumen de la sustancia blanca ni del sistema ventricular.

- 6) La consideración conjunta del efecto de la edad sobre el deterioro neuroanatómico en la etapa de mediana edad temprana, observado en trabajos anteriores y el de la etapa tardía observado en el presente estudio, pone de manifiesto una afectación diferencial según regiones y tipos de medida: regiones que mostraron deterioro desde la etapa temprana y que lo continuaron en la etapa tardía, regiones que mostraron deterioro en la etapa temprana y se mantuvieron estables y, por último, regiones que iniciaron el deterioro en la etapa tardía.

- 7) Nuestros resultados no constituyen un claro apoyo a las hipótesis existentes sobre el deterioro neuroanatómico asociado a la edad, sugiriendo una interpretación diferente en función del tipo de medida que se analice. Las medidas de volumen suponen cierto apoyo para la hipótesis del patrón anteroposterior de deterioro. Mientras que las medidas de grosor cortical van más en la línea de que la disminución del grosor cortical asociado a la edad presenta un patrón de progresión a través de varias regiones cerebrales,

incluyendo tanto áreas de asociación como áreas sensoriales y motoras primarias. Ahora bien, la mayoría de los estudios han utilizado medidas de volumen, en las que se apoya principalmente la hipótesis antero-posterior. Por tanto, en la medida en que se incrementen los estudios con medidas de grosor cortical, de desarrollo más reciente, se producirán resultados que complementen o cuestionen dicha hipótesis.

- 8) Este trabajo aporta evidencias sobre la presencia de un punto o período crítico también en el curso de deterioro de la sustancia gris, que se sitúa en torno a los 55 años. Al mismo tiempo, se aportan evidencias de que este deterioro no repercute en la atrofia cerebral global hasta los 65 años, coincidiendo con el período de aceleración del deterioro descrito para el rendimiento cognitivo.

- 9) Respecto a la relación entre deterioro neuroanatómico y cognitivo asociado a la edad, los estudios de mediación realizados aportan datos más precisos sobre la misma que los análisis de correlación. Se evidencia el grado de atenuación de las diferencias neuroanatómicas sobre las diferencias cognitivas relacionadas con la edad, así como el grado de atenuación de las diferencias en el deterioro que tienen lugar más tempranamente en algunos dominios cognitivos sobre las diferencias en el deterioro que sucede más tardíamente en otros dominios cognitivos en relación con la edad.

IV. BIBLIOGRAFÍA

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., Masutani, Y., Kato, N. & Ohtomo, K. (2008). Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiology of Aging*, 29, 102–116.
- Agrigoroaei, S., & Lachman, M. E. (2011). Cognitive functioning in midlife and old age: combined effects of psychosocial and behavioral factors. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66 Suppl 1, 130–140.
- Alameda, J., & Cuetos, F. (1995). *Diccionario de Frecuencia de las unidades lingüísticas del castellano (Vols. I y II)*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- Álamo, C., Mir, M., Olivares, T., Barroso, J., & Nieto, A. (2002). Efecto de la Edad, Nivel Educativo y Estado Cognitivo General sobre la Fluidez Verbal en Hispanoparlantes. Datos Preliminares. En: *First International Congress on Neuropsychology in Internet. Uniting Horizons in Neuropsychology*.
- Albert, M. S., Heller, H. S., & Milberg, W. (1988). Changes in naming ability with age. *Psychology and Aging*, 3(2), 173–178.
- Alexander, G. E., Bergfield, K. L., Chen, K., Reiman, E. M., Hanson, K. D., Lin, L., Bandy, D., Caselli, R. J., & Moeller, J. R. (2012). Gray matter network associated with risk for Alzheimer's disease in young to middle-aged adults. *Neurobiology of Aging*, 33(12), 2723-2732.
- Alladi, S., Xuereb, J., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130, 2636–2645.
- Allemand, M., Gomez, V., & Jackson, J. J. (2010). Personality trait development in midlife: exploring the impact of psychological turning points. *European Journal of Ageing*, 7, 147–155.
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, 26, 1245–1260.
- Aly, M., Ranganath, C., & Yonelinas, A. (2014). Neural Correlates of State- and Strength-based Perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26, 792–809.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., Patti, F., Vecchio, R., Sorbi, S., Trojano, M. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12, 787–793.
- Andrés, P. (2003). Frontal Cortex as the Central Executive of Working Memory: Time to Revise Our View. *Cortex*, 39(4-5), 871–895.

- Andrés, P., Parmentier, F. B., & Escera, C. (2006). The effect of age on involuntary capture of attention by irrelevant sounds: a test of the frontal hypothesis of aging. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2564–2568.
- Anstey, K. J., Dear, K., Christensen, H., & Jorm, A. F. (2005). Biomarkers, health, lifestyle, and demographic variables as correlates of reaction time performance in early, middle, and late adulthood. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, *58*(1), 5–21.
- Anstey, K. J., Hofer, S. M., & Luszcz, M. A. (2003). A latent growth curve analysis of late-life sensory and cognitive function over 8 years: evidence for specific and common factors underlying change. *Psychology and Aging*, *18*(4), 714–726.
- Anstey, K. J., Luszcz, M.A., & Sanchez, L. (2001). A reevaluation of the common factor theory of shared variance among age, sensory function, and cognitive function in older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *56*(1), 3–11.
- Ardekani, S., Kumar, A., Bartzokis, G., & Sinha, U. (2007). Exploratory voxel-based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, *25*(2), 154–167.
- Ardila, A., Ostrosky-Solís, F., Roselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-Related Cognitive Decline During Normal Aging The Complex Effect of Education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 495–513.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 495–513.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, *5*, 307–320.
- Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Atkinson, A., & Adolphs, R. (2011). The neuropsychology of face perception: beyond simple dissociations and functional selectivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, *366*, 1726–1738.
- Backman, L., & Nilsson, L. (1996). Semantic Memory Functioning Across the Adult Life Span. *European Psychologist*, *1*, 27–33.
- Bäckman, L., Wahlin, Å., Small, B. J., Herlitz, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). Cognitive Functioning in Aging and Dementia: The Kungsholmen Project. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *11*(2-3), 212–244.
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, *255*(5044), 556–559.

- Ballesteros, S., Nilsson, L., & Lemaire, P. (2009). Ageing , cognition , and neuroscience : An introduction. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2/3), 161–175.
- Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: a new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, *12*, 12–21.
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Lindenberger, U. (1999). Lifespan psychology: theory and application to intellectual functioning. *Annual Review of Psychology*, *50*, 471–507.
- Barbizet, J., & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, *7*, 44–54.
- Barnes, D., Tager, I., Satariano, W., & Yaffe, K. (2004). The relationship between literacy and cognition in well-educated elders. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Science*, *59*(4), 390–395.
- Baron, R., & Kenny, D. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.*, *51*, 1173–1182.
- Barresi, B. A., Nicholas, M., Tabor Connor, L., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2000). Semantic Degradation and Lexical Access in Age-Related Naming Failures. *Aging, Neuropsychology, and Cognition (Neuropsychology, Development and Cognition: Section B)*, *7*(3), 169–178.
- Beatty, W., Salmon, D., & Tröster, A. (2002). Do Primary and Supplementary Measures of Semantic Memory Predict Cognitive Decline by Patients With Alzheimer 's Disease? *Aging Neuropsychology and Cognition*, *9*(1), 1–10.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.
- Becker, L. (1993). Effect Size (ES). <http://web.uccs.edu/lbecker/Psy590/es.htm>.
- Benedet, M., & Alejandre, M. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense. Manual*. Madrid: TEA ediciones.
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2009). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, *31*(3), 378–390.
- Benton, A., Hamsher, K., & Sivan, A. (1989). *Multilingual aphasia examination* (2nd ed.). Iowa City, IA: AJA Associates: University of Iowa.
- Benton, A., Hamsher, S., Varney, O., & Spreen, N. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. New York: Oxford University Press.

- Benton, A. L., Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1981). Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 3(1), 33–42.
- Binder, J., Frost, J., Hammeke, T., Cox, R., Rao, S., & Prieto, T. (1997). Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 353–362.
- Birren, J. E., & Fisher, L. M. (1995). Aging and Speed of Behavior: Possible Consequences for Psychological Functioning. *Annual Review of Psychology*, 46, 329–353.
- Blessed, G., Tomlinson, B., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114(512), 797–811.
- Bogousslavsky, J., Miklossy, J., Deruaz, J.P., Assal, G., & Regli, F. (1987). Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *Journal of Neurology*, 50, 607–614.
- Bolla, K. I., Gray, S., Resnick, S. M., Galante, R., & Kawas, C. (1998). Category and Letter Fluency in Highly Educated Older Adults. *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Section D)*, 12(3), 330–338.
- Borghesani, P. R., Madhyastha, T. M., Aylward, E. H., Reiter, M. A., Swamy, B. R., Schaie, K. W., & Willis, S. L. (2013). The association between higher order abilities, processing speed, and age are variably mediated by white matter integrity during typical aging. *Neuropsychologia* 51(8), 1435-1444.
- Borod, J. C., Goodglass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the boston diagnostic aphasia examination, parietal lobe battery, and the boston naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2(3), 209–215.
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H., & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 249(S3), 14–22.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathology*, 82, 239–259.
- Brickman, A. M., Zimmerman, M. E., Paul, R. H., Grieve, S. M., Tate, D. F., Cohen, R. A., Williams, L.M., Clarck, C.R., & Gordon, E. (2006). Regional White Matter and Neuropsychological Functioning across the Adult Lifespan. *Biological Psychiatry*, 60, 444–453.
- Brickman, A., Paul, R., Cohen, R. M., Williams, L., MacGregor, K., Jefferson, A. L., Tate, D.F. Cohen, R.A., Williams, L.M., Clark, C.R., & Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 561–573.

- Brim, O. G., Ryff, C., & Kessler, R. (2004). *How Healthy Are We: A National Study of Wellbeing in Midlife*. Chicago: University Chicago Press.
- Brucki, S., & Rocha, M. (2004). Category fluency test : effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 1771–1777.
- Bryan, J., Luszcz, M. A., & Crawford, J. R. (1997). Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults. *Psychology and Aging*, 12(3), 473–478.
- Bryan, J., & Luszcz, M. A. (2000). Measurement of Executive Function: Considerations for Detecting Adult Age Differences. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(1), 40-55.
- Bumpass, L. L., & Aquilino, W. S. (1995). *A social map of midlife. Family and work over the middle life course*. Vero Beach, FL: John D. and Catherine T. MacArthur foundation Research Network on Successful Midlife Development.
- Bureau, U. C. (2000). *Resident population estimates of the United States by age and sex*. Washington, DC: US Census Bur.
- Burgmans, S., Gronenschild, E. H. B. M., Fandakova, Y., Shing, Y. L., van Boxtel, M. P. J., Vuurman, E. F. P. M., Uylings, H.B.M., Jolles, J., Raz, N. (2011). Age differences in speed of processing are partially mediated by differences in axonal integrity. *NeuroImage*, 55, 1287–1297.
- Buriel, Y., Gramunt, N., Bohm, P., Rodes, E., & Peña-Casanova, J. (2004). [Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age)]. *Neurología*, 19(4), 153–159.
- Burzynska, A. Z., Nagel, I. E., Preuschhof, C., Gluth, S., Bäckman, L., Li, S-C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2012). Cortical thickness is linked to executive functioning in adulthood and aging. *Human Brain Mapping*, 33, 1607–1620.
- Camacho-Rosales, J. (2005). *Estadística con SPSS para Windows. Versión 12*. Madrid: Ra-Ma.
- Capitani, E., Barbarotto, R., & Laiacona, M. (1996). Does education influence the agerelated cognitive decline? A further inquiry. *Developmental Neuropsychology*, 12(2), 231–240.
- Carlson, N., Moore, M., Dame, A., Howieson, D., Silbert, L., Quinn, J., & Kaye, J. (2008). Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. *Neurology*, 70(11), 828–833.
- Carne, R., Vogrin, S., Litewka, L., & Cook, M. (2006). An MRI-based study of volume and variance with age and sex. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13, 60–72.

- Cavedo, E., Galluzzi, S., Pievani, M., Boccardi, M., & Frisoni, G. B. (2012). Norms for imaging markers of brain reserve. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 31(3), 623–33.
- Center for Disease Control and Prevention. (2009). *Promoting preventive services for adults 50-64: Community and clinical partnership*. Atlanta, GA.
- Cerhan, J. R., Folsom, A. R., Mortimer, J. A., Hays, M. A., & Crum, L. D. (1998). Correlates of Cognitive Function in Middle-Aged Adults. *Gerontology*, 44, 95–105.
- Chen, X., Sachdev, P. S., Wen, W., & Anstey, K. J. (2007). Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 36(3), 691–699.
- Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Lee, J. M., Youn, T., Kim, I.Y., Kim, S.I., & Kwon, J. S. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 38(2), 193–199.
- Christensen, A. (1979). *Luria's neuropsychological investigation (2nd Ed.)*. Copenhagen: Munksgaard.
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 768–775.
- Coe, R. (2002). It's the Effect Size Stupid: What effect size is and why it is important. En *Paper Presented at the Annual Conference of the British Educational Research Association, University of Exeter, England, 12-14 September 2002*.
- Colom, R., Burgaleta, M., Roman, F. J., Karama, S., Alvarez-Linera, J., Abad, F. J., Martinez, K., Quiroga, M.A., & Haier, R. J. (2013). Neuroanatomic overlap between intelligence and cognitive factors: morphometry methods provide support for the key role of the frontal lobes. *NeuroImage*, 72, 143–152.
- Correia, R. (2010). Cambios cognitivos en el envejecimiento normal: influencia de la Edad y su relación con el Nivel Cultural y el Sexo. PhD. Universidad de La Laguna.
- Correia, R., Nieto, A., Ferreira, D., Sabucedo, M., & Barroso, J. (2015). Fund of Information is More Strongly Associated with Neuropsychological Functioning Than Education in Older Spanish Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 1–12.
- Cowell, P. E., Sluming, V. A., Wilkinson, I. D., Cezayirli, E., Romanowski, C. A. J., Webb, J. A., Keller, S.S., Mayes, A., & Roberts, N. (2007). Effects of sex and age on regional prefrontal brain volume in two human cohorts. *European Journal of Neuroscience*, 25, 307–318.
- Cuetos, F., & Alija, M. (2003). Normative data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers : A Journal of the Psychonomic Society, Inc*, 35, 168–177.

- Cuetos, F., Ellis, A., & Alvarez, B. (1999). Naming times for the Snodgrass and Vanderwart pictures in Spanish. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, *31*, 650–658.
- Curiati, P. K., Tamashiro, J. H., Squarzoni, P., Duran, F. L. S., Santos, L. C., Wajngarten, M., Leite, C.C., Vallada, H., Menezes, P.R., Scazufca, M., Busatto, G.F. & Alves, T. C. T. F. (2009). Brain Structural Variability due to Aging and Gender in Cognitively Healthy Elders: results from the Sao Paulo Ageing and Health study. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(10), 1850–1856.
- D’Elia, L., & Saltz, P. (1989). Color Trail 1 and 2. Odessa, FL.: Psychological Assessment Resources.
- Daigneault, S., Braun, C. M., & Whitaker, H. A. (1992). Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*, *8*, 99–114.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis I: Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, *9*(2), 179–194.
- Dale, A., & Sereno, M. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *5*, 162–176.
- Damasio, A., & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *90*(11), 4957–4960.
- Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, *32*, 1325–1341.
- Davis, H. P., Small, S. A., Stern, Y., Mayeux, R., Feldstein, S. N., & Keller, F. R. (2003). Acquisition, recall, and forgetting of verbal information in long-term memory by young, middle-aged, and elderly individuals. *Cortex*, *39*, 1063–1091.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage*, *46*(2), 530–541.
- Debette, S., Seshadri, S., Beiser, A., Au, R., Himali, J.J., Palumbo, C., Wolf, P.A., & DeCarli, C. (2011). Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*, *77*, 461–468.
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *California Verbal Learning Test. Research Edition Manual*. New York: Psychological Corporation.
- Dempster, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*, *75*, 45–75.

- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*, 968–980.
- Druks, J., & Masterson, J. (2000). *An object and action naming battery*. Hove, UK: Psychology Press.
- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., & Schuff, N. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *406* (1-2), 60–65.
- Ekstrom, R., French, J., Harman, H., & Dermen, D. (1976). *Manual for kit of factor-referenced cognitive tests*. Princeton, NJ: Educational Testing Service.
- ENIR: European Neuroimaging Repository. Co-ordinator: Frisoni, G. (2007). *Final book*. European Community. www.enir.eu
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 340–347.
- Fernández-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional Networks in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, *20*(2), 133–143.
- Ferreira, D. (2012). *Cambios cognitivos en la etapa adulta y sus correlatos neuroanatómicos: un enfoque centrado en la mediana edad*. PhD. Universidad de La Laguna.
- Ferreira, D., Molina, Y., Machado, A., Westman, E., Wahlund, L-O., Nieto, A., Correia, R., Junqué, C., Díaz-Flores, L., & Barroso, J. (2014). Cognitive decline is mediated by gray matter changes during middle age. *Neurobiology of Aging*, *35*, 1086–1094.
- Ferreira, D., Voevodskaya, O., Imrell, K., Stawiarz, L., Spulber, G., Wahlund, L-O., Hillert, J., Westman, E., & Karrenbauer, V. D. (2014). Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *Journal of Neuroimmunology*, *274*(1-2), 149–154.
- Ferreira, D., Westman, E., Eyjolfsdottir, H., Almqvist, P., Lind, G., Linderöth, B., Seiger, A., Blennow, K., Karami, A., Darreh-Shori, T., Wiberg, M., Simmons, A., Wahlund, L-O., Wahlberg, L., & Eriksson, M. (2015). Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor. *Journal of Alzheimer's Disease*, *43*(3), 1059–1072.
- Ferrer, E., Salthouse, T. A., Stewart, W. F., & Schwartz, B. S. (2004). Modeling age and retest processes in longitudinal studies of cognitive abilities. *Psychology and Aging*, *19*(2), 243–259.
- Ferstl, E. C. (2006). Text Comprehension in Middle Aged Adults: Is There Anything Wrong? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *13*, 62–85.

- Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: comments on Goulet, Ska, and Kahn. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 40(6), 1328–1333.
- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J., Gatz, M., & Pedersen, N. L. (2003). Latent growth curve analyses of accelerating decline in cognitive abilities in late adulthood. *Developmental Psychology*, 39(3), 535–550.
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055.
- Fischl, B., Salat, D. H., Kouwe, J. W. Van Der, Makris, N., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004a). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23, 69–84.
- Fischl, B., Kouwe, A. van der, Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004b). Automatically Parcellating the Human Cerebral Corte. *Cerebral Cortex*, 14, 11–22.
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated Manifold Surgery: Constructing Geometrically Accurate and Topologically Correct Models of the Human Cerebral Cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1), 70–80.
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation: Neurotechnique Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33, 341–355.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999a). Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*, 9(2), 195–207.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B. H., & Dale, A. (1999b). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8, 272–284.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., Mcevoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B., & Dale, A. M. (2009a). One-Year Brain Atrophy Evident in Healthy Aging. *The Journal of Neuroscience* 29(48), 15223–15231.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B. T., Fischl, B., & Dale, A. M. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly-structural indices of optimal cognitive aging. *NeuroImage*, 29, 984–994.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Walhovd, K. B. (2009b). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, 19, 2001–2012.

- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Greve, D. N., Fischl, B., Benner, T., van der Kouwe, A. J. W., Salat, D., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P. & Walhovd, K. B. (2008). NeuroImage The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *NeuroImage*, *42*, 1654–1668.
- Fjell, A., Westlye, L., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Dale, A. M., & Walhovd, K. B. (2014). Accelerating cortical thinning: unique to dementia or universal in aging? *Cerebral Cortex*, *24*, 919-934.
- Foldi, N. S., Helm-Estabrooks, N., Redfield, J., & Gail Nickel, D. (2003). Perseveration in Normal Aging : A Comparison of Perseveration Rates on Design Fluency and Verbal Generative Tasks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *10*(4), 268–280.
- Folstein, M. F., Folstein, S. ., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Foss, M. P., Diniz, P. R. B., Formigheri, P., Salmon, C. E. G., Speciali, J. G., & Santos, A. C. (2013). Magnetic resonance imaging and neuropsychological testing in the spectrum of normal aging. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, *68*(9), 1197–1205.
- Gautam, P., Cherbuin, N., Sachdev, P. S., Wen, W., & Anstey, K. J. (2011). Relationships between cognitive function and frontal grey matter volumes and thickness in middle aged and early old-aged adults: the PATH Through Life Study. *NeuroImage*, *55*(3), 845–55.
- Gautam, P., Cherbuin, N., Sachdev, P. S., Wen, W., & Anstey, K. J. (2013). Sex differences in cortical thickness in middle aged and early old-aged adults: Personality and Total Health Through Life study. *Neuroradiology*, *55*(6), 697–707.
- GENCD: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. (2002). *Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson.
- Goel, V., & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in “planning” functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, *33*(5), 623–642.
- Gold, B. T., Powell, D. K., Jiang, Y., Xuan, L., & Hardy, P. A. (2007). Speed of lexical decision correlates with diffusion anisotropy in left parietal and frontal white matter. *Neuropsychologia*, *45*, 2439–2446.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago and Illinois: Stoelting Company.
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). Cerebral Asymmetry and the Effects of Sex and Handedness on Brain Structure : A Voxel-Based Morphometric Analysis of 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, *14*, 685–700.

- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1983). *The assessment of aphasia and related disorders (2nd ed.) Philadelphia. Lea & Febiger.*
- Goodro, M., Sameti, M., Patenaude, B., & Fein, G. (2012). Age effect on subcortical structures in healthy adults. *Psychiatry Research, 203*(1), 38–45.
- Goulet, P., Ska, B., & Kahn, H. J. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age? *Journal of Speech and Hearing Research, 37*, 629–644.
- Grieve, S., Clark, C., Williams, L. M., Peduto, A. J., & Gordon, E. (2005). Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Human Brain Mapping, 25*(4), 391–401.
- Grieve, S. M., Williams, L. M., Paul, R. H., Clark, R. C., & Gordon, E. (2007). Cognitive Aging, Executive Function, and Fractional Anisotropy: A Diffusion Tensor MR Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology, 28*, 226–235.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills, 44*, 367–373.
- Grossman, M., Koenig, P., Glosser, G., De Vita, C., Moore, P., Rhee, J., Detre, J., Alsop, D., & Gee, J. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain, 126*, 292–311.
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*, 109–117.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The Cognitive Correlates of White Matter Abnormalities in Normal Aging: A Quantitative Review. *Neuropsychology, 14*, 224–232.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia, 41*, 1929–1941.
- Haaland, K. Y., Price, L., & Larue, A. (2003). What does the WMS–III tell us about memory changes with normal aging? *Journal of International Neuropsychological Society, 9*, 89–96.
- Habak, C., Wilkinson, F., & Wilson, H. R. (2008). Aging disrupts the neural transformations that link facial identity across views. *Vision Research, 48*(1), 9–15.
- Haldane, M., Cunningham, G., Androustos, C., & Frangou, S. (2008). Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J. Psychopharmacol., 22*(2), 138–143.
- Haley, A. P., Eagan, D. E., Gonzales, M. M., Biney, F. O., & Cooper, R. A. (2011). Functional Magnetic Resonance Imaging of Working Memory Reveals Frontal Hypoactivation in Middle-Aged Adults with Cognitive Complaints. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*, 915–924.

- Hanninen, T., Hallikainen, M., Koivisto, K., Partanen, K., Laakso, M. ., Riekkinen P. J. Sr., & Soininen, H. (1997). Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, *48*(1), 148–153.
- Hartberg, C., Sundet, K., Rimol, L., Haukvik, U., Lange, E., Nesvåg, R., Dale, A. M., Melle, I., Andreassen, O. A., & Agartz, I. (2011). Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *17*, 1080–1093.
- Heaton, R. (1981). *A manual for the Wisconsin card sorting test*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind : a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, *5*, 87-98.
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehlis, A.-C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., Hagen, K., Maetzler, W., Eschweiler, G. W., Berg, D., & Fallgatter, A. J. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*, *34*(2), 439–450.
- Hildebrandt, A., Sommer, W., & Wilhelm, O. (2010). Structural Invariance and Age-Related Performance Differences in Face Cognition. *Psychology and Aging*, *25*(4), 794–810.
- Hogstrom, L. J., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2013). The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cerebral Cortex*, *23*(11), 2521–2530.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem (LPS)*. Göttingen, Germany: Hogrefe.
- Hsu, J., Leemans, A., Bai, C., Lee, C., Tsai, Y., Chiu, H., & Chen, W. (2008). Gender differences and age-related white matter changes of the human brain : A diffusion tensor imaging study. *NeuroImage*, *39*(2), 566–577.
- Hugenschmidt, C. E., Peiffer, A. M., Kraft, R. A., Casanova, R., Deibler, A. R., Burdette, J. H., Maldjian, J. A., & Laurienti, P. J. (2008). Relating Imaging Indices of White Matter Integrity and Volume in Healthy Older Adults. *Cerebral Cortex*, *18*, 433–442.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). NeuroImage A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, *48*(2), 371–380.
- Iachini, T., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial Memory in Healthy Elderly , AD and MCI : A Review. *Current aging science*, *2*(1), 43–59.
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-

- R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *The Clinical Neuropsychologist*, 10(3), 262–278.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankartz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *THE LANCET Neurology*, 12 (2), 207–216.
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *THE LANCET Neurology*, 9(1), 119–128.
- Jacobs, H. I. L., Leritz, E. C., Williams, V. J., Van Boxtel, M. P. J., van der Elst, W., Jolles, J., Verhey, F. R. J., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., & Salat, D. H. (2013). Association between white matter microstructure, executive functions and processing speed in older adult : the impact of vascular health. *Human Brain Mapping*, 34(1), 77–95.
- Jennings, J., Dagenbach, D., Engle, C., & Funke, L. (2007). Age-Related Changes and the Attention Network Task : An Examination of Alerting , Orienting , and Executive Function. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 14, 353–369.
- Jernigan, T., Archibald, S., Berhow, M., Sowell, E., Foster, D., & Hesselink, J. (1991). Cerebral structure on MRI, part I: localization of age-related changes. *Biological Psychiatry*, 29, 55–67.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Saykin, A. J. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852.
- Jodar, M. (coord.), Redolar, D., Blázquez, J. L., González, B., Muñoz, E., Periañez, J. A., & Viejo, R. (2013). *Neuropsicología*. Barcelona: Editorial UOC.
- Junqué, C. (2009). Amnesias y alteraciones de memoria. En C. Junqué & J. Barroso (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 97–119). Madrid: Editorial Síntesis.
- Junqué, C., & Jurado, M. A. (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué & J. Barroso (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 225–251). Madrid: Editorial Síntesis.
- Kahle, W., & Frotscher, M. (2008). *Atlas de Anatomía con correlación clínica. Tomo 3: Sistema nervioso y órganos de los sentidos (9ª edición)* (Panamericana).
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.-M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Voxel-based

- mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30, 112–124.
- Kaufman, A. S., Kaufman-Packer, J. I., McLean, J. E., & Reynolds, C. R. (1991). Is the pattern of intellectual growth and decline across the adult life span different for men and women? *Journal of Clinical Psychology*, 47(6), 801–812.
- Kemper, S., & Sumner, A. (2001). The Structure of Verbal Abilities in Young and Older Adults. *Psychology and Aging*, 16(2), 312–322.
- Kennedy, K.M., Erickson, K.I., Rodrigue, K.M., Voss, M.W., Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Acker, J.D. & Raza, N. (2009). Age-related differences in regional brain volumes: A comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1657–1676.
- Kent, P. S., & Luszcz, M. A. (2002). A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15-item versions. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 555–574.
- Kim, J. H., Lee, J. W., Kim, G. H., Roh, J. H., Kim, M-J., Seo, S. W., Kim, J. H., Jeon, S., Lee, J-M., Heilman, K., M., & Na, D. L. (2012). Cortical asymmetries in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1959–1966.
- Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Güllmar, D., Reichenbach, J. R., Sauer, H. & Schlösser, R. G. M. (2013). Age-dependent visuomotor performance and white matter structure: a DTI study. *Brain Structure & Function*, 218(5), 1075–1084.
- Kochunov, P., Coyle, T., Lancaster, J., Robin, D. A., Hardies, J., Kochunov, V., Bartzokis, G., Stanley, J., Royall, D., Schlosser, A. E., Null, M., & Fox, P. T. (2011). Processing speed is correlated with cerebral health markers in the frontal lobes as quantified by neuro-imaging. *NeuroImage*, 49(2), 1190–1199.
- Kramer, A., & Madden, D. (2008). Attention. En F. Craik & T. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (3rd ed., pp. 189–249). New York: Psychology Press.
- La Rue, A. (1992). *Aging and neuropsychological assesment*. New York/London: Plenum Press.
- Lachman, M. E. (1991). Perceived Control Over Memory Aging: Developmental and Intervention Perspectives. *Journal of Social Issues*, 47(4), 159–175.
- Lachman, M. E. (2004). Development in Midlife. *Annual Review of Psychology*, 55, 305-331.
- Lachman, M., & James, J. (1997). *Multiple Paths of Midlife Development*. Chicago: Univ. Chicago Press.

- Lachman, M., Lewkowicz, C., Marcus, A., & Peng, Y. (1994). Images of midlife development among young, middle-aged, and older adults. *Journal of Adult Development*, 1, 201–211.
- Lang, D., Kopala, L., Vandorpe, R., Rui, Q., Smith, G., Goghari, V., & Hone, Wg. (2001). An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *American Journal Psychiatry*, 158(4), 625–631.
- Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*, 26, 900–911.
- Lemaître, H., Goldman, A., Sambataro, F., Verchinski, B., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D., & Mattay, V. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiology of Aging*, 33(3), 617.e1–617.e9.
- Lezak, M., Howieson, D., Blicher, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (Fifth Edit). New York: Oxford University Press.
- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., & Bilder, R. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(6), 487–499.
- Linn, M. C., & Petersen, A. C. (1985). Emergence and characterization of gender differences in spatial abilities: a metaanalysis. *Child Development*, 56, 1479–1498.
- List, J., Kübke, J. C., Lindenberg, R., Külzow, N., Kerti, L., Witte, V., & Flöel, A. (2013). Relationship between excitability, plasticity and thickness of the motor cortex in older adults. *NeuroImage*, 83, 809–816.
- Long, X., Liao, W., Jiang, C., Liang, D., Qiu, B., & Zhang, L. (2012). Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. *Academic Radiology*, 19(7), 785–793.
- Luders, E., Narr, K., Thompson, P., Rex, D., Woods, R., Deluca, H., ... Toga, A. (2006). Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Human Brain Mapping*, 27, 314–324.
- Luo, L., & Craik, F. I. M. (2008). Aging and Memory: A Cognitive Approach. *La Revue Canadienne de Psychiatrie*, 53(6), 346–353.
- Lustig, C., Hasher, L., & Simon, T. (2001). Inhibitory control over the present and the past. *The European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1/2), 107–122.
- Mackay, A. J., Connor, L. T., Albert, M. L., & Obler, L. K. (2002). Noun and verb retrieval in healthy aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(6), 764–770.

- Madden, D. (2001). Speed and timing of behavioral processes. En J. Birren & K. Schaie (Eds.), *The Handbook of the Psychology of Aging* (5th ed., pp. 288–312). San Diego: Academic Press Elsevier.
- Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009a). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415–435.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Huettel, S. A., White, L. E., Macfall, J. R., & Provenzale, J. M. (2004). Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter : relation to response time. *NeuroImage*, *21*, 1174–1181.
- Madden, D., Spaniol, J., Costello, M., Bucur, B., White, L., Cabeza, R., W., Dennis, N. A., Provenzale, J. M., & Huettel, S. (2009b). Cerebral White Matter Integrity Mediates Adult Age Differences in Cognitive Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(2), 289–302.
- Maitland, S., Intrieri, R., Schaie, W., & Willis, S. (2000). Gender differences and changes in cognitive abilities across the adult life span. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *7*(1), 32–53.
- Maj, M., Janssen, R., Satz, P., Zaudig, M., Starace, F., Boor, D., ... Sartorius, N. (1991). The world health organization's cross-cultural study on neuropsychiatric aspects of infection with the human immunodeficiency virus 1 (VIH-1). *Journal of Psychiatry*, *159*, 351–356.
- Manly, J., Touradji, P., Tang, M., & Stern, Y. (2003). Literacy and Memory Decline Among Ethnically Diverse Elders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, *25*(5), 680–690.
- Martínez De La Iglesia, J., Colomer, C., Taberné, C., & Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS). para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam*, *12*(10), 620–630.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *7*(2011), 263–269.
- Meijer, W. A., Groot, R. H. M. De, van Gerven, P. W., van Boxtel, M. P., & Jolles, J. (2009). Level of processing and reaction time in young and middle- aged adults and the effect of education. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2-3), 216–234.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional Control in the Aging Brain : Insights from an fMRI Study of the Stroop Task. *Brain and Cognition*, *296*, 277–296.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, *27*, 272–277.

- Monsell, S. E., Mock, C., Hassenstab, J., Roe, C. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., & Kukull, W. (2014). Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*, *83*, 434–440.
- Morgen, K., Sammer, G., Courtney, S. M., Wolters, T., Melchior, H., Blecker, C. R., Oschmann, P., & Vaitl, D. (2006). Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing – remitting MS. *NeuroImage*, *30*(3), 891–898.
- Morrison, C. M., Hirsh, K. W., & Duggan, G. B. (2003). Age of acquisition , ageing , and verb production : Normative and experimental data. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A Human Experimental Psychology*, *56*(4), 705-730.
- Musen, G., & Treisman, A. (1990). Implicit and explicit memory for visual patterns. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16*, 127–137.
- Mustafa, N., Ahearn, T. S., Waiter, G. D., Murray, A. D., Whalley, L. J., & Staff, R. T. (2012). Brain structural complexity and life course cognitive change. *NeuroImage*, *61*(3), 694–701.
- Nicholas, M., Obler, L., Albert, M., & Goodglass, H. (1985). Lexical Retrieval in Healthy Aging. *Cortex*, *21*(4), 595–606.
- Nieto, A., & Barroso, J. (2009). El lenguaje y sus alteraciones: afasias, alexias, agrafias y aprosodias. In C. Junqué & J. Barroso (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 125–164). Madrid: Editorial Síntesis.
- Nilsson, L. (2003). Memory function in normal aging. *Neurologica Scandinavica Acta*, *179*, 7–13.
- Nilsson, L., Adolfsson, R., Bäckman, L., Frias, C. M., Molander, B., & Nyberg, L. (2004). Betula : A Prospective Cohort Study on Memory , Health and Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *11*(2-3), 134–148.
- Nilsson, L., Bäckman, L., Erngrund, K., Nyberg, L., Adolfsson, R., Bucht, G., Karlsson, S., Widing, G., & Winblad, B. (1997). The betula prospective cohort study: Memory, health, and aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *4*(1), 1–32.
- Nopoulos, P., Flaum, M., O’Leary, D., & Andreasen, N. (2000). Sexual dimorphism in the human brain: evaluation of tissue volume, tissue composition and surface anatomy using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *98*(1), 1–13.
- Norton, D., McBain, R., & Chen, Y. (2009). Reduced Ability to Detect Facial Configuration in Middle-Aged and Elderly Individuals : Associations With Spatiotemporal Visual Processing. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *64*(3), 328-334.
- Nyberg, L., Bäckman, L., Erngrund, K., Olofsson, U., & Nilsson, L. (1996). Age differences in episodic memory, semantic memory , and priming: relationships to demographic,

- intellectual, and biological factors. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(4), 234–240.
- O’Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C. R., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57, 632–638.
- Obler, L., Fein, D., Nicholas, M., & Albert, M. L. (1991). Auditory comprehension and aging : Decline in syntactic processing . *Applied Psycholinguistics*, 12(4), 433–452.
- Orban, G., Dupont, P., Bruyn, B., Vandenberghe, R., Rosier, A., & Mortelmans, L. (1998). Human brain activity related to speed discrimination tasks. *Experimental Brain Research*, 122, 9–22.
- Pagani, E., Agosta, F., Rocca, M., Caputo, D., & Filippi, M. (2008). Voxel-based analysis derived from fractional anisotropy images of white matter volume changes with aging. *NeuroImage*, 41, 657–667.
- Palfai, T., Halperin, S., & Hoyer, W. J. (2003). Age Inequalities in Recognition Memory : Effects of Stimulus Presentation Time and List Repetitions. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 10(2), 134-140.
- Parkin, A. J., & Java, R. I. (1999). Deterioration of Frontal Lobe Function in Normal Aging : Influences of Fluid Intelligence Versus Perceptual Speed. *Neuropsychology*, 13(4), 539–545.
- Perani, D., Cappa, S., Schnur, T., Tettamanti, M., Collina, S., Rosa, M., & Fazio, F. (1999). The neural correlates of verb and noun processing. A PET study. *Brain : A Journal of Neurology*, 122, 2337–2344.
- Pfeffer, R., Kurosaki, T., Harrah, C., Chance, J., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323.
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V, Hedehus, M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E., & Moseley, M. (2000). Age-Related Decline in Brain White Matter Anisotropy Measured With Spatially Corrected Echo-Planar Diffusion Tensor Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(2), 259–268.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: Convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499-1503.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (2004). Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain and Language*, 89, 580–583.
- Pineda, D. A., Mejía, S. E., Rosselli, M., Ardila, A., Romero, M., & Pérez, C. (1998). Variabilidad en la prueba de Boston para el diagnóstico de las afasias en adultos laboralmente activos. *Revista de Neurología*, 26(154), 962–970.

- Podruchny, T. a, Connolly, C., Bokde, A., Herscovitch, P., Eckelman, W. C., Kiesewetter, D. O., Sunderland, T., Carson, R. E., & Cohen, R. M. (2003). In vivo muscarinic 2 receptor imaging in cognitively normal young and older volunteers. *Synapse*, 48(1), 39–44.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). the Attention System of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25–42.
- Preacher, K., & Hayes, A. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav. Res. Methods*, 40, 879–891.
- Rabbitt, P., & Lowe, C. (2000). Patterns of cognitive ageing. *Psychological Research*, 63(3), 308–316.
- Rabinovici, G., Jagust, W., Furst, A., Ogar, J., Racine, C., Mormino, E., ... Gorno-Tempini, M. (2008). A β amyloid & glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.*, 64(4), 388–401.
- Radua, J., Phillips, M. L., Russell, T., Lawrence, N., Marshall, N., Kalidindi, S., ... Surguladze, S. A. (2010). Neural response to specific components of fearful faces in healthy and schizophrenic adults. *NeuroImage*, 49(1), 939–946.
- Ramsay, C. B., Nicholas, M., Au, R., Obler, L. K., & Albert, M. L. (1999). Verb Naming in Normal Aging. *Applied Neuropsychology*, 6(2), 57–67.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., & Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 41, 625–631.
- Raz, N. (2005). Ageing and the brain. En *The Encyclopedia of life sciences* (pp. 1–6).
- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K., Kennedy, K., & Lindenberger, U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences. *Neuroimage*, 51(2), 501–511.
- Raz, N., Gunning, F., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E., & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7(3), 268–282.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K., Williamson, A., & Acker, J. (2004). Aging , sexual dimorphism , and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex : replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging*, 25(3), 377–396.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., & Acker, J. D. (1998). Neuroanatomical Correlates of Cognitive Aging : Evidence From Structural Magnetic Resonance Imaging, 12(1), 95–114.

- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K., Kennedy, K., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689.
- Raz, N., Rodrigue, K., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., & Acker, J. (2003a). Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *American Journal of Neuroradiology*, *36*(3), 1849–1856.
- Raz, N., Rodrigue, K., Acker, J., & James, D. (2003b). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, *117*(6), 1169–1180.
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*, 730–748.
- Raz, N., Schmiedek, F., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Lindenberger, U., & Lövdén, M. (2013). Differential Brain Shrinkage Over Six Months Shows Limited Association with Cognitive Practice. *Brain and Cognition*, *82*(2), 171–180.
- Raz, N., Williamson, A., Gunning-Dixon, F., Head, D., & Acker, J. D. (2000). Neuroanatomical and Cognitive Correlates of Adult Age Differences in Acquisition of a Perceptual-Motor Skill. *Microscopy research and technique*, *51*(1), 85–93.
- Reitan, R. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271–276.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *Journal of Neuroscience*, *23*(8), 3295–3301.
- Rice, P. (1997). *Desarrollo Humano. Estudio del Ciclo Vital* (2nd ed.). Barcelona: Prentice Hall Hispanoamericana.
- Robertson, E., Pascual-Leone, A., & Miall, R. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci*, *5*, 576–582.
- Rodríguez-Álvarez, F., & Sánchez-Rodríguez, J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, *20*, 175–186.
- Rodríguez-Aranda, C., & Martinussen, M. (2006). Age-Related Differences in Performance of Phonemic Verbal Fluency Measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): A Meta-Analytic Study. *Developmental Neuropsychology*, *30*(2), 697–717.
- Rodríguez-Aranda, C., & Sundet, K. (2006). The Frontal Hypothesis of Cognitive Aging: Factor Structure and Age Effects on Four Frontal Tests Among Healthy Individuals. *The Journal of Geriatric Psychology*, *167*(3), 269–287.

- Roman, D. D., Edwall, G. E., Buchanan, R. J., & Patton, J. H. (1991). Extended norms for the paced auditory serial addition task. *Clinical Neuropsychologist*, *5*(1), 33–40.
- Román, F., & Sánchez Navarro, J. P. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal, *14*(1), 27–43.
- Rönnlund, M., Lövdén, M., & Nilsson, L. (2001). Adult Age Differences in Tower of Hanoi Performance: Influence From Demographic and Cognitive Variables. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *8*(4), 269–283.
- Rönnlund, M., Lövdén, M., & Nilsson, L.-G. (2008). Cross-Sectional versus Longitudinal Age Gradients of Tower of Hanoi Performance: The Role of Practice Effects and Cohort Differences in Education. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *15*, 40–67.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3–18.
- Rosvold, H., Mirsky, A., Sarason, I., Bransome, E., & Beck, L. (1956). A CPT of 8 damages. *Journal of Consulting Psychology*, *20*, 343–350.
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A., Schulz, J., Fox, P. T., & Eickhoff, S. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, *60*(1), 830–846.
- Ryan, J. J., Sattler, J. M., & Lopez, S. J. (2000). Age Effects on Wechsler Adult Intelligence Scale-III Subtests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(4), 311–317.
- Saint-Cyr, J., Taylor, A., & Lang, A. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, *111*, 941–959.
- Salami, A., Eriksson, J., Nilsson, L.G., & Nyberg, L. (2012). Age-related white matter microstructural differences partly mediate age-related decline in processing speed but not cognition. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1822*(3), 408–415.
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cerebral Cortex*, *14*, 721–730.
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (2002). Greater Orbital Prefrontal Volume Selectively Predicts Worse Working Memory Performance in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *12*, 494–505.
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., Kowalewski, A. J. W. Van Der, Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Rosen, B. R., Fischl, B., Corkin, S., Diana Rosas, H., & Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, *26*, 1215–1227.
- Salat, D., Ward, A., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1997). Sex Differences in the Corpus Callosum With Aging. *Neurobiology of Aging*, *18*(2), 191–197.

- Salinas, J., Mills, E., Conrad, A., Kosciak, T., Andreasen, M., & Nopoulos, P. (2012). Sex Differences in Parietal Lobe Structure and Development. *Genet Med.*, 9(1), 44–55.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507–514.
- Salthouse, T. A. (1996). The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428.
- Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, 54(1-3), 35–54.
- Scahill, R., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J., Rossor, M., & Fox, N. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 60, 989–994.
- Schaie, K. W. (1989). Perceptual Speed in Adulthood: Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Psychology and Aging*, 4(4), 443–453.
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-Prime user's guide*. Pittsburgh: Psychology Software Tools Inc.
- Schuhfried, G. (1992). *Vienna Reaction Unit. Manual*. Vienna: Schuhfried Ges.m.b.H.
- Schulte, T., Sullivan, E. V., Müller-Oehring, E.M., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2005). Corpus Callosal Microstructural Integrity Influences Interhemispheric Processing: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Cerebral Cortex*, 15, 1384–1392.
- Searcy, J. H., & Bartlett, J. C. (1999). Age differences in accuracy and choosing in eyewitness identification and face recognition. *Memory & Cognition*, 27(3), 538–552.
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22, 1060–1075.
- Ségonne, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically Accurate Topology- Correction of Cortical Surfaces Using Nonseparating Loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4), 518–529.
- Sheikh, J., & Yesavage, J. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontology*, 5(1/2), 165–173.
- Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., ... Spenger, C. (2011). The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: Experience from the first 24 months. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 75–82.
- Simon, H. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, 7, 268–288.

- Sims, R. C., Levy, S.-A., Mwendwa, D. T., Callender, C. O., & Campbell, A. L. (2011). The influence of functional social support on executive functioning in middle-aged African Americans. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 18(4), 414–431.
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K., ... Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline : results from Whitehall II prospective cohort study. *British Medical Journal BMJ*, 7622.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17, 87–97.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) manual*. Los Angeles: Western Psychological Sciences.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., & Markesbery, W. R. (2007). Age and gender effects on human brain anatomy : A voxel-based morphometric study in healthy elderly, 28, 1075–1087.
- Smith, A. & Earles, J. (1996). Memory changes in normal aging. En F. Blanchard-Fields & T. M. Hess (Eds.). *Perspectives on cognitive change in adulthood and aging* (McGraw-Hil, pp. 192–220). New York.
- Smolak, L. (1993). *Adult Development*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc.
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*, 6, 174–215.
- Soederberg Miller, L. M., & Lachman, M. E. (2000). Cognitive Performance and the Role of Control Beliefs in Midlife. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 7(2), 69–85.
- Sowell, E., Peterson, B., Kan, E., Woods, R., Yoshii, J., Bansal, R., ... Toga, A. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral Cortex*, 17, 1550–1560.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3) 309–315.
- Spreeen, N., & Strauss, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L., & Bayley, P. (2007). The neuroscience of remote memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 185–196.
- Stephane, M. (2012). Maintaining information online in discrete time; rethinking working memory processes. *Neuroscience Letters*, 519(1), 73–77.

- Sternäng, O. L. A., Wahlin, Å. K. E., & Nilsson, L. (2008). Examination of the processing speed account in a population-based longitudinal study with narrow age cohort design. *Scandinavian Journal of Psychology*, *49*(5), 419–428.
- Sternberg, S. (1966). High-speed processing in human memory. *Science*, *153*, 652–654.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–662.
- Stuss, D., Alexander, M., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., ... Izukawa, D. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(3), 265–278.
- Stuss, D. T. (2006). Frontal lobes and attention: Processes and networks, fractionation and integration. *Journal of International Neuropsychological Society*, *12*(2), 261–271.
- Stuss, D. T., Stethem, L. L. & Poirier, C. A. (1987). Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *The Clinical Neuropsychologist*, *1*, 139–152.
- Stuss, Stethem, L. L., & Pelchat, G. (1988). Three tests of attention and rapid information processing: An extension. *Clinical Neuropsychologist*, *2*(3), 246–250.
- Sullivan, E.V., Adalsteinsson, E., Hedehus, M., Ju, C., Moseley, M., & Lim, K. O. (2001). Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport*, *12*(1), 99–104.
- Sullivan, E., Rosenbloom, M., Serventi, K., L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of Aging*, *25*, 185–192.
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 749–761.
- Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Wu, K., ... Fukuda, H. (2013). A longitudinal study of age- and gender-related annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Human Brain Mapping*, *34*(9), 2292–2301.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurología*, *27*(6), 319–329.

- Tamir, L. (1982). *Men in their forties: The transition to Middle Age* (Vol. 2). New York: Springer Series: Focus on men.
- Tisserand, D. J., Boxtel, M. P. J. Van, Jens, C., Hofman, P., Evans, A. C., & Jolles, J. (2004). A Voxel-based Morphometric Study to Determine Individual Differences in Gray Matter Density Associated with Age and Cognitive Change Over Time. *Cerebral Cortex, 14*, 966–973.
- Tisserand, D. J., & Jolles, J. (2003). Special Issue on the Involvement of Prefrontal Networks in Cognitive Ageing. *Cortex, 39*, 1107–1128.
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Arigita, E. J. S., Boxtel, M. P. J. Van, Evans, A. C., Jolles, J., & Uylings, H. B. M. (2002). Regional Frontal Cortical Volumes Decrease Differentially in Aging: An MRI Study to Compare Volumetric Approaches and Voxel-Based Morphometry. *NeuroImage, 17*, 657–669.
- Tombaugh, T. N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*, 53–76.
- Tombaugh, T. N., & Hubley, A. M. (1997). The 60-item boston naming test: Norms for cognitively intact adults aged 25 to 88 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19*(6), 922–932.
- Tranel, D., Vianna, E., Manzel, K., Damasio, H., & Grabowski, T. (2009). Neuroanatomical correlates of the benton facial recognition test and judgment of line orientation test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 31*(2), 219–233.
- Tremblay, P., Dick, A., & Small, S. (2013). Functional and structural aging of the speech sensorimotor neural system: fMRI evidence. *Neurobiology of Aging, 34*(8), 1935–1951.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and Switching as Two Components of Verbal Fluency: Evidence From Younger and Older Healthy Adults. *Neuropsychology, 11*(1), 138–146.
- Tsang, H., & Lee, T. (2003). The effect of ageing on confrontational naming ability. *Archives of Clinical Neuropsychology, 18*(1), 81–89.
- Vakil, & Agmon-Ashkenazi, D. (1997). Baseline performance and learning rate of procedural and declarative memory tasks: younger versus older. *Journal of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences, 52*(5), 229–234.
- Vakil, E., Hoffman, Y., & Myzliek, D. (1998). Active Versus Passive Procedural in Learning Older and Younger Adults. *Neuropsychological Rehabilitation, 8*(1), 31–41.
- Valle-Arroyo, F. (1998). *Normas de imaginabilidad*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- Van Petten, C. (2004). Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia, 42*, 1394–1413.

- Van Velsen, E. F. S., Vernooij, M. W., Vrooman, H. a, van der Lugt, A., Breteler, M. M. B., Hofman, A., ... Ikram, M. A. (2013). Brain cortical thickness in the general elderly population: the Rotterdam Scan Study. *Neuroscience Letters*, 550, 189–194.
- Vázquez, C., & Sanz, J. (1997). Reliability and norm data of the spanish version of the 1978 Beck Depression Inventory. *Clinica y Salud*, 8, 403–422.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and Vocabulary Scores : A Meta-Analysis. *Psychology and Aging*, 18(2), 332–339.
- Verhaeghen, P. & Meersman, L. D. (1998). Aging and the Stroop effect: A metaanalysis. *Psychology and Aging*, 13(1), 120-126.
- Villodre, R., Sánchez-Afonso, A., Brines, L., Núñez, A., Chirivella, J., Ferri, J., & Noé, J. (2006). [Verbal fluency tasks in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age): normative data of clustering and switching strategies]. *Neurología*, 21(3), 124–130.
- Vogel, A., Stokholm, J., & Jørgensen, K. (2013). Performances on Symbol Digit Modalities Test, Color Trails Test, and modified Stroop test in a healthy, elderly Danish sample. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 20(3), 370–382.
- Volkow, N., Logan, J., Fowler, J., Wang, G., Gur, R., Wong, C., ... Pappas, N. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *American Journal Psychiatry*, 157(1), 75–80.
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250–270.
- Walhovd, K., Fjell, A., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D., ... Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1261–1270.
- Walhovd, K., Westlye, L., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., ... Fjell, A. (2011). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 916–932.
- Ward, T. (1997). A note of caution for clinicians using the Paced Auditory Serial Addition Task. *British Journal of Clinical Psychology*, 36(2), 303–307.
- Warrington, E. K., James, M., & Maciejewski, C. (1986). The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 24, 223–239.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Administration and Scoring Manual* (3rd ed.). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale - Third Edition. Technical Manual* (3rd ed.). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
- Weible, J. A., Nuest, B. D., Welty, J., Pate, W. E., & Turner, M. L. (2002). Demonstrating the Effects of Presentation Rate on Aging Memory Using the California Verbal Learning Test (CVLT). *Cognition*, *9*(1), 38-47.
- Weiss, E. M., Kemmler, G., Deisenhammer, E. A., Fleischhacker, W. W., & Delazer, M. (2003). Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences*, *35*, 863–875.
- Wellington, R. L., Bilder, R. M., Napolitano, B., & Szeszko, P. R. (2013). Effects of age on prefrontal subregions and hippocampal volumes in young and middle-aged healthy humans. *Human Brain Mapping*, *34*(9), 2129–2140.
- West, R. (2000). In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*, 727–729.
- West, R. (2001). The transient nature of executive control processes in younger and older adults. *European Journal of Cognitive Psychology*, *13*(1-2), 91–105.
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*(2), 272–292.
- Wiegersma, S., van der Scheer, E., & Hijman, R. (1990). Subjective ordering, short-term memory, and the frontal lobes. *Neuropsychologia*, *28*, 95–98.
- Wiens, A. N., Fuller, K. H., & Crossen, J. R. (1997). Paced auditory serial addition test : Adult norms and moderator variables. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*(4), 473-483.
- Williams, J., Rickert, V., Hogan, J., Zolten, A. I., Satz, P., Elia, L. F. D., ... Light, R. (1995). Children' s Color Trails. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *10*(3), 211–223.
- Willis, S., Martin, M., & Roche, C. (2010). Longitudinal perspectives on midlife development: stability and change. *European Journal of Ageing*, *7*, 131–134.
- Willis, S., & Schaie, K. (1999). Intellectual functioning in midlife. En S. Willis & J. Reid (Eds.), *Life in the middle: Psychological and social development in middle age* (pp. 234–247). San Diego, California: Academic Press.
- Wills, S., & Leathem, J. (2004). The Effects of Test Anxiety, Age, Intelligence Level, and Arithmetic Ability on Paced Auditory Serial Addition Test Performance, *11*(4), 178–185.
- Wingfield, A. (2000). Speech perception and the comprehension of spoken language in adult aging. En D. Park & N. Schwarz (Eds.). *Cognitive aging: A primer* (pp. 175–195). Philadelphia: Psychology Press-Taylor & Francis.

- Wolkorte, R., Kamphuis, J., & Zijdwind, I. (2014). Increased reaction times and reduced response preparation already starts at middle age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 79.
- World Health Organization and Alzheimer's Disease International (WHO). (2012). *Demencia: una prioridad de salud pública*.
- Yoon, B., Shim, Y., Lee, K., Shon, Y., & Yang, D. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Archive of Gerontology and Geriatrics*, *47*, 129–138.
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 180–192.
- Zec, R. F. (1995). The Neuropsychology of Aging. *Experimental Gerontology*, *30*(3-4), 431–442.
- Zelkowitz, B., Herberster, A., Nebes, R., Mintun, M., & Becker, J. (1998). An examination of regional cerebral blood flow during object naming tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(02), 160–166.
- Ziegler, D. A., Piguet, O., Salat, D. H., Prince, K., Connally, E., & Corkin, S. (2010). Cognition in healthy aging is related to regional white matter integrity, but not cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, *31*(11), 1912–1926.
- Ziegler, G., Dahnke, R., Jäncke, L., Yotter, R. A., May, A., & Gaser, C. (2012). Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Human Brain Mapping*, *33*, 2377–2389.
- Zimmerman, M., Brickman, A., Paul, R., Grieve, S., Tate, D., Gunstad, J., ... Gordon, E. (2006). The Relationship Between Frontal Gray Matter Volume and Cognition Varies Across the Healthy Adult Lifespan. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 823–833.
- Zimprich, D., & Mascherek, A. (2010). Five views of a secret: does cognition change during middle adulthood? *European Journal of Ageing*, *7*, 135–146.

VI. ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 97. Resultados obtenidos en el análisis exploratorio de la comparación mediana edad tardía (50±2, 55±2 y 60±2 años) . El signo mayor (>) indica un mejor rendimiento.

MEDIDAS ESTUDIADAS	POST-HOC	η^2 PARCIAL
<i>ESTADO COGNITIVO GENERAL</i>		
MMSE Puntuación Total	NS	-
MMSE Orientación temporal	NS	-
MMSE Orientación espacial	NS	-
MMSE Rdo. Inmediato	NS	-
MMSE Cálculo	50±2 > 60±2	0,091
MMSE Rdo. CP	NS	-
MMSE Denominación	NS	-
MMSE Repetición	NS	-
MMSE Comprensión auditiva	NS	-
MMSE Comprensión escrita	NS	-
MMSE Escritura	NS	-
MMSE Praxias	NS	-
MMSE Rdo. LP Espontáneo	NS	-
MMSE Rdo. LP CL	NS	-
MMSE Rdo. LP rcnto.	NS	-
MMSE Semejanzas	NS	-
<i>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN</i>		
PC VIENNA Tiempo Decisión	NS	-
PC VIENNA Tiempo Motor	50±2 > 60±2	0,067
PC VIENNA Tiempo Reacción Total	NS	-
PC VIENNA Aciertos	NS	-
PASAT aciertos	NS	-
TMT-A (s.)	NS	-
CTT-A (s.)	NS	-
CTT-B (s.)	NS	-
<i>FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS</i>		
FRT	50±2 > 60±2	0,069
JLOT 1-15	NS	-
JLOT 16-30	NS	-
JLOT Total	NS	-
CUBOS Puntuación Total WAIS	NS	-
CUBOS Diseños 4 Cubos	NS	-
CUBOS Diseños 9 Cubos	NS	-
CUBOS Control 4 cubos (s.)	NS	-
CUBOS Control 9 cubos (s.)	NS	-

<i>MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS</i>		
Dígitos Directos (puntuación)	NS	-
Dígitos Directos (span)	NS	-
Dígitos Inversos (puntuación)	NS	-
Dígitos Inversos (span)	NS	-
LoE Directo (puntuación)	NS	-
LoE Directo (span)	NS	-
LoE Inverso (puntuación)	NS	-
LoE Inverso (span)	NS	-
STROOP Lámina 1	NS	-
STROOP Lámina 2	NS	-
STROOP Lámina 3	50±2 > 55±2/ 50±2 > 60±2	0,107
Fluidez Fonética	NS	-
Fluidez Fonética perseveraciones	NS	-
Fluidez Fonética intrusiones	NS	-
Fluidez Semántica	NS	-
Fluidez Semántica perseveraciones	NS	-
Fluidez Semántica intrusiones	NS	-
Fluidez de Acciones	NS	-
Fluidez de Acciones perseveraciones	NS	-
Fluidez de Acciones intrusiones	NS	-
Alternancias motoras	NS	-
Coordinación recíproca	NS	-
Inhibición motora	NS	-
<i>APRENDIZAJE Y MEMORIA</i>		
TEXTOS Rdo. Inmediato A	NS	-
TEXTOS Rdo. Inmediato B1	NS	-
TEXTOS Rdo. Inmediato B2	NS	-
TEXTOS Aprendizaje B	NS	-
TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1	NS	-
TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1+B2	NS	-
TEXTOS Rdo. LP. A	NS	-
TEXTOS Rdo. LP. B	NS	-
TEXTOS Rdo. LP. A+B	NS	-
TEXTOS Reconocimiento A	NS	-
TEXTOS Reconocimiento B	NS	-
TEXTOS Reconocimiento A+B	NS	-
TEXTOS Rdo. LP. Porcentaje de retención	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 1	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 2	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 3	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 4	NS	-
TAVEC Curva Ensayo 5	NS	-

TAVEC Curva Total	NS	-
TAVEC Rdo. Lista B (interferencia)	NS	-
TAVEC Rdo. CP libre	NS	-
TAVEC Rdo. CP claves	NS	-
TAVEC Rdo. LP libre	NS	-
TAVEC Rdo. LP claves	NS	-
TAVEC Rcnto.	NS	-
TAVEC Rcnto. (omisiones)	NS	-
TAVEC Rcnto. (índice discriminabilidad)	NS	-
TAVEC Rcnto. (sesgo de respuesta)	NS	-
TAVEC Curva estrategias semánticas	NS	-
TAVEC Curva estrategias seriales	NS	-
TAVEC CP estrategias semánticas	NS	-
TAVEC CP estrategias seriales	NS	-
TAVEC LP estrategias semánticas	NS	-
TAVEC LP estrategias seriales	NS	-
TAVEC Perseveraciones	NS	-
TAVEC Intrusiones rdo. Libre	NS	-
TAVEC Intrusiones rdo. Claves	NS	-
TAVEC Falsos Positivos	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 1	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 2	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 3	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 4	NS	-
8/30 SRT Curva Ensayo 5	NS	-
8/30 SRT Curva Total	NS	-
8/30 SRT Rdo. Lista B	NS	-
8/30 SRT Rdo. CP	NS	-
8/30 SRT Rdo. LP	NS	-
8/30 SRT Reconocimiento	NS	-
DIBUJOS Rdo. Inmediato	NS	-
DIBUJOS Rdo. LP	50±2 > 60±2	0,064
DIBUJOS Reconocimiento	NS	-
DIBUJOS Falsos Positivos	NS	-
DIBUJOS Copia	NS	-
HANOI Curva total movimientos	NS	-
HANOI Curva total tiempo	NS	-
HANOI Curva total errores tipo 1	NS	-
HANOI Curva total errores tipo 2	NS	-
HANOI LP total movimientos	NS	-
HANOI LP total tiempo	NS	-
HANOI LP total errores tipo 1	NS	-
HANOI LP total errores tipo 2	NS	-
HANOI Ensayos con éxito	NS	-

<i>FUNCIONES LINGÜÍSTICAS</i>		
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS aciertos	50±2 > 60±2	0,081
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio aciertos	50±2 > 60±2	0,107
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores	50±2 > 60±2	0,129
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores ac.	NS	-
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio errores	50±2 > 60±2	0,112
DENOMINACIÓN ACCIONES aciertos	NS	-
DENOMINACIÓN ACCIONES tiempo medio aciertos	50±2 > 60±2	0,075
DENOMINACIÓN ACCIONES errores	NS	-
DENOMINACIÓN ACCIONES errores ac.	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA aciertos	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA errores	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA errores ac.	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA perseveraciones	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA no respuesta	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA tiempo aciertos	NS	-
ASOCIACIÓN SEMÁNTICA tiempo errores	NS	-

ANEXO 2

Tabla 98. Medias y desviaciones típicas. Tamaño del intervalo vs. puntos críticos: medidas cognitivas.

VARIABLES	F	P	40±2		45±2		50±2		55±2		60±2		65±2		70±2		75±2	
			MEDIA	DT/ET	MEDIA	DT/ET	MEDIA	DT/ET										
MMSE Puntuación Total	10,610	0,001	29,380	0,225	29,395	0,195	28,900	0,196	29,066	0,220	28,382	0,236	27,785	0,190	28,271	0,260	27,497	0,237
MMSE Cálculo	2,931	0,006	4,279	0,216	3,991	0,186	4,349	0,171	3,713	0,212	3,561	0,228	3,553	0,199	3,993	0,258	3,490	0,235
PC VIENNA Tiempo Decisión	17,651	0,001	421,586	34,820	472,667	62,381	460,229	62,353	467,546	59,334	465,724	65,910	544,711	77,097	582,522	144,537	618,500	123,364
PC VIENNA Tiempo Motor	5,759	0,017	174,902	10,988	186,371	9,601	194,476	8,678	205,290	10,794	228,346	11,592	261,529	10,265	264,522	12,804	289,463	11,814
PC VIENNA Tiempo Reacción Total	27,716	0,001	598,878	21,233	658,335	18,254	649,462	16,291	668,373	19,853	687,510	21,167	812,079	18,573	852,844	23,790	916,511	21,562
PASAT aciertos	2,380	0,027	58,862	2,216	59,350	1,075	59,362	0,942	59,313	1,091	59,690	2,055	58,946	1,490	58,478	1,702	58,367	1,564
TMT-A (s.)	20,285	0,001	29,420	3,732	34,498	3,022	34,472	2,588	39,562	2,908	39,568	3,379	59,740	2,622	62,552	3,396	79,450	3,181
FRT	5,056	0,001	23,646	0,417	22,603	0,360	22,651	0,329	22,428	0,409	21,610	0,439	21,305	0,393	21,527	0,486	21,230	0,440
JLOT Total	4,923	0,001	24,948	0,679	23,526	0,585	23,579	0,540	23,067	0,666	22,397	0,715	21,059	0,624	20,418	0,811	20,797	0,738
CUBOS Puntuación Total WAIS	14,797	0,001	44,364	1,624	41,702	1,408	38,468	1,281	38,526	1,596	35,518	1,709	27,237	1,524	28,777	1,991	25,690	1,861
Dígitos Directos (puntuación)	3,508	0,001	8,696	0,328	8,160	0,288	8,013	0,259	8,006	0,322	8,006	0,345	6,736	0,306	6,692	0,384	6,714	0,344
Dígitos Inversos (puntuación)	2,113	0,043	6,298	0,312	5,924	0,271	5,875	0,249	5,861	0,307	5,980	0,329	4,671	0,291	5,115	0,365	5,200	0,327
LoE Directo (puntuación)	3,509	0,001	8,430	0,308	7,964	0,270	8,114	0,243	7,984	0,303	7,879	0,325	6,406	0,288	7,187	0,354	6,465	0,322
LoE Inverso (puntuación)	12,731	0,001	8,261	0,276	7,873	0,238	7,492	0,218	6,922	0,271	7,316	0,291	5,416	0,257	6,047	0,316	4,829	0,291
STROOP Lámina 1	9,427	0,001	104,430	2,953	101,611	2,562	102,646	2,334	95,123	2,944	95,570	3,115	82,353	2,724	78,231	3,391	80,401	3,090
STROOP Lámina 2	14,343	0,001	72,715	2,071	68,848	1,797	71,200	1,637	66,810	2,065	64,971	2,224	53,001	1,911	51,625	2,379	51,092	2,167
STROOP Lámina 3	20,041	0,001	43,342	1,464	41,423	1,271	40,984	1,158	35,463	1,460	36,310	1,572	29,240	1,351	26,180	1,682	24,538	1,532
Índice de Golden	4,518	0,001	0,711	7,368	0,714	7,903	-0,608	6,579	-2,750	7,247	-0,061	6,855	-3,064	7,340	-4,831	6,702	-6,835	5,780
Fluidez Fonética	4,676	0,001	35,359	1,839	34,995	1,595	36,745	1,452	34,662	1,809	36,721	1,938	24,580	1,698	24,940	2,152	27,672	1,926
Fluidez Semántica	9,103	0,001	24,391	0,860	21,753	0,746	22,254	0,680	20,613	0,846	20,043	0,907	18,592	0,795	17,660	1,007	16,605	0,901
Fluidez de Acciones	8,947	0,001	18,530	1,057	18,337	0,917	19,012	0,835	16,861	1,040	18,257	1,114	11,300	0,976	10,933	1,237	11,289	1,107
Alternancias motoras	35,197	0,001	36,855	1,466	35,572	1,265	37,383	1,143	34,971	1,393	35,605	1,485	12,201	1,303	10,818	1,708	10,085	1,486
Coordinación recíproca	14,645	0,001	52,546	2,800	51,905	2,375	56,669	2,171	54,112	2,700	50,919	2,899	27,547	2,559	32,803	3,290	24,663	2,995
Inhibición motora	2,942	0,006	19,700	0,596	19,750	0,439	19,730	0,569	19,760	0,561	19,860	0,351	19,660	0,669	19,640	0,658	18,900	1,718
TEXTOS Rdo. Inmediato A+B1+B2	6,503	0,001	40,010	1,565	41,216	1,357	41,176	1,236	36,396	1,539	36,828	1,649	33,220	1,447	32,542	1,880	28,963	1,762
TEXTOS Rdo. LP. A+B	9,455	0,001	25,963	1,169	26,568	1,013	25,695	0,923	22,899	1,149	23,228	1,231	18,350	1,081	18,136	1,404	15,831	1,315
TEXTOS Reconocimiento A+B	6,487	0,001	24,952	0,553	25,823	0,480	25,176	0,437	24,486	0,544	24,242	0,583	23,047	0,512	22,729	0,664	21,501	0,636
TAVEC Curva Ensayo 1	6,708	0,001	8,061	0,336	7,190	0,292	7,106	0,266	7,011	0,331	6,979	0,355	6,267	0,311	5,616	0,386	5,403	0,352
TAVEC Curva Total	11,566	0,001	61,907	1,471	57,710	1,270	56,188	1,163	56,105	1,445	54,800	1,552	50,786	1,352	47,549	1,685	46,533	1,549
TAVEC Rdo. Lista B (interferencia)	2,169	0,037	6,911	0,344	6,293	0,301	6,111	0,272	5,746	0,338	6,322	0,363	5,936	0,316	5,749	0,394	5,045	0,362
TAVEC Rdo. CP libre	10,532	0,001	13,389	0,466	12,635	0,402	11,812	0,368	12,481	0,457	11,440	0,491	9,503	0,428	9,348	0,533	9,173	0,490
TAVEC Rdo. LP libre	17,188	0,001	15,088	0,415	14,251	0,358	13,945	0,328	14,068	0,407	13,946	0,437	11,360	0,381	10,375	0,475	9,781	0,436
TAVEC Rcnto.	7,827	0,001	15,852	0,200	15,735	0,173	15,592	0,156	15,713	0,190	15,796	0,203	14,746	0,176	14,975	0,223	13,962	0,203
8/30 SRT Curva Ensayo 1	4,940	0,001	5,700	1,601	5,400	1,598	5,530	1,473	5,390	1,197	5,310	1,228	4,760	1,304	4,480	1,123	4,230	1,521
8/30 SRT Curva Total	5,419	0,001	34,370	5,505	33,080	6,207	32,980	5,517	32,240	5,624	32,340	4,426	29,500	6,673	28,320	5,093	26,520	6,643
8/30 SRT Rdo. Lista B	8,138	0,001	5,570	2,029	5,200	1,800	5,180	1,550	4,640	1,711	4,830	2,089	4,080	1,650	2,950	1,786	3,580	1,501
8/30 SRT Rdo. CP	3,658	0,001	6,821	0,281	6,874	0,244	6,961	0,224	6,635	0,282	6,363	0,296	5,986	0,264	5,642	0,336	5,514	0,305
8/30 SRT Rdo. LP	7,973	0,001	6,796	0,282	6,981	0,244	6,765	0,222	5,971	0,277	6,242	0,297	6,230	0,271	5,306	0,336	5,123	0,295
8/30 SRT Reconocimiento	1,868	NS	1,870	0,507	1,900	0,379	1,920	0,277	1,730	0,626	1,930	0,371	1,660	0,708	1,640	0,727	1,550	0,675
DIBUJOS Rdo. Inmediato	28,412	0,001	90,247	2,045	86,660	1,773	84,943	1,614	81,404	2,010	81,282	2,153	62,376	1,941	61,891	2,457	59,091	2,254
DIBUJOS Rdo. LP	33,176	0,001	81,178	2,861	75,126	2,482	70,787	2,259	67,463	2,815	59,766	3,015	42,340	2,717	41,443	3,436	32,613	3,103
DIBUJOS Reconocimiento	15,192	0,001	45,358	0,456	45,009	0,396	44,664	0,360	44,216	0,449	43,487	0,481	40,935	0,427	41,461	0,548	40,533	0,495
DIBUJOS Copia	4,520	0,001	100,958	0,848	99,610	0,736	99,480	0,670	98,701	0,835	97,694	0,894	97,556	0,794	96,006	1,019	95,754	0,920
HANOI Curva total movimientos	0,606	NS	126,630	35,141	131,320	28,105	132,040	29,451	136,530	39,420	125,100	23,830	129,610	27,907	122,270	29,523	132,820	38,167
HANOI LP total movimientos	1,242	NS	22,810	1,636	26,032	1,459	24,803	1,292	26,489	1,643	25,073	1,726	24,843	1,553	21,012	1,970	26,029	1,760
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS aciertos	6,701	0,001	38,608	0,422	38,043	0,366	38,057	0,333	37,676	0,415	36,874	0,445	37,265	0,396	37,716	0,494	35,114	0,442
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS tiempo medio aciertos	22,437	0,001	1181,947	243,210	1164,624	221,770	1136,597	372,838	1129,361	340,913	1259,396	399,304	2249,264	1822,794	1959,798	478,102	2202,481	559,468
DENOMINACIÓN SUSTANTIVOS errores	10,228	0,001	0,203	0,370	0,507	0,321	0,425	0,292	0,913	0,364	1,452	0,390	2,285	0,348	1,744	0,433	3,996	0,388
DENOMINACIÓN ACCIONES aciertos	10,652	0,001	18,876	0,425	18,472	0,368	18,404	0,340	18,313	0,418	18,183	0,448	17,718	0,400	16,854	0,497	14,402	0,445
DENOMINACIÓN ACCIONES tiempo medio aciertos	10,082	0,001	1194,449	103,759	1304,687	90,011	1199,439	83,868	1350,498	102,193	1426,130	111,402	1960,561	97,602	1877,862	121,496	2223,203	108,747
DENOMINACIÓN ACCIONES errores	15,198	0,001	0,061	0,407	0,347	0,353	0,499	0,326	0,599	0,401	0,751	0,430	2,096	0,383	3,002	0,477	5,386	0,427

Tabla 99. Medias y desviaciones típicas. Tamaño del intervalo vs. puntos críticos: medidas neuroanatómicas.

VARIABLES	F	P	40±2		45±2		50±2		55±2		60±2		65±2	
			MEDIA	DT/ET										
Volumen Global Sustancia Gris	6,895	0,001	0,345	0,003	0,343	0,002	0,335	0,002	0,332	0,003	0,33	0,003	0,327	0,003
Grosor Cortical	11,488	0,001	3,806	0,105	3,758	0,11	3,758	0,969	3,706	0,126	3,645	0,133	3,718	0,134
Volumen Global Sustancia Blanca	2,541	0,03	0,328	0,015	0,335	0,014	0,332	0,015	0,331	0,017	0,331	0,019	0,319	0,018
Volumen Global LCR	5,847	0,001	1,077	0,378	1,015	0,367	1,353	0,632	1,202	0,54	1,345	0,598	1,754	0,619

