

Curso 2011/12
HUMANIDADES Y CIENCIAS SOCIALES/14
I.S.B.N.: 978-84-15910-40-4

DANIEL FERREIRA PADILLA

**Cambios cognitivos en la etapa adulta
y sus correlatos neuroanatómicos:
un enfoque centrado en la mediana edad**

Directores
JOSÉ BARROSO RIBAL
ANTONIETA NIETO BARCO
RUT CORREIA DELGADO



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

ÍNDICE

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>II. MARCO TEÓRICO</u>	13
1. CAMBIOS COGNITIVOS EN LA EDAD ADULTA	15
2.1. Velocidad de procesamiento	17
2.2. Memoria	19
2.3. Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	22
2.4. Lenguaje	24
2.5. Atención y funciones ejecutivas	28
2.6. Resumen	33
2. CAMBIOS NEUROANATÓMICOS EN LA EDAD ADULTA	45
2.1. Sustancia gris cerebral	46
2.2. Sustancia blanca cerebral	52
2.3. Sistema ventricular	62
2.4. Resumen	65
3. RELACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO	67
3.1. Velocidad de procesamiento	67
3.2. Memoria	68
3.3. Lenguaje	69
3.4. Atención y funciones ejecutivas	69
3.5. Resumen	71
4. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y CAMBIOS EN EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO ASOCIADOS A LA EDAD	72
5. VARIABILIDAD, ASPECTOS METODOLÓGICOS Y FACTORES MODULADORES	79
5.1. Variabilidad individual	79
5.2. Aspectos metodológicos	79
5.3. Factores moduladores	83
<u>III. APARTADO EXPERIMENTAL</u>	91
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	93

2. ESTUDIO I: “CAMBIOS COGNITIVOS ENTRE LA <i>MIDDLE-AGE</i> (50±2 AÑOS) Y LA FASE INICIAL DEL ENVEJECIMIENTO (65±2 AÑOS)”	101
2.1. Objetivos	103
2.2. Método	104
2.2.1. Sujetos	104
2.2.2. Material	106
Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de ánimo	107
Velocidad de procesamiento y atención	109
Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	111
Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras	113
Aprendizaje y memoria	117
Funciones lingüísticas	123
2.2.3. Procedimiento	125
2.3. Resultados	127
Velocidad de procesamiento y atención	128
Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	130
Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras	134
Aprendizaje y memoria	145
Funciones lingüísticas	158
Resumen de resultados comparación <i>middle-age</i> (50±2 años) vs. Vejez (65±2 años)	166
2.4. Discusión	171
2.5. Conclusiones	195
3. ESTUDIO II: “CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS, Y LA RELACIÓN ENTRE AMBOS, DURANTE EL PERÍODO DE <i>EARLY-MIDDLE-AGE</i> (40-50 AÑOS)”	197
3.1. Objetivos	199
3.2. Método	200
3.2.1. Apartado cognitivo	200
3.2.1.1. Sujetos	200
3.2.1.2. Material	202
3.2.1.3. Procedimiento	206
3.2.2. Apartado de neuroimagen	207
3.2.2.1. Sujetos	207
3.2.2.2. Material: Resonancia Magnética (RM)	208
3.2.2.3. Procedimiento	208
Protocolo de adquisición	208

Reconstrucción cortical y segmentación subcortical (<i>Cortical Thickness</i> y Volumen)	209
<i>Voxel-Based Morphometry</i> (VBM)	214
<i>Diffusion Tensor Imaging</i> (DTI)	215
3.3. Resultados	223
3.3.1. Cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i>	224
Velocidad de procesamiento y atención	224
Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas	229
Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras	234
Aprendizaje y memoria	246
Funciones lingüísticas	257
Resumen de resultados <i>early-middle-age</i> (40-50 años)	269
3.3.2. Análisis de la variabilidad en los cambios cognitivos producidos durante la etapa de <i>early-middle-age</i>	273
Variabilidad inter-tarea	273
Variabilidad inter-funciones	279
Variabilidad inter-individual	284
3.3.3. Cambios neuroanatómicos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i>	289
Sustancia gris: análisis del volumen	289
Sustancia gris: análisis del grosor cortical	303
Sustancia blanca: análisis del volumen	304
Sustancia blanca: análisis de la integridad a partir de imágenes de tensor de difusión	305
Resumen de los hallazgos en neuroimagen	313
3.3.4. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i> (40-50 años)	314
Velocidad de procesamiento y atención	314
Funciones visoespaciales y visoconstructivas	314
Memoria de trabajo	315
Funciones lingüísticas	315
Resumen	317
3.4. Discusión	319
3.4.1. Cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i>	319
3.4.2. Análisis de la variabilidad en los cambios cognitivos producidos durante la etapa de <i>early-middle-age</i>	338
3.4.3. Cambios neuroanatómicos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i>	351

3.4.4. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante el periodo de <i>early-middle-age</i>	363
3.5. Conclusiones	369
4. CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES FINALES	371
4.1. Conclusiones finales	375
<u>IV. ENGLISH SUMMARY</u>	379
<u>V. BIBLIOGRAFÍA</u>	433
<u>VI. ANEXOS</u>	469

ÍNDICE DE TABLAS

1a. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio1”: incluyen muestras con amplio rango de edad, desde adultos jóvenes hasta envejecimiento)	37
1b. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio2”: incluyen muestras con amplio rango de edad, pero sólo adultos jóvenes vs. envejecimiento)	38
1c. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio3”: incluyen muestras con amplio rango de edad, pero sólo <i>middle-age</i> vs. envejecimiento, o jóvenes vs. <i>middle-age</i> vs. envejecimiento)	39
1d. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “M-A”: incluyen muestras específicas de <i>middle-age</i> , como grupo único o vs. adultos jóvenes)	41
1e. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “Vj”: incluyen muestras específicas de adultos en fase de vejez)	42
1f. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (otros tipos: libro, meta-análisis (m-an) y revisiones (rev))	43
2. Cuadro resumen: Cambios en el volumen y grosor cortical de la Sustancia Gris durante la edad adulta, estudios a partir de IRM	51
3. Cuadro resumen: Cambios en el volumen de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de MRI	53
4. Cuadro resumen: Cambios en la integridad de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de DTI (FA)	59
5. Cuadro resumen: Cambios en la integridad de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de DTI (MD, AD y RD)	61
6. Estudios sobre cambios neuroanatómicos en la edad adulta, tamaño muestral y rangos de edad	63
7. Estudios sobre la relación entre cambios cognitivos y neuroanatómicos en la edad adulta, tamaño muestral y rangos de edad	78
8. Estado cognitivo general, independencia funcional y estado de ánimo. Edad	106
9. Listado de pruebas neuropsicológicas agrupadas por funciones	106
10. Orden de presentación de las pruebas (forma A y forma B)	125
11. Tiempos de Reacción (mseg). Pc-Vienna System. Edad	128

12. Medias de la ejecución en Tiempos de Reacción (mseg) para los grupos de edad ajustadas por sexo. Edad	129
13. Paced Auditory Serial Addition Test. Edad	129
14. Trail Making Test. Parte A. Edad	129
15. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- A (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.	130
16. Test de Reconocimiento de Caras (FRT). Edad	130
17. Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT). Edad	131
18. Medias de la ejecución en Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural	131
19. Cubos (WAIS-III). Puntuación siguiendo procedimiento original. Edad	132
20. Medias de la ejecución en Cubos (WAIS-III), puntuación siguiendo procedimiento original, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	132
21. Cubos colocados correctamente. Edad	132
22. Medias de la ejecución en Cubos colocados correctamente para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	133
23. Diseños de control para tarea de Cubos. Edad	133
24. Medias de la ejecución en Diseños 9 cubos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y control 9 cubos	133
25. Test de Dígitos Directos e Inversos. Edad	134
26. Medias de la ejecución en el Test de Dígitos Directos e Inversos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y sexo	135
27. Test de Localización Espacial Directo e Inverso. Edad	135
28. Medias de la ejecución en el Test de Localización Espacial Directo e Inverso para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y sexo	136
29. Test de Stroop, láminas 1, 2 y 3. Edad	137
30. Medias de la ejecución en el Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	137
31. Test de Stroop, Índices de interferencia. Edad	138
32. Medias de la ejecución en la Lámina 3 del Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas el rendimiento en la Lámina 1 o Lámina 2	139
33. Fluidez Verbal ante Consignas, puntuación total. Edad	139
34. Medias de la puntuación total en Fluidez Verbal ante Consignas, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	140

35. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para las modalidades de fluidez verbal	141
36. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para los grupos de edad	141
37. Número de cambios en las distintas modalidades de fluidez verbal	142
38. Número de cambios para los grupos de edad	142
39. Correlaciones entre estrategias (agrupación y cambio) y producción (fluidez fonética y semántica) por grupo de edad	143
40. Funciones Premotoras. Edad	144
41. Medias de la ejecución en Coordinación recíproca para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	144
42. Subtest de Textos (WMS-III). Edad	145
43. Medias de la ejecución en el Subtest de Textos (WMS-II) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	146
44. Medias de la ejecución en Recuerdo LP y Reconocimiento de Textos, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en Recuerdo Inmediato	147
45. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad	148
46. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural	149
47. Medias de la ejecución en Recuerdo CP, Recuerdo LP y Reconocimiento del TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en la Curva de Aprendizaje	150
48. Errores TAVEC. Edad	151
49. Medias de variable Falsos positivos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	151
50. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado 8/30 SRT. Edad	152
51. Medias de la ejecución en Recuerdo LP 8/30 SRT para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural	153
52. Dibujos. Edad	153
53. Medias de la ejecución en Dibujos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	154
54. Medias de la ejecución en reconocimiento para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y Copia	154
55. Medias de la ejecución en reconocimiento de Dibujos, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en el recuerdo inmediato	156
56. Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi. Edad	156

57. Medias de la ejecución en los índices de aprendizaje de errores tipo 1 y tipo 2 para los grupos de edad ajustadas por sexo	157
58. Efecto principal del factor edad. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural	159
59. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural	159
60. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad gramatical x grupo de edad. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural	159
61. Efecto principal del factor edad. Tiempo medio de aciertos	160
62. Efectos simples grupo de edad para las dos modalidades. Tiempo de aciertos	160
63. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Tiempo medio de aciertos	160
64. Efecto principal del factor edad. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural	161
65. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural	161
66. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad gramatical x grupo de edad. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural	161
67. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error	162
68. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad	163
69. Medias del porcentaje de errores de tipo mixto en sustantivos del TDAS, para los grupos de edad ajustadas por el porcentaje de errores de tipo visoperceptivo	163
70. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error, ajustadas por nivel cultural	164
71. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad, ajustadas por nivel cultural	165
72. Resumen de los resultados obtenidos al comparar <i>middle-age</i> y envejecimiento (50 ± 2 vs. 65 ± 2). Mayor (>) significa mejor rendimiento	167
73. Características demográficas de la muestra de <i>early-middle-age</i> , por grupos de edad	202
74. Listado de pruebas neuropsicológicas agrupadas por funciones (<i>early-middle-age</i>)	205
75. Orden de presentación de las pruebas (forma A y forma B) (<i>early-middle-age</i>)	206

76. Muestra final del apartado de neuroimagen por grupos de edad. Número de participantes	207
77. Muestra estudio estructural (3D), características demográficas. Edad	208
78. Muestra estudio de DTI, características demográficas. Edad	208
79. Medidas basadas en la segmentación empleadas en nuestra investigación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a)	212
80. Medidas basadas en la parcelación cortical empleadas en nuestra investigación (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b)	213
81. Tiempos de Reacción (mseg) del Pc-Vienna System. Edad	224
82. Medias de la ejecución en Tiempos de Reacción (mseg) para los grupos de edad justadas nivel cultural. Edad	225
83. Paced Auditory Serial Addition Test. Edad	227
84. Trail Making Test. Parte A. Edad	227
85. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- A (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	227
86. Trail Making Test-Color. Edad	228
87. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- Color (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	228
88. Test de Reconocimiento de Caras (FRT). Edad	229
89. Medias de la ejecución en el Test de Reconocimiento de Caras (FRT) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	229
90. Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT). Edad	230
91. Medias de la ejecución en Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural	230
92. Cubos (WAIS-III). Puntuación siguiendo instrucciones originales. Edad	231
93. Medias de la ejecución en Cubos (WAIS-III), puntuación siguiendo instrucciones originales, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	232
94. Cubos colocados correctamente. Edad	232
95. Medias de la ejecución en Cubos colocados correctamente para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	233
96. Diseños de control para tarea de Cubos. Edad	233
97. Medias de la ejecución en la tarea de Control de Cubos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	234
98. Test de Dígitos Directos e Inversos. Edad	234

99. Medias de la ejecución en el Test de Dígitos Directos e Inversos. para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	235
100. Test de Localización Espacial Directo e Inverso. Edad	235
101. Medias de la ejecución en el Test de Localización Espacial Inverso para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	236
102. Test de Stroop. Edad	237
103. Medias de la ejecución en el Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	237
104. Fluidez Verbal ante Consignas, puntuación total. Edad	238
105. Medias de la puntuación total en Fluidez Verbal ante Consignas, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	238
106. Fluidez Verbal ante Consignas, errores (intrusiones y perseveraciones). Edad	239
107. Medias del número de intrusiones en Fluidez Semántica para los grupos de edad ajustadas por el tiempo de decisión	240
108. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para las modalidades de fluidez verbal y grupos de edad ajustadas por nivel cultural	241
109. Número de cambios. Grupos de edad. Medias ajustadas por nivel cultural	242
110. Número de cambios. Modalidades de fluidez verbal. Medias ajustadas por nivel cultural	243
111. Número de cambios en los tres grupos de edad. Modalidades de fluidez verbal. Medias ajustadas por nivel cultural	243
112. Correlaciones entre estrategias (agrupación y cambio) y producción (fluidez fonética y semántica) por grupo de edad	244
113. Funciones Premotoras. Edad	245
114. Medias de la ejecución en las Funciones Premotoras para los grupos de edad ajustadas por sexo	246
115. Subtest de Textos (WMS-II). Edad	246
116. Medias de la ejecución en el Subtest de Textos (WMS-II) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	248
117. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad	249
118. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por sexo	250
119. Estrategias en la Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad	251

120. Medias de las estrategias seriales en la Curva de aprendizaje del TAVEC para los grupos de edad ajustadas por sexo	251
121. Errores TAVEC. Edad	252
122. Medias de los Falsos Positivos para los grupos de edad ajustadas por sexo	252
123. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado 8/30 SRT. Edad	253
124. Medias de la ejecución en Recuerdo LP 8/30 SRT para los grupos de edad ajustadas por sexo	253
125. Dibujos. Edad	254
126. Medias de la ejecución en Dibujos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	255
127. Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi. Edad	256
128. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	257
129. Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS). Aciertos. Edad	257
130. Medias de la ejecución en la Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS), para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural. Aciertos	258
131. Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS). Errores. Edad	259
132. Efectos simples y contrastes de la interacción tipo de error x grupo de edad. Denominación de sustantivos	260
133. Efectos simples y contrastes de la interacción tipo de error x grupo de edad. Denominación de acciones	261
134. Asociación Semántica. Edad	262
135. Medias en Asociación Semántica para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural	263
136. Efecto principal del factor modalidad de asociación. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural	265
137. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad de asociación x grupo de edad. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural	265
138. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad x grupo de edad, medias ajustadas por nivel cultural. Número de errores	267
139. Efecto principal del factor modalidad de asociación. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural y el rendimiento en la Lámina 3 del Stroop	268
140. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación <i>intra-middle-age</i> (grupos de 40±2, 45±2 y 50±2). Mayor significa mejor rendimiento	270

141. Variabilidad inter-tarea. Variables cognitivas ordenadas por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años). Contraste de medias (covariables nivel cultural y sexo cuando era necesario, ver anexo 2)	275
142. Índices de funciones cognitivas. Agrupamiento de variables cognitivas tipificadas	279
143. Variabilidad inter-variables en Velocidad de procesamiento cognitivo. Contraste de medias	281
144. Variabilidad inter-funciones. Índices de funciones cognitivas ordenados por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años). Contraste de medias	282
145. Índices de tipo de recuerdo en memoria ordenados por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años). Contraste de medias	284
146. Agrupación sujetos de 50±2 años según desviación del grupo de referencia	284
147. Variabilidad inter-individual. Índice de rendimiento global	286
148. Distribución individual del Índice de rendimiento global en la muestra de 50±2 años	286
149. Medidas de volumen global de sustancia gris (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad	290
150. Volumen en ROIs de sustancia gris subcortical (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad	292
151. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Nivel Cultural, controlando efecto de covariable sexo (sin corregir, $p<0,001$)	294
152. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Sexo, controlando efecto de covariable nivel cultural (FWE, $p<0,05$)	295
153. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Edad. Efecto principal, controlando efecto de covariables nivel cultural y sexo (sin corregir, $p<0,001$)	296
154. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Edad. Contrastes post hoc, controlando efecto de covariables nivel cultural y sexo (sin corregir, $p<0,001$)	298
155. Medidas de volumen global de sustancia blanca. ANOVA. Edad	304
156. Medidas de volumen del Cuerpo Calloso. ANOVA. Edad	305
157. FA global. ANOVA. Edad	305
158. FA regional. Sexo (FWE $<0,05$)	306
159. MD global. ANOVA. Edad	308
160. AD global. ANOVA. Edad	308
161. RD global. ANOVA. Edad	309
162. RD regional. Sexo (FWE $<0,05$)	310

163. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el periodo de <i>early-middle-age</i> (40-50 años)	315
164. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Frecuencias por grupos de edad	472
165. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Frecuencias por grupos de edad	473
166. Variabilidad inter-tarea: covariables nivel cultural y sexo	474
167. Medias tipificadas del rendimiento en fluidez semántica, para los grupos de edad ajustadas por la velocidad de procesamiento (Tiempo decisión Pc-Vienna)	476
168. Volumen en ROIs de sustancia gris cortical (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad	481
169. Grosor cortical en ROIs. ANOVA. Edad	483
170. Frecuencias de la ejecución en Inhibición motora, índices de asimetría y curtosis, para los grupos de edad	485

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Cambios neuroanatómicos en la edad adulta en medidas globales de volumen de sustancia gris, blanca y sistema ventricular, y en medidas globales de integridad de la sustancia blanca	45
2. Difusión del agua en tres ejes (“ <i>eigenvectors</i> ”): dirección principal (λ_1) y ejes secundarios (λ_2 y λ_3)	55
3. Valores de la anisotropía en función de la restricción del movimiento de las moléculas de agua	55
4. Tiempos de Reacción (mseg). Grupos de edad (TM y TRT ajustados por sexo)	129
5. TMT Lámina A, Tiempo (seg). Grupos de edad ajustados por nivel cultural	130
6. CUBOS puntuación total según manual del WAIS. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	132
7. CUBOS número de bloques colocados correctamente. Grupos de edad (Diseño 9 cubos ajustado por nivel cultural y control 9 cubos)	134
8. Dígitos. Grupos de edad ajustados sexo (Inversos ajustados también por nivel cultural)	135
9. Localización espacial. Grupos de edad (Inversos ajustados por sexo. Sólo Inverso puntuación ajustado también por nivel cultural)	136
10. STROOP, número de palabras en Láminas 1, 2 y 3. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	137
11. Fluidez verbal, total de palabras correctas. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	140
12. Fluidez verbal, tamaño medio de las agrupaciones para modalidades fonética y semántica.	142
13. Fluidez verbal, número de cambios por edad para modalidades fonética y semántica.	143
14. Funciones premotoras, total de movimientos correctos para los grupos de edad (coordinación recíproca ajustada por nivel cultural)	144
15. Subtest de Textos (WMS-III), unidades de recuerdo correctas. Grupos de edad ajustados por nivel cultural (excepto H ^a A Reconocimiento)	146
16. TAVEC, número de palabras correctas. Grupos de edad ajustados por sexo y nivel cultural (excepto E1, LP y LP-CI)	149
17. TAVEC, errores de perseveración, intrusión y falsos positivos, para los grupos de edad (Falsos Positivos ajustado por nivel cultural)	152
18. 8/30 SRT, número de fichas colocadas correctamente para los grupos de edad (Reconocimiento ajustado por sexo y nivel cultural)	153

19. Subtest de Dibujos (WMS-III), puntuación en recuerdo inmediato, LP y reconocimiento. Grupos de edad ajustados por nivel cultural (Reconocimiento también ajustado por rendimiento en Copia)	155
20. Torre de Hanoi, tiempo en curva de aprendizaje y recuerdo demorado para los grupos de edad	157
21. Índice de aprendizaje tiempos para los grupos de edad	157
22. Índice de aprendizaje errores tipo 1 y 2. Grupos de edad ajustados por sexo	158
23. Porcentaje de aciertos en denominación sustantivos y denominación de acciones por grupos de edad	159
24. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error	162
25. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error	163
26. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error, ajustadas por nivel cultural	165
27. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad, ajustadas por nivel cultural	165
28. Medidas basadas en la segmentación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a)	212
29. Medidas basadas en la parcelación cortical	214
30a. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical	217
30b. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical	218
31. Protocolo VBM	219
32. Protocolo DTI: módulo FDT	220
33. Protocolo DTI: módulo TBSS	221
34. Tiempos de Reacción (mseg). Grupos de edad <i>middle-age</i> (TD y TRT ajustados por nivel cultural)	226
35. TMT-Color Láminas A y B, Tiempo (seg). Grupos de edad <i>middle-age</i> (TD y TRT ajustados por nivel cultural)	229
36. JLOT, número de aciertos. Grupos de edad <i>middle-age</i> ajustados por sexo y nivel cultural	231
37. CUBOS puntuación total según manual del WAIS. Grupos de edad <i>middle-age</i> ajustados por nivel cultural	232
38. CUBOS número de bloques colocados correctamente. Grupos de edad <i>middle-age</i> (Diseño 9 cubos ajustado por nivel cultural)	233

39. Localización Espacial. Grupos de edad <i>middle-age</i> (Inversos ajustados por nivel cultural)	236
40. Fluidez Verbal, total de palabras correctas. Grupos de edad <i>middle-age</i> ajustados por nivel cultural	239
41. Fluidez Verbal, estrategias de agrupación. Medias para grupos de edad <i>middle-age</i> y modalidad ajustadas por nivel cultural	242
42. Fluidez Verbal, estrategias de cambio. Medias para grupos de edad <i>middle-age</i> y modalidad	243
43. Subtest de Textos (WMS-III), unidades de recuerdo correctas. Grupos de edad <i>middle-age</i> ajustados por nivel cultural (excepto H ^a A Reconocimiento)	248
44. TAVEC, número de palabras correctas para grupos de edad <i>middle-age</i> (E4, E5 y CP-CI ajustados por sexo)	250
45. 8/30 SRT, número de fichas colocadas correctamente para los grupos de edad <i>middle-age</i> (LP ajustado por sexo)	254
46. Subtest de Dibujos (WMS-III), puntuación en recuerdo inmediato, LP y reconocimiento. Grupos de edad <i>middle-age</i> ajustados por nivel cultural	255
47. Denominación de sustantivos, tipos de error para los grupos de edad	260
48. Denominación de acciones, tipos de error para los grupos de edad	262
49. Asociación Semántica, aciertos y errores. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	264
50. Asociación Semántica aciertos, modalidad de la asociación. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	266
51. Asociación Semántica errores, modalidad de la asociación. Grupos de edad ajustados por nivel cultural	267
52. Variabilidad inter-tarea. Variables cognitivas ordenadas por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años).	278
53. Variabilidad inter-variables en Velocidad de procesamiento cognitivo. Desviación del grupo de referencia	281
54. Variabilidad inter-funciones. Índices de funciones cognitivas ordenados por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años)	283
55. Variabilidad inter-individual. Sujetos agrupados en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5, -1 y -1,5 Sd)	285
56. Variabilidad inter-individual en el Índice de Desviación Global del Rendimiento. Sujetos agrupados en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5 y -1 Sd)	286

57. Variabilidad inter-individual en el Índice de Desviación Global del Rendimiento. Distribución individual grupada en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5 y -1 Sd)	287
58. Medidas de volumen global de sustancia gris (relativizadas por volumen intracraneal). Edad	290
59. Volumen en ROIs. Edad: efecto principal	291
60. Volumen en ROIs subcorticales. Edad: efecto principal	292
61. Volumen de la Amígdala izquierda para los grupos de edad	293
62. VBM. Nivel Cultural: efecto principal (tamaño del <i>cluster</i> : 40)	295
63. VBM. Nivel Cultural: NC1 > NC2 (tamaño del <i>cluster</i> : 1435)	295
64. VBM. Nivel Cultural: NC1 > NC2 (tamaño del <i>cluster</i> : 33)	295
65. VBM. Sexo: hombres > mujeres (tamaño del <i>cluster</i> : 937)	296
66. VBM. Sexo: hombres > mujeres (tamaño del <i>cluster</i> : 155)	296
67. VBM. Edad: efecto principal (tamaño del <i>cluster</i> : 60)	297
68. VBM. Edad: efecto principal (tamaño del <i>cluster</i> : 37)	297
69. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 338)	299
70. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 131)	299
71. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 62)	299
72. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 60)	300
73. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 55)	300
74. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 30)	300
75. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 30)	301
76. VBM. Edad: 40±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 29)	301
77. VBM. Edad: 45±2 > 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 410)	301
78. VBM. Edad: 40±2 < 50±2 (tamaño del <i>cluster</i> : 38)	302
79. Grosor cortical en ROIs. Edad: efecto principal	303
80. FA. Sexo: hombres > mujeres (tamaño del <i>cluster</i> : 29429)	307
81. FA. Sexo: hombres > mujeres (tamaño del <i>cluster</i> : 169)	307
82. FA. Sexo: hombres > mujeres (tamaño del <i>cluster</i> : 26)	307
83. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 5675)	310
84. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 4094)	311

85. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 703)	311
86. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 70)	311
87. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 25)	312
88. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del <i>cluster</i> : 20)	312
89. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el periodo de <i>early-middle-age</i> (40-50 años)	316
90. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Grupos de edad	471
91. Distribución de la ejecución en Inhibición motora para los grupos de edad	485
92. Efecto de la edad en cuatro Índices cognitivos (figura adaptada de Salthouse, 2009)	486

I. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas estamos siendo testigos de los importantes cambios sociodemográficos que se están produciendo a nivel mundial y especialmente en Europa. Una de las principales consecuencias de estos cambios es el envejecimiento progresivo de la población. De hecho, Europa es actualmente la región más envejecida del mundo. Además, la previsión para los próximos años es que la esperanza de vida siga aumentando y, con ello, la población de edad más avanzada. En este sentido, se predice que la población mayor de 60 años se triplique entre el 2000 y el 2050, pasando de 600 millones a 2000 millones (WHO, 2012). Esta tendencia se observa también en España. En la actualidad, nuestro país se encuentra ya posicionado entre los 6 países más envejecidos del mundo (United Nations, 2008). Sirva como dato que las personas de mayor edad representan aproximadamente el 17% de la población total española (Abellán, 2005), y se espera que este porcentaje aumente hasta un 38% en el año 2050 (ONU, 2009).

El hecho de que las personas alcancen cada vez edades más avanzadas conlleva una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades asociadas al envejecimiento, algunas de las cuales pueden llegar a ser incapacitantes. Por ello, el estudio del envejecimiento se plantea como una de las principales demandas sociales para la investigación actual. En este sentido, la comunidad científica tiene la responsabilidad de afrontar el difícil reto de dar respuesta a aspectos como la promoción de la salud, la capacidad funcional, la participación social y la seguridad de las personas de mayor edad (WHO, 2012). La investigación científica es por tanto el vehículo para proporcionar la evidencia que permita responder ante estos cambios sociodemográficos de manera innovadora y sostenible.

La investigación en Europa se encuentra coordinada por la *European Research Area* (ERA), que desarrolla parte de su actividad mediante la financiación de los *Framework Programmes for Research and Technological Development* (FP). Hasta la fecha, la ERA ha llevado a cabo varios programas de investigación sobre envejecimiento. Entre ellos destacan los programas FORUM, LINK-AGE, AGE-ACTION, WhyWeAge, ERA-AGE, ERA-AGE 2 y FUTURAGE, dentro de los periodos 5, 6 y 7 de financiación (FP5, FP6 y FP7). El programa FORUM (2002-2005) fue la primera iniciativa llevada a cabo para coordinar la investigación sobre envejecimiento entre los distintos países europeos. A éste le siguieron dos fases de la

European Research Area in Ageing (ERA-AGE, entre 2005 y 2008, y ERA-AGE 2, entre 2009 y 2012). Ambos han hecho contribuciones importantes, especialmente, ERA-AGE. Sin embargo, a pesar de ello, hasta ahora estos planes han carecido de recursos suficientes para hacer realidad una efectiva una coordinación de la investigación a nivel europeo. En la actualidad, este rol podría ser asumido por el programa “*More Years, Better Lives*” de las *Joint Programming Initiatives* (JPI). Muy brevemente, las JPI son diversas estructuras y programas, creadas también por la ERA, mediante las cuales pretende atender a las principales demandas sociales, integrando los distintos programas nacionales de investigación, tratando de evitar así una investigación descoordinada, fragmentada, aislada e inefectiva. Actualmente se están llevando a cabo 10 programas cubriendo diferentes campos de investigación. Dentro del campo del envejecimiento hay que destacar el mencionado “*More years, better lives: the potential and challenges of demographic change*” (ERA, 2012: www.jp-demographic.eu). Esta iniciativa se centra en fomentar la coordinación y colaboración entre los distintos programas de investigación europeos y nacionales relacionados con los cambios demográficos. Algunos de los campos recogidos en este programa son: salud para el bienestar social, educación y aprendizaje, trabajo y productividad, desarrollo urbano-rural y movilidad.

De todos modos, existe la necesidad urgente de clarificar y definir las prioridades de investigación futura en el campo del envejecimiento. En respuesta a estas necesidades surge FUTURAGE (ERA, 2010: www.futurage.group.shef.ac.uk). Se trata de un proyecto sin precedentes, cuyo objetivo principal ha sido integrar los resultados de todos los programas coordinados anteriores, identificar las prioridades y establecer las directrices que rijan la investigación sobre envejecimiento en Europa en los próximos 10-15 años. Este proyecto ha sido financiado por la Unión Europea dentro del FP7 y ha contado con el respaldo de 24 miembros de 13 países europeos durante sus dos años de actividad (2009-2011). Su funcionamiento consistió en un proceso iterativo de consultas, reuniones y talleres a lo largo de diferentes países europeos, tratando de estimular la participación de un amplio rango de activistas, incluyendo diseñadores de política de los distintos países, profesionales de la medicina, empresarios, ONGs y usuarios, esto es, personas de avanzada edad, además de los científicos. De esta manera se aseguraba que las prioridades no eran identificadas únicamente por el sector científico. Los diferentes talleres focalizaban en 4 áreas: 1) Biogerontología, 2) Recursos económicos y sociales, 3) Entornos del envejecimiento, y 4) Envejecimiento

saludable y bienestar. Además, se incluyó el tema transversal de potenciar la participación e involucración de los usuarios, es decir, de las personas de mayor edad.

A través de estos encuentros, FUTURAGE ha conseguido realizar el mayor proceso de consulta multidisciplinar llevado a cabo nunca en el campo del envejecimiento, y probablemente, en cualquier otro campo de investigación. Además, se ha conseguido un alto grado de consenso entre los participantes sobre las principales prioridades de investigación futura. Como resultado, se publicó el documento “*Road Map for European Ageing Research*” (ERA, 2010: <http://futurage.group.shef.ac.uk/roadmap.html>). Las conclusiones presentadas en este documento describen las directrices para la investigación en envejecimiento en Europa, que debe implicar:

- 1) Un acercamiento aún más multidisciplinar.
- 2) Más orientado a todo el curso vital y no sólo a la fase de envejecimiento.
- 3) Conseguir comprometer más al usuario.
- 4) Más dedicado al intercambio de conocimiento.
- 5) En general, más implicado con el paradigma de envejecimiento activo.

Asimismo, se estimula la cooperación entre los distintos grupos de investigación para alcanzar el mayor potencial a nivel científico, económico y social.

Una de las principales aportaciones de FUTURAGE es que se han establecido las siguientes prioridades para la investigación futura en envejecimiento, estando el paradigma de envejecimiento activo (envejecimiento saludable) a lo largo del ciclo vital implicado en todas ellas:

- 1) Envejecimiento saludable, más vida en los años.
- 2) Mantener y potenciar la capacidad mental.
- 3) Inclusión y participación en la comunidad y en el mercado laboral.
- 4) Garantizar la calidad y sostenibilidad de los sistemas de protección social.
- 5) Envejecer bien en casa y en el entorno de la comunidad.
- 6) Envejecimiento desigual y desigualdades relacionadas con la edad.
- 7) Biogerontología: desde los mecanismos a la intervención.

Además, este *Road Map* no sólo establece las prioridades mencionadas más

arriba, sino que también trata de impulsar la puesta en marcha de las mismas. En este sentido, se proponen varias sugerencias para todos los grupos activistas:

- 1) Los diseñadores de políticas y los inversores en investigación deben implementar este *Road Map* rápidamente a nivel europeo, nacional y regional.
- 2) Las ONGs, profesionales de la medicina y empresarios deben involucrarse activamente en la investigación sobre envejecimiento para potenciar el compromiso de los usuarios y el intercambio de conocimiento.
- 3) Los científicos deben priorizar la multidisciplinariedad, potenciar asimismo el compromiso de los usuarios y el intercambio de conocimiento, y desarrollar proyectos que reflejen estas prioridades.
- 4) Las personas mayores deben participar más en la investigación en envejecimiento, como principales beneficiarios que son, y guiar a los científicos desde su perspectiva y experiencia.

El seguimiento de este *Road Map* resulta relevante no sólo para establecer las directrices de investigación futura, sino que también reforzará la importancia de traer al primer plano el envejecimiento en el próximo FP8 (2014-2020). Una de las principales acciones al respecto es la colaboración de FUTURAGE con la iniciativa “*More years, better Lives*”, compartiendo los primeros borradores del *Road Map* para contribuir al establecimiento de las prioridades de investigación en envejecimiento.

En España, el Ministerio de Ciencia e Innovación, en colaboración con varios organismos (CSIC, ISCIII, IMSERSO, etc), se ha propuesto analizar la investigación sobre el envejecimiento de la población en nuestro país. Recientemente, en marzo de 2011, se llevó a cabo en Madrid el congreso “Envejecimiento. La Investigación en España y Europa” (Portal Mayores, 2001: <http://www.imsersomayores.csic.es/senieve/congresos/congreso-investigacion-envejecimiento/index.html>). En esta reunión se creó un foro de debate de cara a reforzar la posición de España ante las opciones futuras de investigación en la Unión Europea (FP8), especialmente, la JPI “*More years, better lives*”

El presente trabajo de Tesis Doctoral se inserta, por tanto dentro de este contexto a nivel europeo. Concretamente, nuestra investigación se ubica perfectamente, por su temática, conceptualización, objetivos y abordaje, dentro de la prioridad de “Mantener y potenciar la capacidad mental”. Además, tratamos de abordar este estudio desde un “enfoque orientado a todo el curso vital y no sólo a la fase de envejecimiento”, dejando lugar asimismo al “paradigma de envejecimiento activo” o “envejecimiento saludable”. Como objetivos implícitos y colaterales partimos también de “un acercamiento multidisciplinar”, intentando “involucrar al mayor número de usuarios”, y en último término, tratando de dotar de la mayor transferencia posible a los hallazgos y resultados que obtengamos, mediante la presentación a congresos y publicaciones internacionales, favoreciendo así al “intercambio del conocimiento”. Por tanto, esta investigación se ajusta a las cinco directrices del FUTURAGE presentadas más arriba.

Con respecto a la cuestión de “mantener y potenciar la capacidad mental”, dentro del marco de FUTURAGE, se entiende por capacidad mental el amplio espectro de funciones cognitivas, así como aquellas competencias más generales relacionadas con el conocimiento necesario para manejar el día a día, mantener y asegurar la integración social del individuo, las habilidades de afrontamiento ante situaciones críticas y experiencias vitales, y la regulación emocional. Por tanto, la propia definición de capacidad mental plantea la importancia de seguir una perspectiva multidisciplinar, tratando de definir la relación entre cognición, emoción y comportamiento, teniendo en cuenta la influencia ambiental y los procesos cerebrales. En este sentido, la Neuropsicología juega aquí un importante papel. En concreto, la Neuropsicología del Envejecimiento trata de abordar el estudio de los cambios asociados a la edad que acontecen en los procesos psicológicos complejos (cognición, emoción y comportamiento), y ponerlos en relación con cambios asociados a la edad que se producen en el cerebro (sustrato neural de los procesos psicológicos).

En cuanto al “paradigma de envejecimiento activo”, FUTURAGE parte de dos premisas centrales. Por un lado, la perspectiva de la psicología positiva trasladada al ciclo vital, desde la cual se asume que el sistema humano está bien equipado para enfrentarse a los retos que van apareciendo a medida que se envejece. Por otro lado, se asume al mismo tiempo que una mayor expectativa de vida trae consigo también un incremento en el riesgo de padecer enfermedades, debiendo ser esto tratado

intensivamente y en detalle en la investigación y práctica futura. Subyaciendo a ambas premisas, está la idea de la enorme capacidad de cambio y plasticidad, también en edades avanzadas, no sólo en la capacidad de llevar al máximo las propias habilidades sino también de compensar los déficits. En esta línea, de cara a la potenciación de un envejecimiento activo y saludable, es cada vez más urgente discriminar aquellos aspectos que permitan conservar y/o mejorar las habilidades funcionales de las personas al envejecer, manteniendo su independencia y, en definitiva, permitiendo mejorar su calidad de vida (WHO, 1998). Por otro lado, en cuanto a la prevención del envejecimiento patológico, resulta de especial importancia el desarrollo de marcadores que permitan identificar a aquellas personas en riesgo de sufrir deterioro. En este sentido, hoy en día sabemos que la demencia es el resultado de procesos que se han ido gestando durante los 20 o 30 años anteriores a su diagnóstico (Launer, 2005). Se nos plantea, por tanto, la necesidad de desarrollar una investigación que atienda también a las edades previas al envejecimiento.

Con respecto al “enfoque orientado a todo el curso vital y no sólo a la fase de envejecimiento”, cabe señalar que esta cuestión se plantea en FUTURAGE dada la necesidad de partir de una perspectiva cronológica amplia a la hora de abordar el estudio del envejecimiento, pero también, en tanto en cuanto que gran parte de la investigación desarrollada hasta ahora se ha centrado principalmente en población mayor de 60 o de 65 años. Sin embargo, cada vez hay más autores que reclaman que el estudio del envejecimiento no debe abordarse únicamente desde la fase de vejez, sino que debe tenerse también en cuenta el periodo previo, esto es, la etapa de *middle-age**. No considerar esta opción supondría, por un lado, subestimar los cambios que se producen antes de los 60 años, cambios que tienen una gran importancia de cara a definir el envejecimiento normal y contribuir a la detección temprana del envejecimiento patológico. Por otro, perder la oportunidad de entender mejor los cambios que se producen en el envejecimiento. Por este motivo, FUTURAGE propone potenciar el estudio de *middle-age* en el contexto de la investigación europea, considerando esta etapa como el puente más directo a la vejez y, por ello, un periodo importante que debe recibir más atención que la tenida hasta ahora.

**Middle-age*: etapa del ciclo vital comprendida entre los 40 y 60-65 años. Por su difícil traducción a un término adecuado en castellano, emplearemos el término original en inglés.

Middle-age es una etapa difícil de delimitar dado que no existen criterios físicos, psicológicos o culturales claros que definan su inicio y final (Kerckhoff, 1976; Willis et al., 2010). El momento de entrada y salida de la fase de *middle-age* puede depender incluso de aspectos como el estatus socioeconómico (Lachman et al., 2004). En este sentido, las personas con estatus más bajos con frecuencia suelen experimentar ciertos eventos vitales prematuramente (maternidad, “nido vacío”, experiencia de convertirse en abuelos, debut de ciertas enfermedades, etc.). Este hecho les lleva a adelantar también su vivencia del *middle-age* (Kuper y Marmot, 2003). Por tanto, el uso de la edad como marcador cronológico para delimitar esta etapa presenta algunas limitaciones. De hecho, se trata de una etapa tan sujeta a aspectos socioculturales que no existe como concepto en ciertas culturas actuales (Shweder, 1998). A pesar de ello, la mayoría de los autores suelen situar los límites del *middle-age* entre los 40 y 60-65 años (Tamir, 1982; Smolak, 1993; Lachman et al. 1994; Lachman y James, 1997; Rice, 1997). Definir el límite superior del *middle-age* depende realmente del punto que se asuma como inicio de la fase de vejez. En la escasa bibliografía disponible sobre *middle-age*, los autores toman con mayor frecuencia los 60 años como punto crítico (Allemand et al., 2010; Haley et al., 2011; Meijer et al, 2009; Salthouse, 2009). Además, censos poblacionales a gran escala como el de *Midlife in the US Survey* (MIDUS, Brim et al., 2004), también han considerado el rango de edad entre 40 y 60 años como periodo de *middle-age*. En nuestra investigación, basándonos en estas consideraciones y siguiendo a una de las principales personalidades en el estudio de la *middle-age adulthood*, M.E. Lachman (p.ej. 2004), definiremos la etapa de *middle-age* como el periodo comprendido entre los 40 y 60 años.

La relevancia de la fase de *middle-age* en el estudio del envejecimiento se encuentra en que, como señalamos anteriormente, se considera la antesala a la etapa de vejez. Se trata de un momento crítico del ciclo vital en el que debutan ciertas enfermedades crónicas o se presentan diferentes cambios biológicos que pueden preceder un posterior declive, tanto cognitivo como funcional (Cerhan et al., 1998; Lachman et al., 2004; WHO, 2005; Salthouse, 2009; Debette et al., 2011). En este sentido, el 7% de las personas de 40 años presentan alguna enfermedad. Este porcentaje aumenta a más del doble a los 50 años (16%) y se cuadruplica a los 60 años (30%) (Bumpass y Aquilino, 1995). Por otro lado, la relevancia del *middle-age* reside también en que a nivel poblacional es el sector que ha experimentado un mayor crecimiento

demográfico en las últimas décadas (p. ej. *US Census Bureau*, 2000), y el que presenta una mayor influencia a nivel socioeconómico en las sociedades actuales (Tamir, 1982). *Middle-age* supone, por tanto, un periodo idóneo para implementar distintas intervenciones de manera temprana (*Center for Disease Control and Prevention*, 2009). Los cambios asociados a la edad podrían incluso ser reversibles y mitigables en esta etapa, modificando aspectos como el estilo de vida o utilizando técnicas terapéuticas específicas (Hedden y Gabrieli, 2004). Algunos trabajos, como el de Agrigoroaei y Lachman (2011), señalan que la combinación de ciertos factores psicosociales y comportamentales modificables tiene un efecto protector tanto concurrente como a largo plazo sobre la cognición durante la adultez.

Por tanto, siguiendo el enfoque orientado hacia todo el curso vital planteado dentro de las directrices de FUTURAGE, resulta de gran importancia en la investigación sobre envejecimiento el estudio no sólo de la fase de vejez, sino también de la etapa de *middle-age*. Sin embargo, a pesar de que en la actualidad la etapa de vejez se encuentra cada vez mejor documentada, aún existe un gran desconocimiento sobre esta etapa de *middle-age* (Tamir, 1982; Hedden y Gabrieli, 2004). Asimismo, la investigación actual sobre *middle-age* plantea la necesidad de llevar a cabo un abordaje más específico y exhaustivo. En este sentido, dado que hasta el momento se ha considerado el *middle-age* como un periodo bastante extenso, que abarca un rango de hasta 20 o 40 años del ciclo vital, algunos autores empiezan a demandar la necesidad de dividir esta fase en diferentes sub-etapas (Lachman, 2004; Willis et al., 2010). De este modo, resulta evidente que aspectos como las experiencias, roles, estado de salud, etc., podrían vivirse de diferente manera durante los primeros años del *middle-age* (40 años), en comparación con la fase tardía (60 años). Por tanto, de cara a avanzar en el conocimiento del propio periodo de *middle-age*, profundizando en el estudio de las características de los cambios cognitivos y neuroanatómicos, cabe la posibilidad de subdividirlo en sub-tapas.

No conocemos ningún trabajo en la literatura que proponga una división, arbitraria o no, de la etapa de *middle-age*. Sin embargo, dado que, como hemos comentado más arriba, no existen criterios físicos, psicológicos o culturales que definan puntos críticos durante este periodo (Kerckhoff, 1976), y dado que la mayoría de autores sitúan esta etapa entre los 40 y 60 años (Tamir, 1982; Smolak, 1993; Lachman

et al. 1994; Lachman y James, 1997), podría sugerirse como primera aproximación dividir este periodo de 20 años en dos fases iguales de 10 años cada una. Esto es, una primera sub-etapa que podría definirse como *middle-age* inicial (*early-middle-age*), y que incluiría a aquellos adultos entre 40 y 50 años, y una segunda sub-etapa que conformaría la fase tardía del *middle-age* (*late-middle-age*), incluyendo a aquellos adultos entre 50 y 60 años. En esta operacionalización del *middle-age*, los adultos de 50 años conformarían el punto medio de dicha etapa.

Por tanto, el objetivo del presente proyecto de Tesis es realizar un estudio integrador de los cambios cognitivos y neuroanatómicos que se producen en el envejecimiento normal. Trataremos el envejecimiento como un proceso amplio que abarca todo el ciclo vital, entendiendo que los primeros síntomas de deterioro cognitivo y neuroanatómico pueden producirse ya antes de los 65 años. En un trabajo previo realizado en nuestro grupo de investigación empezamos por definir cuidadosamente los cambios cognitivos que tienen lugar en la fase de vejez. En dicho trabajo constatamos que, una vez controlados los efectos del nivel cultural y el sexo, no existían cambios cognitivos considerables entre los 65 y 75 años (Correia, 2010). Sin embargo, dado que en la literatura sobre envejecimiento se ha referido sistemáticamente un deterioro cognitivo asociado a la edad, especialmente en funciones como la velocidad de procesamiento o funciones ejecutivas, nos preguntamos si este declive podría ocurrir entonces antes de los 65 años. Por tanto, en el presente trabajo nos planteamos estudiar los cambios asociados a la edad desde un enfoque centrado en la *middle-age*. Dada la extensión y complejidad de nuestros objetivos, desarrollaremos nuestra investigación en dos estudios.

A continuación, se detallan los hallazgos más relevantes en la investigación sobre los cambios cognitivos en la edad adulta. En apartados posteriores expondremos los principales resultados sobre los cambios neuroanatómicos, la relación entre cognición y sustrato neuroanatómico y la relación entre los cambios cognitivos asociados a la edad y su correlato neuroanatómico. Por último pasaremos a exponer diferentes aspectos conceptuales en la literatura sobre envejecimiento, dedicando especial atención a la investigación sobre *middle-age*. En un segundo bloque, se presentan las dos investigaciones realizadas y las consideraciones y conclusiones finales.

II. MARCO TEÓRICO

1. CAMBIOS COGNITIVOS EN LA EDAD ADULTA

Actualmente, disponemos en la literatura de una buena cantidad de resultados sobre el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo, muchos de los cuales siguen constituyendo una fuente importante de debate. Gran parte de las discrepancias están asociadas a las diferencias metodológicas de los estudios, así como al escaso control de ciertas variables estrechamente relacionadas con el rendimiento cognitivo. Además, la mayor parte de la literatura sobre cambios cognitivos en la edad adulta se ha centrado en el estudio de sujetos en fase de vejez.

Sin embargo, hasta ahora, muy pocos estudios han abordado los cambios cognitivos asociados a la edad focalizando en el periodo anterior a esta fase de vejez, esto es, estudiando de manera específica la etapa de *middle-age*. En la tabla 1 (págs. 37-43) puede observarse cómo la *middle-age* generalmente se ha estudiado de manera indirecta en investigaciones donde se comparan sujetos en etapa de vejez con adultos jóvenes, asumiendo que los cambios encontrados se producen en algún punto intermedio (Willis et al., 2010). También puede observarse que, no obstante, algunos estudios incluyen sujetos en fase de *middle-age*, ya sea como grupo control para estudiar otras etapas (p.ej. la vejez), o en diseños con amplios rangos de edad (*broad lifespan*). En concreto, los estudios de amplio rango de edad han aportado información valiosa con respecto al efecto de la edad sobre el rendimiento cognitivo. Por lo general, a partir de este tipo de estudios se ha descrito un declive en prácticamente todas las funciones cognitivas: velocidad de procesamiento, atención, funciones ejecutivas, memoria episódica verbal y visual, especialmente en el recuerdo demorado, funciones lingüísticas (procesos de acceso y recuperación léxica), visoperceptivas, visoespaciales y probablemente visoconstructivas. Sin embargo, este tipo de diseños se basan principalmente en el estudio de relaciones entre variables. Por lo general no se ha tratado de analizar si las posibles relaciones son lineales o no, y de situar a qué edad específica debuta un déficit en concreto. Además, los resultados varían considerablemente en función del rango de edad estudiado. Un aspecto determinante es el límite de edad superior utilizado. En este sentido, parece que el deterioro en diversas funciones cognitivas se acelera a partir de los 70 u 80 años, como por ejemplo la fluidez fonética, el reconocimiento de caras o las funciones visoespaciales. Por tanto, aquellos

estudios que incluyan sujetos en estas edades encontrarán con mayor probabilidad un efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo. Otras críticas que se han hecho a este tipo de estudios por ejemplo es el problema del efecto de cohorte. Incluir un rango de edad tan amplio incrementa el riesgo de que los resultados atribuibles a la edad se encuentren distorsionados por las diferencias generacionales entre los sujetos. Por tanto, aunque los estudios con muestras de amplio rango de edad han aportado un volumen significativo de resultados, no parecen la mejor opción para estudiar específicamente los cambios asociados a la edad en la etapa previa a la vejez. Para ello es necesario estudiar específicamente la etapa de *middle-age*.

Por otro lado, últimamente empiezan a aparecer también algunos estudios centrados exclusivamente en *middle-age* (Feeney et al., 2002; Lachman, 2004; Ferstl, 2006; Willis et al., 2010). De este modo, a pesar de que *middle-age* es una etapa infrarrepresentada en la literatura, en las últimas dos décadas comienza a surgir un gran interés por su estudio (Lachman, 2004; Ferstl, 2006; Allemand, 2010; Willis et al., 2010).

Con respecto a los cambios cognitivos en la edad adulta, cabe señalar que aunque en la etapa de vejez estos cambios generalmente son esperables, tradicionalmente se ha asumido una cierta estabilidad durante la etapa de *middle-age* (Lachman, 2004; Willis et al., 2010; Zimprich y Mascherek, 2010). Sin embargo, varias cuestiones contrastan con esta supuesta estabilidad. Durante la etapa de *middle-age* se producen múltiples cambios a nivel biopsicosocial, que a su vez producen un impacto indirecto sobre el funcionamiento cerebral (Salthouse, 2009). Además, empiezan a aportarse datos sobre la existencia de una importante variabilidad interindividual en la naturaleza y curso de la etapa de *middle-age* (Lachman, 2004; Allemand et al., 2010; Willis et al., 2010). En la misma línea, se ha observado también una importante variabilidad en el curso entre las distintas funciones cognitivas. Por ejemplo, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas cambian más que otras funciones, como por ejemplo, las lingüísticas. Todo ello lleva a cuestionar la hipótesis de *middle-age* como etapa de estabilidad y poco cambio. Actualmente se encuentra bajo debate a qué edad aparecen los primeros síntomas de deterioro cognitivo (Salthouse, 2009). Hedden y Gabrieli (2004) en una revisión reciente concluyen que existe poca evidencia de deterioro antes de los 60 años, pero este punto de vista no está aceptado

universalmente (Finch, 2009; Salthouse, 2009). Por ejemplo, Salthouse (2009) defiende que los estudios transversales ya detectan cambios a nivel cognitivo antes de los 60 años. Según sugiere este autor, los primeros cambios podrían aparecer una vez que el individuo ha alcanzado la madurez, esto es, a partir de los 20 o 30 años. Además, en la actualidad disponemos de escasa información acerca de los posibles cambios ocurridos entre los 30 y 60 años, lo cual limita la posibilidad de distinguir los cambios que ocurren durante la adultez de los que ocurren más tardíamente (Hedden y Gabrieli, 2004).

A continuación se exponen los datos actuales más relevantes sobre los cambios cognitivos durante el envejecimiento normal.

1.1. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

El enlentecimiento de la velocidad de procesamiento cognitivo y/o motor observado en personas mayores de 60 años es un hallazgo aceptado de forma generalizada (Salthouse, 1996; Keys y White, 2000). En estudios que comparan envejecimiento frente a *middle-age*, autores como Anstey et al. (2005) han comprobado que los sujetos de edad avanzada (60-64 años) presentaban un peor rendimiento que el grupo de *middle-age* (40-44 años) en tareas de tiempos de respuesta simple y de elección. En un estudio reciente, Gautam et al. (2011) describieron un peor rendimiento en el grupo de mayor edad (64-68 años) frente al grupo de *middle-age* (44-48 años) en las mismas tareas de tiempos de respuesta simple y de elección, así como en la lámina A del TMT (*Trail Making Test*, Reitan, 1958) y en el SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*, Smith, 1982). Asimismo, Cerhan et al. (1998) señalaron que su grupo de edad entre 65 y 69 años presentaba un rendimiento inferior a 0,7 desviaciones típicas en el SDMT con respecto al grupo de *middle-age* (45-49 años).

Además, se ha sugerido que este declive de la velocidad de procesamiento podría estar ya presente en la fase de *middle-age* (Schaie 1984; Baltes et al., 1999; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich y Mascherek, 2010). Anstey et al. (2005) comprobaron que los sujetos

en *middle-age* (40-44 años) presentaban tiempos de reacción más lentos en tareas de tiempos de respuesta simple y de elección en comparación con un grupo de adultos jóvenes (20-24 años). Meijer et al. (2009) también demostraron un deterioro en la velocidad de procesamiento al comparar una muestra de *middle-age* (50-60 años) frente a una muestra de adultos jóvenes (25-35 años). No obstante, según los autores, estos resultados no confirmaban el efecto desproporcionado de enlentecimiento en tareas complejas predicho por Myerson et al. (1990) y Salthouse (1996) (mayor enlentecimiento cuando se requiere el procesamiento de información más compleja). Una posible explicación para ello es que, en *middle-age*, el proceso de deterioro se encuentra todavía en una fase tan temprana que no tiene lugar tal efecto. De cualquier manera, parece que las personas en la etapa de *middle-age* necesitan invertir un mayor esfuerzo cognitivo en las actividades de la vida diaria para equiparar su rendimiento al de las personas jóvenes, especialmente en situaciones de alta demanda cognitiva con límite temporal (Meijer et al., 2009). Por último, Zimprich y Mascherek (2010) demostraron que la velocidad de procesamiento se deteriora incluso *intra-middle-age*. Estos autores realizaron un seguimiento durante 12 años a una muestra de 43,8 (0,9) años en la línea base y obtuvieron un deterioro significativo en un índice de velocidad de procesamiento que incluía el rendimiento en el subtest de Digit Symbol del WAIS y una tarea similar a la lámina A del TMT. Además, el deterioro en la velocidad de procesamiento era mayor que el de los índices de memoria, inteligencia fluida (cubos y figuras incompletas WAIS-R y tarea de habilidad espacial) e inteligencia cristalizada (figuras incompletas, información y semejanzas WAIS-R).

Actualmente se discute si este declive en la velocidad de procesamiento es el que explica el deterioro observado en otras funciones cognitivas en el envejecimiento normal (Finkel y Pedersen, 2004; Wilson et al., 2004; Bunce y Macready, 2005; Sternäng et al., 2008). En este sentido, autores como Salthouse (1996) defienden que este enlentecimiento produce un efecto global en la cognición, de manera que, el deterioro observado en otras funciones cognitivas se debe a este enlentecimiento. En cambio, Keys y White (2000) defienden que, a pesar del importante papel que desempeña la velocidad de procesamiento en los déficit cognitivos asociados a la edad, éste factor no explica por sí solo los cambios cognitivos que acontecen en el envejecimiento normal.

1.2. MEMORIA

La memoria es un dominio cognitivo sumamente complejo. Revisiones actuales indican que la afectación normal de la memoria asociada a la edad no se da de manera generalizada, sino que las dificultades aparecen de manera específica en algunos sistemas o subcomponentes de la misma (Nilsson, 2003; Luo y Craik, 2008). Con respecto a la vejez, diversos trabajos indican una mayor afectación de la memoria episódica (Nilsson, 2003, 2004), tanto en el recuerdo inmediato como demorado (Gautam et al., 2011). Por otro lado, el deterioro de la memoria semántica podría estar más asociado a un envejecimiento patológico (Beatty et al., 2002; Luo y Craik, 2008).

Esta afectación de la memoria episódica además parece debutar antes de la etapa de la vejez. No obstante, los estudios sobre memoria en *middle-age* ofrecen resultados inconsistentes. A pesar de que no se han descritos cambios considerables durante esta etapa, resulta bastante llamativo que cuando las personas en fase de *middle-age* expresan sus quejas cognitivas, refieren con gran frecuencia dificultades en memoria (Lachman, 1991). En este sentido, Haley et al. (2011) demostraron que únicamente la relación quejas de memoria y rendimiento en una tarea objetiva mostraba una tendencia significativa en un grupo de *middle-age* (40-60 años). Sin embargo, las quejas globales o sobre lenguaje, funciones visoespaciales, atencionales, ejecutivas o motoras, no correlacionaban con el rendimiento en pruebas objetivas.

Con respecto a la memoria episódica verbal, prácticamente no existen estudios centrados en *middle-age*. Zimprich y Mascherek (2010) y Salthouse (2009) han informado cambios durante esta etapa cuando los índices utilizados incluyen tanto medidas de memoria demorada como de memoria inmediata. La información disponible proviene más bien de estudios que incluyen muestras con amplios rangos de edad. Estos trabajos parecen indicar que no existe un declive asociado a la edad en el recuerdo inmediato (Obler et al., 1991; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003). En comparación, se ha descrito un declive en el recuerdo demorado, o por lo menos, el declive en memoria demorada es mayor que el de memoria inmediata (Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003). Sin embargo, hay que destacar que cuando se

utilizan medidas de reconocimiento, las diferencias descritas en el recuerdo inmediato y demorado desaparecen o son mínimas (Davis et al., 2003).

En cuanto a la capacidad de aprendizaje valorada mediante la curva de adquisición de listas de palabras, Obler et al. (1991) no encontraron diferencias en la curva de aprendizaje del CVLT al comparar 4 grupos de edad (30-39, 50-59, 60-69 y 70-79 años) (CVLT: *California Verbal Learning Test*, Delis et al, 1987). Por otro lado, con respecto a la etapa de *middle-age*, Davis et al. (2003) obtuvieron diferencias significativas entre un grupo de *middle-age* y un grupo control de jóvenes, a partir del segundo ensayo del AVLT (*Auditory Verbal Learning Test*, Rey, 1964), así como un déficit en las estrategias organizativas. Con respecto al recuerdo a corto plazo, en un estudio reciente, Singh-Manoux et al. (2012) encontraron una asociación entre la edad y el recuerdo libre a corto plazo de una lista de 20 palabras en un rango de 45 a 70 años. Este efecto era significativo en cada grupo separado de 5 años (45-49, 50-54, 55-59, 60-64 y 65-70 años). En un análisis longitudinal de 10 años de esta misma muestra, los autores encontraron que el rendimiento en esta prueba mostraba un declive significativo para todos los grupos de edad. De este modo, ya en el rango de edad de *middle-age*, existía también un déficit en el recuerdo a corto plazo, tanto en el análisis transversal como longitudinal (Singh-Manoux et al., 2012).

Por otro lado, un estudio específico incluyendo solo participantes *middle-age* detectó también un declive en tareas de aprendizaje implícito en esta etapa (Feeney et al., 2002).

Con respecto a la memoria episódica no verbal, no hemos encontrado ningún estudio específico de *middle-age* en la literatura, o que al menos, aporte resultados para un grupo de *middle-age* por separado. En un trabajo con amplio rango de edad (18-77 años), Raz et al. (1998) encontraron un efecto negativo de la edad en el rendimiento de dos tareas diferentes (*Building Memory Test*, Ekstrom, 1976: una tarea de memoria espacial inmediata; y *Line Patterns Recognition Test*, Musen y Treisman, 1990: una tarea de memoria espacial con recuerdo libre a corto plazo y reconocimiento).

En cuanto a la memoria procedimental (aprendizaje o adquisición de nuevos hábitos o habilidades mediante la práctica), no existen muchos estudios que exploren su

relación con la edad (Nilsson, 2003), y además, los datos disponibles no son concluyentes. En este sentido, no hemos encontrado ningún estudio específico de *middle-age*, y los datos provienen de muestras con amplio rango de edad. Utilizando la tarea procedimental de la Torre de Hanoi (Simon, 1975), Vakil et al. (1998) encontraron un efecto negativo de la edad al comparar un grupo de adultos jóvenes y un grupo de envejecimiento. Por otro lado, Rönnlund et al. (2001, 2008) han descrito que la edad no parece tener un efecto sobre la ejecución de la Torre de Hanoi entre los 35 y 85 años, especialmente cuando se controla el efecto de ciertas variables demográficas y cognitivas. Además, también se ha advertido la posible influencia negativa de otras variables que afecten a la memoria procedimental, como las capacidades visoespaciales y las funciones ejecutivas (Rönnlund et al., 2001; Nilsson, 2003).

Por tanto, el estudio de la memoria en el envejecimiento normal ha aportado multitud de datos, variados, y en ocasiones, contradictorios. Uno de los principales problemas que afecta a esta diversidad de resultados es la enorme variabilidad en los rangos de edad incluidos en las muestras de estudio (tabla 1, págs. 37-43). No obstante, el perfil de la memoria en la fase de vejez podría estar bien establecido. Los hallazgos parecen converger en que la afectación mnésica en esta etapa se debe, en mayor medida, al deterioro de las fases de adquisición y evocación espontánea, que a un deterioro en la consolidación de la información (Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003; Luo y Craik, 2008). Sin embargo, actualmente no se dispone de datos concluyentes sobre la evolución de las funciones mnésicas antes de esta etapa de vejez. En este sentido, no se han realizado suficientes estudios específicos con muestras de *middle-age*, y la mayoría de datos disponibles provienen indirectamente de trabajos con amplios rangos de edad. Partiendo de estos datos, parece que el perfil descrito en la vejez podría presentarse también de manera temprana ya en la etapa de *middle-age*, siendo lo suficientemente sutil como para ser referido como quejas, pero sin interferir considerablemente en el funcionamiento diario a nivel laboral, familiar, personal, etc. No obstante, estos resultados tienen que ser todavía confirmados en estudios futuros sobre la memoria en muestras específicas de *middle-age*. Por otro lado, algunos autores discrepan sobre la afectación diferencial de los componentes de adquisición, evocación espontánea y consolidación en el envejecimiento normal. En este sentido, Rabbitt y Lowe (2000) entienden que la afectación de la memoria tiene un carácter más general, de manera que

los procesos de adquisición, consolidación y evocación espontánea se ven perjudicados de igual manera por un proceso de deterioro cerebral global.

1.3. FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

El deterioro de este tipo de capacidades en el envejecimiento normal, de nuevo, no parece ser generalizado, sino que se presenta de manera selectiva y específica (Iachini et al., 2009).

Con respecto a las capacidades **visoperceptivas**, pocos autores han abordado su estudio, especialmente con muestras de sujetos en *middle-age*. Los datos disponibles sugieren que el rendimiento en tareas simples y pasivas como la comparación de la forma, color o la luminosidad no parece verse muy afectada por la edad (Bäckman et al., 2004; Iachini et al., 2009). Asimismo, Viggiano et al. (2006), indican que el peor rendimiento de los adultos mayores en estas tareas es altamente dependiente de la categoría semántica, así como de la familiaridad del estímulo utilizado. Además, los déficits descritos en aspectos como el procesamiento de caras, podrían estar más relacionados con un deterioro temprano en aspectos sensoriales, que con aspectos cognitivos. En este sentido, Norton et al. (2009) encontraron que un grupo de sujetos en fase de vejez (60-80 años) rendían significativamente peor que un grupo de controles jóvenes (20-39 años), no sólo en la detección de caras, sino también en el procesamiento visual de componentes básicos (detección de contraste). El grupo de *middle-age* (40-59 años) mostraba el mismo patrón de resultados que los sujetos en fase de vejez. Los autores también describieron que el rendimiento en la detección de caras estaba fuertemente relacionado con el rendimiento en la detección del contraste, y no mostraba ninguna relación con el rendimiento en tareas cognitivas. Asimismo, el déficit en detección del contraste parecía ser selectivo para ciertas frecuencias espaciales y temporales. Además, el procesamiento de estímulos en movimiento era peor que el de estímulos estáticos. Otros autores también han descrito un déficit temprano en el procesamiento del movimiento que podría aparecer entre los 40 y 50 años de edad (Bidwell et al. 2006, Snowden y Kavanagh, 2006). Por tanto, el estudio de Norton et al.

(2009) pone de manifiesto que ciertas habilidades visoperceptivas como el procesamiento de caras, pueden estar influidas por un déficit en fases sensoriales muy tempranas, déficit ya presente en *middle-age*, a pesar de que los procesos cognitivos superiores puedan estar relativamente conservados. Estudios que utilizan específicamente la tarea de FRT (*Facial Recognition Test*, Benton et al., 1983), han señalado un déficit en el reconocimiento de caras a partir de los 80 años, pero no entre los 65 y 80, al ser comparados con sujetos menores de 65 años (Benton et al., 1981; Searcy et al., 1999). Con otro tipo de tareas, Hildebrandt et al. (2010) han descrito un deterioro en la percepción de caras a partir de los 60 años al analizar una muestra con amplio rango de edad (18-88 años).

En cuanto a las funciones **visoespaciales**, aunque con bastante diversidad en el patrón de resultados, parece existir alguna evidencia acerca de su afectación en el envejecimiento normal (Ogden, 1990; Iachini et al. 2009). El estudio de tareas visoespaciales específicas como el JLOT (*Judgment of Line Orientation Test*, Benton et al., 1983) es muy poco frecuente en la literatura sobre envejecimiento normal y no existen prácticamente estudios en el rango de *middle-age*. Revisiones incluyendo rangos de edad amplio, como la realizadas por Willis y Schaie (1999) y Lezak et al. (2004), describen un pico de rendimiento en orientación espacial durante la *middle-age* y un declive posterior, especialmente después de los 65 años. Asimismo, autores como Finkel et al. (2003) y Salthouse (2009) no han encontrado cambios en el funcionamiento espacial, o sólo cambios en edades avanzadas. Por otro lado, la edad parece tener un efecto sobre tareas visoespaciales que requieren la orientación y navegación del sujeto en un espacio tridimensional, y que, por tanto, suponen una evaluación más ecológica de estas capacidades (Moffat et al., 2009). No obstante, la capacidad de navegación en el espacio involucra otros dominios cognitivos además del visoespacial, como pueden ser la memoria, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas.

Por último, no conocemos ningún trabajo específico de *middle-age* sobre el efecto de la edad en las funciones **visoconstructivas**. Los datos disponibles en la actualidad provienen de estudios sobre vejez o incluyendo rangos de edad amplios. En este tipo de trabajos se ha hallado un efecto negativo de la edad sobre la ejecución en tareas como la copia de dibujos o la construcción de diseños con bloques (Ardila y Roselli, 1989; Ardila et al., 2000; Bäckman et al., 2004). Estas tareas requieren una

adecuada coordinación e integración de las funciones visoperceptivas y visoespaciales con las capacidades motoras. No obstante, varios autores insisten en señalar que dada la naturaleza de las funciones visoconstructivas, los resultados encontrados hasta el momento pueden estar altamente influenciados por otros factores no controlados como la velocidad de procesamiento, los déficits sensoriales, la familiaridad de la tarea, etc. (Ogden, 1990; Junqué y Jurado, 1994; Anstey et al., 2002; Haaland et al., 2003). En su revisión de 1990, Ogden señala que la mejora de la ejecución de los sujetos mayores en este tipo de tareas cuando su ejecución es estructurada de manera externa podría indicar que las dificultades son debidas a déficits ejecutivos, y no tanto a dificultades visoespaciales y/o visoconstructivas.

1.4. LENGUAJE

En cuanto a las funciones lingüísticas, parece existir bastante consenso en que es uno de los dominios cognitivos que más estabilidad presenta en el envejecimiento normal (Kliegl, 1999; Wingfield, 2000). Algunos autores sugieren que determinadas capacidades semánticas como el vocabulario incluso pueden llegar a aumentar con la edad (Kemper y Sumner, 2001; Verhaeghen, 2003; Bennett et al., 2009a). No obstante, como señalamos a continuación, cuando se estudian muestras con un amplio rango de edad se observan algunos cambios en ciertos componentes.

En este sentido, las capacidades lingüísticas que parecen verse más afectadas son aquellas que implican o demandan los procesos de acceso y recuperación léxica. Un ejemplo es la capacidad de denominación de estímulos pictóricos. La mayoría de los trabajos indican un declive en esta capacidad (Feyereisen, 1997; Barresi et al., 2000; Tsang y Lee, 2001). Cabe señalar que no hemos encontrado ningún estudio en la literatura que incluya una muestra específica de *middle-age*. No obstante, a partir de diseños con muestras de amplio rango de edad, algunos autores han descrito que la denominación parece encontrarse invariable hasta los 70 años aproximadamente, momento en el que empieza a aparecer un declive significativo (Nicholas et al., 1985; Albert et al., 1988; Tombaugh y Hubley, 1997). Kent y Luszcz (2002) incluso no encontraron tal declive hasta alcanzados los 80 años. No obstante, autores como Borod

et al., (1980) han descrito cambios en la capacidad de denominación ya entre los 30 y 50 años. Por otro lado, varios estudios no encuentran este declive en la denominación de estímulos pictóricos (para una revisión ver Goulet et al., 1994). Además, este deterioro parece explicarse más por la existencia de dificultades en el acceso a la forma fonológica de las palabras (acceso léxico), dado que los adultos mayores muestran una mejora significativa en su ejecución tras la administración de ayudas fonéticas en este tipo de tareas (Nicholas et al., 1985; Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002), y no por una pérdida de conocimiento semántico, como ocurre en algunas manifestaciones del envejecimiento patológico (Beatty et al., 2002; Cuetos et al., 2003; Grossman et al., 2003). Se ha propuesto también la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre jóvenes y mayores como posible fuente explicativa de las diferencias en denominación (Morrison et al., 2003). Otro aspecto relevante es la existencia de un deterioro diferencial en función de la categoría gramatical de las palabras a denominar (p.ej. sustantivos vs. verbos). Cuando se controla la equiparabilidad entre estas categorías gramaticales, trabajos como el de Mackay et al. (2002) confirman que, a pesar de que existe un deterioro asociado a la edad en la denominación por confrontación visual de estímulos pictóricos (sustantivos y verbos), esta capacidad no se ve afectada diferencialmente por la clase gramatical del estímulo presentado.

Otra tarea que implica el acceso al léxico y que ha sido ampliamente estudiada en el envejecimiento normal es la fluidez verbal ante consignas. El deterioro en esta tarea en función de la edad es un resultado descrito ampliamente en estudios muy variables en cuanto a la edad, tanto incluyendo etapas específicas (p.ej. vejez), como muestras con amplio rango de edad (McCrae et al., 1987; Hultsch et al., 1992; Parkin y Walter, 1992, estudio 1; Troyer et al., 1997; Bolla et al., 1998; Kempler et al., 1998; Tombaugh et al., 1999; Auriacombe et al., 2001; Kemper y Sumner, 2001; Loonstra et al., 2001; Brickman et al., 2005; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006; Singh-Manoux et al., 2012). No obstante, algunos estudios no han encontrado un efecto de la edad sobre el rendimiento en estas tareas (Daigneault et al., 1992; Parkin y Walter, 1992, estudio 2; Troyer et al., 1997; Parkin et al., 1999; Kemper y Sumner, 2001; Foldi et al., 2003; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Zimmerman et al., 2006; Bennett et al., 2009a). Asimismo, mientras algunos trabajos encuentran una afectación diferencial según se trate de fluidez verbal ante consigna fonética o semántica (Troyer et al., 1997; Parkin et al., 1999; Kemper y Sumner, 2001; Foldi et al., 2003), otros informan de una

afectación similar de ambas modalidades en el envejecimiento normal (Bolla et al., 1998; Álamo et al., 2002). No obstante, insistimos en que hay que tener en cuenta la gran variabilidad en los rangos de edad de estos estudios (ver tabla 1, págs. 37-43).

Atendiendo a las distintas modalidades de fluidez verbal, con respecto a la fluidez fonética, a pesar de que actualmente no existen resultados consistentes (Bryan y Luszcz, 2000), es posible que se mantenga relativamente estable junto con otras habilidades lingüísticas hasta la adultez tardía, donde sí se ha descrito un deterioro (Bryan et al., 1997). En un estudio específico sobre *middle-age*, Daigneault et al. (1992) apoyan esta idea. Estos autores no encontraron diferencias significativas en el COWAT al comparar un grupo de *middle-age* (45-65 años) frente a adultos jóvenes (20-35 años) (COWAT: *Controlled Oral Word Association Test*, Benton y Hamsher, 1989). Asimismo, revisiones recientes incluyendo amplios rangos de edad concluyen que la fluidez verbal ante consigna fonética experimenta un deterioro leve y progresivo a partir de los 60 años aproximadamente, y que alrededor de los 80 años este deterioro parece precipitarse (Lezak et al., 2004; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006). Respecto a la fluidez semántica, la tasa de deterioro parece ser más estable (Lezak et al., 2004). Parkin et al. (1999) no encontraron diferencias entre dos grupos de edad avanzada (63-72 vs. 75-88 años). Por otro lado, estos dos grupos mostraban un peor rendimiento que el grupo de participantes jóvenes (22-31 años), pero las diferencias desaparecían al controlar la velocidad de procesamiento. No obstante, cabe señalar que el reciente estudio de Singh-Manoux et al. (2012) constata una asociación entre la edad y la fluidez fonética y semántica ya antes de los 60 años (45-49, 50-54 y 55-59 años, también en 60-64 y 65-70 años). El análisis longitudinal de esta misma muestra durante 10 años apoya estos resultados, encontrando un declive significativo para todos los grupos de edad en ambas tareas de fluidez. Por último, con respecto a la fluidez de acciones, los trabajos realizados por el grupo de Piatt et al. (2004) señalan que la edad no muestra una gran contribución al rendimiento de los individuos en esta tarea. Sin embargo, por el momento, la fluidez verbal de acciones no ha sido ampliamente estudiada en el envejecimiento normal.

Algunos autores se han propuesto profundizar en el estudio de la fluidez verbal ante consignas mediante un acercamiento más cualitativo (Troyer et al., 1997). En esta línea, se ha propuesto el estudio de las estrategias de “agrupación”, relacionada con la

memoria semántica, y de “cambio” (abandono de una categoría para iniciar otra o una palabra aislada), asociado al funcionamiento frontal, como los principales componentes de la ejecución de las tareas de fluidez verbal (Troyer et al., 1997; 1998a; 1998b). Según el trabajo realizado por Troyer et al., (1997), en la tarea de fluidez verbal ante consigna semántica, los adultos jóvenes y mayores se diferenciaron significativamente en el número de cambios, y no en el tamaño de las agrupaciones realizadas. En la fluidez verbal ante consigna fonética, por el contrario, los adultos mayores mostraron agrupaciones de mayor tamaño que los jóvenes, sin que se encontraran diferencias respecto al número de cambios realizados.

Por último, otro componente que parece mostrar cambios con la edad es la capacidad de comprensión. Sin embargo, no hemos encontrado estudios específicos de *middle-age* al respecto. Los datos disponibles provienen de estudios incluyendo muestras de amplio rango de edad, que indican un déficit en el procesamiento de estructuras sintácticas complejas y de información con contenido poco plausible (Obler et al., 1991), así como en tareas que requieren un nivel de análisis complejo y con una alta demanda de la memoria de trabajo (Ferstl, 2006). Otras características de la comprensión como la capacidad para realizar inferencias sobre elementos anafóricos durante la comprensión de textos se encuentra conservada (Ferstl, 2006). No obstante, cuando hablamos de la capacidad de comprensión, conviene señalar que un aspecto de especial importancia en población mayor es el análisis y control de las capacidades sensoriales. Estudios de revisión como el realizado por Burke y Shafto (2008) concluyen que existen importantes evidencias de que el deterioro en la agudeza y procesamiento perceptivo asociados a la edad afectan el rendimiento lingüístico de los adultos mayores, de manera que, cuando se iguala la inteligibilidad de los estímulos para los distintos grupos de edad, desaparece gran parte de las diferencias de rendimiento entre ellos.

En resumen, las funciones lingüísticas se han descrito frecuentemente como uno de los dominios que menos cambios presenta durante el envejecimiento normal. No obstante, cuando los trabajos incluyen muestras con amplio rango de edad se detectan algunos cambios. En este sentido, incluso se ha indicado la mejoría del rendimiento en determinadas capacidades semánticas como el vocabulario. Por otro lado, se ha descrito un deterioro de funciones que implican el acceso al léxico como la denominación de

estímulos pictóricos y la fluidez verbal ante consignas fonéticas, apareciendo un declive únicamente en edades avanzadas (a partir de los 60-70 años). La fluidez verbal semántica y de acciones se muestran básicamente invariables. Con respecto a la comprensión, se han descrito algunas dificultades con la edad en los aspectos complejos del lenguaje, pero que prácticamente desaparecen al controlar las diferencias en las capacidades sensoriales. La ausencia de estudios específicos sobre *middle-age* no nos permite valorar la supuesta estabilidad en el rendimiento lingüístico anterior a los 60 años, sugerida en los estudios de amplio rango de edad.

1.5. ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS

La **atención** es una función cognitiva compleja que involucra tres sistemas o procesos: 1) sistema de alerta: procesos destinados a crear y mantener un estado de alerta adecuado; 2) sistemas de orientación: destinados a la selección de la información relevante a partir del input sensorial; y 3) control ejecutivo: control y monitorización de los recursos atencionales (Posner y Petersen, 1990; Fan et al., 2002; Stuss, 2006). Con respecto a las funciones atencionales básicas de alerta y orientación, algunos estudios han constatado su afectación en el envejecimiento normal (Román y Sánchez, 1998). Por ejemplo, Zhou et al., (2011) encontraron que existía un deterioro en el componente de alerta, pero no en el de orientación, en una muestra de sujetos en fase de vejez (61-80 años), al comparar su rendimiento con sujetos jóvenes (20-38 años) y sujetos en *middle-age* (40-59). Sin embargo, este déficit no estaba presente en el grupo de *middle-age* al ser comparado con los sujetos jóvenes. No obstante, parece que estas funciones muestran una preservación relativa comparado con las funciones atencionales más complejas y más relacionadas con el componente ejecutivo (Andrés et al., 2006). En el mismo estudio de Zhou et al. (2011), tanto el grupo de mayor edad como el de *middle-age* mostraron un peor rendimiento en el componente de control ejecutivo con respecto al grupo de adultos jóvenes. En otro estudio que incluía sujetos con un amplio rango de edad, Zimmerman et al. (2006) encontraron una relación no lineal entre la edad y un índice de control ejecutivo atencional. El rendimiento era estable entre los 21 y 30 años y mostraba un rápido declive a partir de los 30-40 años. El índice utilizado incluía el rendimiento en tres tareas informatizadas (*span* de Dígitos modalidad directa de la

WMS-III, tarea de *switching* atencional, tarea de interferencia verbal) (WMS-III: *Weschler Memory Scale, 3rd edition*, Weschler, 1997b). Sin embargo, cuando se controla la velocidad de procesamiento, las diferencias entre adultos jóvenes y sujetos en fase de vejez en el componente de control ejecutivo desaparecen (Fernández-Duque y Black, 2006; Jennings et al., 2007).

Dentro del componente de control ejecutivo de la atención, podemos diferenciar tres sub-componentes: la atención selectiva, la atención sostenida y la atención dividida. Con respecto a la atención selectiva, parece que la afectación asociada al envejecimiento normal 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 (Kramer y Madden, 2008). Esta explicación ha recibido un importante apoyo en los últimos años (Lustig et al., 2001; Milham et al., 2002; Andrés et al., 2006; Ballesteros et al., 2009). No obstante, estos resultados se han obtenido en estudios con amplio rango de edad, comparando sujetos jóvenes y en fase de vejez. Por tanto, aún queda por aclarar qué ocurre durante la fase de *middle-age*. En cuanto a la atención sostenida, en un estudio realizado por Obler et al. (1991), los autores no encontraron un efecto de la edad en la tarea de CPT al comparar cuatro grupos de edad (30-39, 50-59, 60-69 y 70-79 años) (CPT: *Continuous Performance Test*, Rosvold et al. 1956). Por último, uno de los resultados sobre los que parece existir un mayor consenso es sobre la dificultad de las personas mayores para realizar tareas de atención dividida (Zec, 1995; Román y Sánchez, 1998; Kramer y Madden, 2008). En estos dos últimos componentes, atención sostenida y dividida, es necesario también describir su evolución en la fase previa a la vejez, esto es, la etapa de *middle-age*.

El término **funciones ejecutivas** engloba un complejo conjunto de procesos que incluye aquellas funciones orientadas a la planificación y organización de las acciones de acuerdo a un objetivo determinado, iniciación y seguimiento de las mismas, y a la habilidad para cambiar y adaptar esas acciones en función de las contingencias del medio. Si bien, aunque tradicionalmente se ha utilizado como sinónimo el término de funciones prefrontales o frontales para referirse a las funciones ejecutivas, algunos autores advierten que esta reciprocidad no siempre es correcta, y que las funciones ejecutivas suelen requerir la participación de otras áreas cerebrales además de la corteza frontal (Andrés, 2003; Stuss, 2006). Dentro de las funciones ejecutivas se incluyen

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.

Por lo general, se considera las funciones ejecutivas como uno de los dominios cognitivos más sensibles al envejecimiento (Dempster 1982; West 1996; Tisserand y Jolles, 2003). Incluso, se sostiene que son las primeras funciones cognitivas en deteriorarse. Tanto es así que se ha sugerido la “Hipótesis Frontal del Envejecimiento” (Dempster, 1992; West, 2000), que defiende que el deterioro cognitivo observado en el envejecimiento normal puede ser explicado por las alteraciones estructurales y funcionales del lóbulo frontal. Esta evidencia proviene tanto desde la neurobiología como de la neuropsicología. En este sentido, los estudios que comparan muestras de adultos jóvenes y envejecimiento han encontrado sistemáticamente diferencias subclínicas en el rendimiento ejecutivo (Bryan y Luszcz, 2000).

Con respecto al procesamiento inhibitorio, la mayor parte de estudios se han llevado a cabo mediante diferentes versiones de la tarea de Stroop (Stroop, 1935). Utilizando muestras con amplios rangos de edad, algunos autores han encontrado un efecto significativo de la edad en esta tarea (Obler et al., 1991; Bryan, 1998; Milham et al., 2002; Van der Elst, 2006). Bryan (1998) encontró un efecto de la edad estadísticamente pequeño pero significativo sobre el índice de interferencia en una muestra entre 18 y 75 años, y un efecto aún mayor al comparar dos grupos de edad (17-48 años vs. 65-88 años). Obler et al. (1991) también hallaron un efecto de la edad en el tiempo de lectura de la lámina de color, y una tendencia a la significación en el tiempo de lectura de la lámina de interferencia, en una muestra de 30 a 79 años. Sin embargo no obtuvieron diferencias en el ratio entre la lámina de color y de interferencia. Rodríguez-Aranda y Sundet (2006) también informaron de un efecto de la edad sobre las tres láminas del Stroop, de tal manera que los dos grupos de edad avanzada (60-69 y 70-88) rendían peor que el grupo de *middle-age* (40-59) y de adultos jóvenes (20-39). Además, no existían diferencias entre estos dos últimos grupos de menor edad. No obstante, este efecto de la edad sobre el control inhibitorio podría incluso ser significativo ya en la fase de *middle-age*, según muestra el trabajo realizado por Daigneault et al. (1992) comparando una muestra de *middle-age* (45-65 años) frente a adultos jóvenes (20-35

años). En una revisión realizada por Lustig et al. (2001), los autores resaltan que el déficit en el procesamiento inhibitorio asociado a la edad puede alterar la ejecución de los adultos mayores en tareas de recuerdo y memoria de trabajo, incluso en tareas simples y familiares. Sin embargo, el meta-análisis realizado por Verhaeghen y de Meersman (1998) concluye que no existe una diferencia significativa entre adultos jóvenes y mayores en el índice de interferencia Stroop. Además, indican que las diferencias observadas en algunos trabajos son debidas, en realidad, a las diferencias en velocidad de procesamiento mostradas por los sujetos.

Con respecto a la memoria de trabajo, revisiones recientes concluyen que en el envejecimiento existe un deterioro del componente más complejo y con mayor carga ejecutiva, responsable de mantener, manipular y transformar la información retenida. Sin embargo, el componente más primario de la memoria de trabajo, dedicado simplemente a mantener la información disponible por un corto periodo de tiempo, no parece verse afectado en gran medida por la edad (Baltes et al., 1999; Braver y West, 2008; Luo y Craik, 2008). Con respecto a la modalidad inversa de Dígitos de la WMS-III, como tarea relacionada con la memoria de trabajo por su componente de mantenimiento y manipulación de la información verbal, Obler et al. (1991) no encontraron un efecto de la edad en sujetos entre 30 y 79 años. En la misma línea, Wieggersma et al. (1990) señalaron que el rendimiento en el *span* de Dígitos es relativamente resistente a la edad. Sin embargo, Gautam et al. (2011) sí encontraron un efecto de la edad al comparar un grupo en fase de vejez (64-68 años) y un grupo de *middle-age* (44-48 años). Este deterioro en la tarea de Dígitos también ha sido informado en estudios con rangos de edad amplios (Soederberg-Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Brickman et al., 2006; Ferstl, 2006; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006).

La memoria prospectiva, como capacidad para recordar que debemos realizar una actividad en un momento particular del futuro, está recibiendo una gran atención dada su implicación en el mantenimiento de la funcionalidad en las personas mayores. Si bien existen evidencias de su afectación (Vogels et al., 2002), así como de su preservación (Reese et al., 2002), el estudio de meta-análisis realizado por Henry et al. (2004) pone de manifiesto que mientras que en la mayoría de estudios de laboratorio se observa un deterioro con la edad en determinados componentes de la memoria

prospectiva, este deterioro no se aprecia en situaciones más naturales y/o ecológicas, y por lo tanto, sus repercusiones no pueden ser generalizadas a la vida diaria de las personas mayores.

Con respecto a la formación y/o abstracción de conceptos, los estudios con amplio rango de edad señalan una peor ejecución en el WCST por parte de los individuos de mayor edad (Woodruff-Pak, 1997; Raz et al., 1998; Gunning-Dixon y Raz, 2003) (WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*, Grant y Berg, 1948). Este deterioro en la ejecución del WCST se constata incluso ya en la etapa de *middle-age*. Daigneault et al. (1992) encontraron que el grupo de *middle-age* (45-65 años) completaba un menor número de categorías en el WCST frente al grupo de adultos jóvenes (20-35 años). Este deterioro puede atribuirse no sólo a una afectación en la capacidad de formación de conceptos y generación de categorías, sino también a la menor flexibilidad mental asociada al envejecimiento normal (Ridderinkhof et al., 2002).

Por otro lado, algunos autores como McCrae et al. (1987) han estudiado el pensamiento divergente, como aquel tipo de actividad mental que requiere flexibilidad, fluidez y generación de respuestas originales y novedosas. Este autor aporta datos que indican que esta capacidad se ve deteriorada a partir de los 30-40 años (McCrae et al., 1987).

En cuanto a la alternancia de secuencias y seguimiento atencional, varios autores han encontrado un efecto negativo de la edad en el rendimiento en la tarea de *Trail Making Test* (Grieve et al., 2007; Gautam et al., 2011).

Con respecto al razonamiento, Singh-Manoux et al. (2012) han descrito un efecto de la edad en tareas de razonamiento verbal y matemático, incluyendo razonamiento inductivo, identificación de patrones e inferencias de principios y reglas. Observaron un deterioro en el rango de edad de 45 a 70 años, tanto transversalmente (correlación con edad en cada grupo de edad: 45-49, 50-54, 55-59, 60-64 y 65-70 años), como longitudinalmente en 10 años.

Por último, Zimmerman et al. (2006) crearon un índice ejecutivo a partir de varias tareas ejecutivas (*switching* atencional, tarea de interferencia verbal, *span* de

Dígitos modalidad inversa y tarea de laberinto). Los autores encontraron una relación negativa entre este índice ejecutivo y la edad en una muestra de sujetos entre 21 y 76 años.

1.6. RESUMEN

Como hemos podido comprobar, existe una gran cantidad de resultados con respecto a los cambios cognitivos en la edad adulta, en muchas ocasiones diversos e incluso discrepantes. En cierta medida, parte de esta diversidad se explica por las propias características de la muestra, esto es, la variabilidad cognitiva inherente al propio envejecimiento normal. Otra parte importante parece estar relacionada con diferencias metodológicas y conceptuales existentes entre los distintos trabajos. En este contexto, podría resultar difícil establecer un perfil cognitivo del envejecimiento normal a partir de los datos disponibles. No obstante, existe cierto acuerdo sobre algunos de los hallazgos descritos.

Por lo general, parece que las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento son las funciones que se deterioran más tempranamente. Este declive se hace evidente ya en la etapa de *middle-age*. También se ha descrito un deterioro de ciertos aspectos de la memoria, de manera más clara en la vejez y más sutil en *middle-age*. Este deterioro se caracteriza por dificultades en la capacidad de adquisición y la evocación espontánea, estando la consolidación conservada. En cuanto a las funciones atencionales, parece haber un déficit especialmente en el control ejecutivo de la atención, mientras que los componentes más básicos de orientación y alerta podrían ser más resistentes al efecto de la edad. El lenguaje, las funciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas parecen mantenerse bastante estables. Con respecto al lenguaje, se ha descrito como una de las funciones cognitivas más resistente al envejecimiento. Incluso, aspectos como el vocabulario parecen mejorar con la edad. No obstante, a pesar de esta estabilidad, a partir de los 60-70 años parece haber un declive en componentes como la denominación de estímulos pictóricos y la fluidez verbal ante consignas fonéticas. En cuanto al conjunto de funciones visuales, no abundan los estudios y los resultados son poco concluyentes. Parece que los cambios tienden a

producirse tardíamente, en la fase de la vejez, y que en gran parte de las ocasiones se pueden explicar por déficits sensoriales o ejecutivos, más que por un deterioro primario de los aspectos visoperceptivos, visoespaciales o visoconstructivos.

Este perfil cognitivo del envejecimiento normal debe ser confirmado, matizado, o incluso, rechazado, en las edades previas a la vejez. Con los datos actuales no es posible situar claramente en qué momento se produce el declive en cada uno de los distintos dominios cognitivos. El hecho es que a día de hoy existe un gran desconocimiento sobre los cambios cognitivos durante la etapa de *middle-age*. El patrón de cambios descrito se ha obtenido en gran medida a partir de trabajos que incluyen amplios rangos de edad, tanto mediante muestras continuas como o a partir de la comparación de sujetos en fase de vejez frente a adultos jóvenes. Sin embargo, prácticamente ningún trabajo ha abordado el estudio de los cambios cognitivos en muestras exclusivas de *middle-age* (ver tabla 1, págs. 37-43). No obstante, es cierto que en las dos últimas décadas han empezado a aparecer algunos trabajos específicos, aportando los primeros datos sobre los acontecimientos cognitivos previos a la etapa de la vejez. Cabe resaltar que a pesar de que tradicionalmente se ha considerado esta etapa de *middle-age* como un periodo de estabilidad en el ciclo vital, estamos observando cómo existen ciertos cambios a nivel cognitivo que conviene ir definiendo de cara al mejor conocimiento del proceso de envejecimiento normal y la prevención del envejecimiento patológico. Sin embargo, insistimos en que la investigación en *middle-age* se encuentra a día de hoy en un estadio muy inicial. Es por tanto necesario seguir profundizando en el estudio de esta etapa, y esta prioridad se encuentra recogida entre las directrices publicadas por FUTURAGE para el desarrollo de la investigación sobre envejecimiento en Europa durante los próximos 10 o 15 años. Una investigación coordinada sobre *middle-age* contribuirá a confirmar los resultados preliminares que se han ido obteniendo y a definir el perfil de cambios cognitivos que tienen lugar antes de la etapa de vejez, y de esta manera, entender cómo estos cambios determinan el envejecimiento en las últimas décadas del ciclo vital.

A la hora de elaborar explicaciones conceptuales sobre este perfil cognitivo asociado al envejecimiento normal, algunos autores defienden la afectación de un solo dominio cognitivo como factor explicativo, ya sea éste la velocidad de procesamiento (Birren y Fisher, 1995; Salthouse, 1996, 2000; Madden, 2001), el funcionamiento

visomotor (Baltes y Lindenberger, 1997; Stankov y Anstey, 1997; Anstey et al., 2001; 2003) o el funcionamiento ejecutivo/prefrontal (West, 1996; 2001; Tisserand y Jolles, 2003). No obstante, en la actualidad no existe un acuerdo unánime sobre cuál de estas hipótesis es la más explicativa o adecuada. Tras la revisión de la literatura realizada, creemos que ninguna de estas hipótesis puede dar cuenta por sí sola de la complejidad de los cambios producidos durante el envejecimiento normal. Teniendo en cuenta que el envejecimiento es un proceso multidimensional y multidireccional, es probable que sea el conjunto de estos tres factores explicativos lo que se encuentre a la base de los cambios cognitivos ocurridos en el envejecimiento normal.

Esta variabilidad en la vulnerabilidad de las distintas funciones cognitivas a lo largo de la adultez indica que el envejecimiento tiene un efecto diferencial sobre los sistemas neurales que soportan diferentes habilidades. En el siguiente apartado revisamos el patrón de deterioro descrito en el envejecimiento normal en cuanto al sustrato neuroanatómico.

Tabla 1a. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio1”: incluyen muestras con amplio rango de edad, desde adultos jóvenes hasta envejecimiento)

Tipo de diseño	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)	Tareas cognitivas
amplio1	Álamo et al., 2002	75	15-90	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio1	Albert et al., 1988	80	30-80	BNT
amplio1	Benton et al., 1983	85	19-74	<i>Visual Form Discrimination Test</i> , JLOT
amplio1	Brickman et al. 2005	471	21-82	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio1	Bryan, 1998	Tesis	17-88 17-48 / 65-88	STROOP
amplio1	Grieve et al., 2007	87	20-73	<i>Tapping motor</i> , Tiempo de reacción, TMT, Dígitos, Laberinto ejecutivo, tarea lingüística para estimar Inteligencia
amplio1	Houx et al., 1993	247	20-80	STROOP
amplio1	McCrae et al., 1987	825	17-101	Fluidez verbal, pensamiento divergente
amplio1	Nicholas et al., 1985	162	30-79	Tarea de denominación
amplio1	Obler et al., 1991	66	30-79	Tarea de comprensión, CVLT, CPT, STROOP, Dígitos
amplio1	Raz et al., 1998	95	18-77	Memoria Lógica, CVLT y pares asociados, Memoria visual, Memoria de trabajo verbal y visual, <i>Priming</i> verbal y visual, WCST
amplio1	Tombaugh y Hubley, 1997	219	25-88	Tarea de denominación
amplio1	Troyer et al., 1998a	131	55 NC: dos grupos de 54,4 (14,4) y 36,2 (14,0) (resto: lesionados)	Fluidez verbal
amplio1	Van der Elst et al., 2006	1856	24-81	STROOP
amplio1	Zimmerman et al., 2006	148	21-76	Fluidez verbal, Dígitos, tarea de <i>switching</i> atencional, tarea de interferencia verbal
amplio1	Kosmidis et al., 2004	300	18-79	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio1	Troyer, 2000	411	18-91	Fluidez verbal fonética y semántica

Tabla 1b. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio2”: incluyen muestras con amplio rango de edad, pero sólo adultos jóvenes vs. envejecimiento)

Tipo de diseño	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)	Tareas cognitivas
amplio2	Bunce y Macready, 2005	104	18-36 / 61-78	Velocidad de procesamiento
amplio2	Cuetos y Alija, 2003	54	universitarios	Tarea de denominación
amplio2	Fernandez-Duque y Black, 2006	26	19,8 (1,3) / 72,5 (5,7)	Atención
amplio2	Habak et al., 2008	40	20-30 / 58-72	Percepción de caras
amplio2	Jennings et al., 2007	123	18-21 / 61-87	Atención
amplio2	Kemper y Sumner, 2001	200	18-28 / 63-88	Fluidez verbal fonética y semántica, vocabulario
amplio2	Keys y White, 2000	86	17-23 / 56-82	Velocidad de procesamiento
amplio2	Milham et al., 2002	22	21-27 / 60-75	STROOP, atención
amplio2	Morrison et al., 2003	74	18-27 / 65-87	Tarea de denominación
amplio2	Palfai et al., 2003	63	19,1 (4,2) / 69,2 (4,9)	Memoria
amplio2	Parkin y Java, 1999	60	22-31 / 63-72 / 75-88	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio2	Parkin y Walter, 1992	40 aprox	33,9 (6,0) / 80,0 (5,1)	Fluidez verbal
amplio2	Reese y Cherry, 2002	128	18-30 / 58-83	Memoria prospectiva
amplio2	Ridderinkhof, 2002	estudio 1: 40 estudio2: 54	estudio 1: 24,4 / 68,1 estudio 2: 22,1 / 70,9	WCST
amplio2	Searcy y Bartlett, 1999	152	18-30 / 60-80	Percepción caras
amplio2	Troyer et al., 1997	95	18-35 / 60-89	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio2	Tsang y Lee, 2003	60	14-22 / 60-86	Tarea de denominación
amplio2	Vakil et al., 1998	48	18-27 / 60-79	Torre de Hanoi
amplio2	Vogels, 2002	32	17-24 / 66-79	Memoria prospectiva
amplio2	Weible et al., 2002	40	18-43 / 58-78	Memoria

Tabla 1c. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños “amplio3”: incluyen muestras con amplio rango de edad, pero sólo *middle-age* vs. envejecimiento, o jóvenes vs. *middle-age* vs. envejecimiento)

Tipo de diseño	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)	Tareas cognitivas
amplio3	Andrés et al., 2006	44	16-29 / 50-83	Atención
amplio3	Anstey, 2005	7485	20-24 / 40-44 / 60-64	Tiempos de reacción
amplio3	Ardila y Roselli, 1989	346	55-60 / 61-65 / 66-70 / 71-75 / >76	Funciones visoconstructivas
amplio3	Ardila et al., 2000	806	16-30 / 31-50 / 51-65 / 66-85	Batería Neuropsi: orientación, atención, memoria, lenguaje, f. visoperceptivas, f. ejecutivas y motoras
amplio3	Barresi et al., 2000	39	50-59 / 60-69 / 70-79	Tarea de denominación
amplio3	Bolla et al., 1998	478	55-69 / 70-79 / 80-94	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio3	Brickman et al., 2006	199	21-30 / 31-54 / 55-79	Dígitos, tiempos reacción, STROOP, Fluidez verbal fonética y semántica, Memoria verbal, tarea de <i>switching</i> atencional
amplio3	Cerhan et al., 1998	13913	45-49 / 50-54 / 55-59 / 60-64 / 65-69	<i>Digit Symbol</i> y Fluidez verbal
amplio3	Davis et al., 2003	136	30-45 / 46-60 / 61-75 / 76-90	AVLT
amplio3	Debette et al., 2011	1352	61±9	TMT, Memoria Lógica y Dibujos
amplio3	Ferstl, 2006	60	20-37 / 38-53 / 55-69	Dígitos, comprensión
amplio3	Finkel y Pedersen, 2004	798	50-96	Velocidad de procesamiento
amplio3	Finkel et al., 2003	590	44-80	Dígitos, Memoria verbal y visual, WAIS, <i>Symbol Digit</i> e identificación de figuras
amplio3	Foldi et al., 2003	73	18-39 / 40-59 / 60-74 / 75-88	Fluidez verbal fonética y semántica
amplio3	Gautam et al., 2011	797	44-48 / 64-68	Dígitos, SDMT, TMT, Tiempos de reacción y CVLT
amplio3	Gunning-Dixon y Raz, 2003	139	50-81	WCST, memoria trabajo verbal y visual
amplio3	Haaland et al., 2003	1250	16-19 / 20-29 / 30-39 / 40-49 / 50-59 / 60-69 / 70-79 / 80-89	Memoria Lógica y Dibujos
amplio3	Hildebrandt et al., 2010	448	18-35 / 36-64 / 65-88	Percepción de caras
amplio3	Hildebrandt et al., 2011	448	18-35 / 36-64 / 65-82	Percepción de caras

amplio3	Loonstra et al., 2001	16482	<40 / 40-59 / 60-79 / 80-95	Fluidez verbal
amplio3	Mackay et al., 2002	171	50-59 / 60-69 / 70-88	Tarea de denominación
amplio3	Nilsson, 2003	1000	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Memoria, memoria procedimental
amplio3	Nilsson et al., 2004	1000	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Memoria
amplio3	Norton et al., 2009	62	20-39 / 40-59 / 60-80	Percepción de caras
amplio3	Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006	101	20-39 / 40-59 / 60-69 / 70-88	Fluidez verbal, STROOP, Dígitos
amplio3	Roman et al., 1991	143	18-27 / 33-50 / 60-75	PASAT
amplio3	Rönnlund et al., 2001	2798	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80 / 85	Torre de Hanoi
amplio3	Rönnlund et al., 2008	1480	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80 / 85	Torre de Hanoi
amplio3	Ryan et al., 2000	2600	16-17 / 18-19 / 20-24 / 25-29 / 30-34 / 35-44 / 45-54 / 55-64 / 65-69 / 70-74 / 75-79 / 80-84 / 85-89	WAIS
amplio3	Singh-Manoux et al., 2012	7390	45-49 / 50-54 / 55-59 / 60-64 / 65-70	Fluidez verbal fonética y semántica, Razonamiento, memoria verbal
amplio3	Soederberg Miller y Lachman, 2000	259	25-39 / 40-59 / 60-75	Velocidad de procesamiento, Dígitos
amplio3	Sternäng et al., 2008	608	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Velocidad de procesamiento
amplio3	Stuss et al., 1988		16-29 / 30-49 / 50-69	PASAT
amplio3	Tombaugh et al., 1999	1300	16-59 / 60-79 / 80-95	Fluidez verbal
amplio3	Viggiano et al., 2006	90	48-60 / 61-75 / 76-85	Funciones visoperceptivas
amplio3	Zhou et al., 2011	90	20-38 / 40-59 / 61-80	Atención
amplio3	Nilsson et al., 1997	3000	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Memoria episódica verbal
amplio3	Bäckman y Nilsson, 1996	100	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Fluidez verbal
amplio3	Nyberg et al., 1996	1000	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Memoria episódica verbal
amplio3	Rönnlund et al., 2003	829	35 / 40 / 45 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 / 75 / 80	Memoria episódica verbal

Tabla 1d. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños "M-A": incluyen muestras específicas de *middle-age*, como grupo único o vs. adultos jóvenes)

Tipo de diseño	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)	Tareas cognitivas
M-A	Villore et al., 2006	53	20-49	Fluidez verbal fonética y semántica
M-A	Lee y Chan, 2000	108	17-34 / 35-54	TMT-Color
M-A	Robert et al., 1998	62	31,9 (7,6)	Fluidez verbal fonética y semántica
M-A	Allemand et al., 2010	1460	40-60	- Ninguna tarea cognitiva -
M-A	Amato et al., 2006	200	41,5 (9,8)	STROOP
M-A	Bidwell et al., 2006	40	18-55	Funciones visoperceptivas
M-A	Daigneault et al., 1992	128	20-35 / 45-65	Fluidez verbal, STROOP, WCST
M-A	Feeney et al., 2002	45	34-45 / 46-52	Memoria implícita
M-A	Haley et al., 2011	49	40-60	Memoria de trabajo
M-A	Meijer et al., 2009	80	25-35 / 50-60	Velocidad de procesamiento
M-A	Pineda et al., 1998	156	19-35 / 36-50 / 51-60	TBDA
M-A	Salthouse, 2009	2350	18-60	Índices de velocidad de procesamiento, memoria, razonamiento y visoespacial
M-A	Sims et al., 2011	139	45,60 (11,56)	STROOP y WCST
M-A	Wiens et al., 1997	821	20-29 / 30-39 / 40-49	PASAT
M-A	Wills y Leatham, 2004	45	16-25 / 26-54	PASAT
M-A	Zimprich y Mascherek, 2010	346	43,8 (0,9)	Tarea similar a TMT, tarea de habilidad espacial, WAIS y memoria verbal y visual

Tabla 1e. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (diseños "Vj": incluyen muestras específicas de adultos en fase de vejez)

Tipo de diseño	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)	Tareas cognitivas
Vj	Anstey et al., 2002	90	60-87	Funciones visoconstructivas
Vj	Auriacombe et al., 2001	1133	> 65	Fluidez verbal
Vj	Bäckman et al., 2004	rev.	> 75	Funciones visoperceptivas y visoconstructivas
Vj	Beatty et al., 2002	158	AD declive: 70,9 (8,6); AD estables: 73,8 (7,2)	Fluidez verbal fonética y semántica, BNT
Vj	Bryan et al., 1997	683	77,18 (5,33)	Fluidez verbal fonética
Vj	Grossman, 2003	27	NC: 73,9 (3,6); AD: 73,0 (4,9)	Tarea de denominación
Vj	Hultsch et al., 1992	328	55-86 (en dos grupos: 64,99 vs. 74,80)	Fluidez verbal
Vj	Ivnik et al., 1996		56-80	JLOT
Vj	Kempler et al., 1998	317	54-74 / 75-99	Fluidez verbal
Vj	Piatt et al., 1999a	67	57-84	Fluidez verbal de acciones
Vj	Piatt et al., 1999b	136	59 NC: 72,86 (7,51) (resto: PD demencia y PD sin demencia)	Fluidez verbal de acciones
Vj	Piatt et al., 2004	145	56-92	Fluidez verbal de acciones
Vj	Rabbitt y Lowe, 2000	162	60-80	Memoria
Vj	Troyer et al., 1998b	83	38 NC: 73,8 (6,2) (resto: AD, PD demencia y PD sin demencia)	Fluidez verbal
Vj	van Hooren et al., 2007	578	65 - 70 - 75 - 80 (±1)	STROOP, tarea similar a TMT, tarea similar a <i>Symbol Digit</i> , Memoria verbal y fluidez verbal semántica
Vj	Wilson et al., 2004	866	75,2 (7,1)	Velocidad de procesamiento

Tabla 1f. Estudios sobre cambios cognitivos en la edad adulta, tamaño muestral, rangos de edad y tareas cognitivas (otros tipos: libro, meta-análisis (m-an) y revisiones (rev))

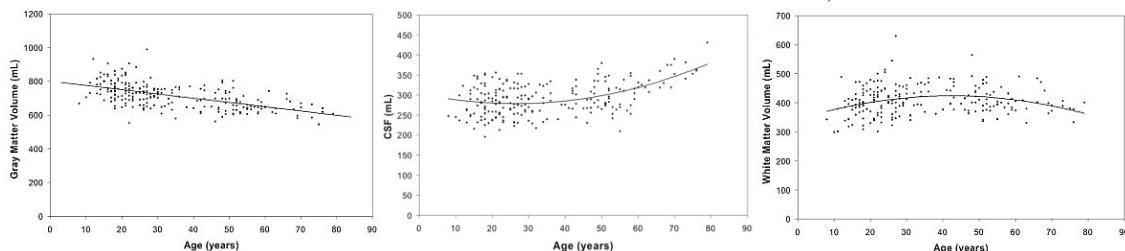
Tipo de diseño	Referencia
libro	Braver y West, 2008
libro	Kliegl et al., 1999
libro	Kramer y Madden, 2008
libro	Ogden, 1990
libro	Willis y Schaie, 1999
libro	Wingfield, 2000
libro	Woodruff-Pak, 1997
m-an	Feyereisen, 1997
m-an	Henry et al., 2004
m-an	Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006
m-an	Verhaeghen y Meersman, 1998)
m-an	Verhaeghen, 2003
rev	Ballesteros et al., 2009
rev	Baltes et al., 1999
rev	Bennett et al., 2009a
rev	Bryan y Luszcz, 2000
rev	Burke y Shafto, 2008
rev	Finch, 2009
rev	Goulet et al., 1994
rev	Iachini et al., 2009
rev	Lachman, 2004
rev	Lezak et al., 2004
rev	Luo y Craik, 2008
rev	Lustig et al., 2001
rev	Moffat, 2009

rev	Román y Sánchez, 1998
rev	Willis y Roche, 2010
rev	Wingfield, 2000
rev	Zec, 1995

2. CAMBIOS NEUROANATÓMICOS EN LA EDAD ADULTA

En las últimas décadas ha habido una gran cantidad de trabajos dirigidos a estudiar el efecto de la edad en la estructura cerebral a partir de Imágenes de Resonancia Magnética (IRM). Este hecho ha sido posible, en parte, gracias a los importantes avances producidos en el campo de la neuroimagen. Sin embargo, y al igual que ocurre a nivel cognitivo, los trabajos se han centrado más en la etapa de la vejez o en muestras con amplios rangos de edad. En este sentido, pocas investigaciones se han centrado específicamente en definir los cambios neuroanatómicos ocurridos en la fase previa a la vejez, esto es, durante el *middle-age*. No obstante, los datos disponibles parecen confluír en el hecho de que durante el envejecimiento normal se produce un declive gradual de la sustancia gris cerebral, un aumento paulatino del sistema ventricular, y un deterioro de la integridad de la sustancia blanca, aunque en cuanto al volumen de esta última no se observa un declive hasta la fase tardía del *middle-age* (a partir de los 55-60 años) (figura 1).

(Gráficas tomadas de Grieve et al., 2005. De izquierda a derecha: volumen de Sustancia Gris, volumen del Sistema Ventricular, volumen de Sustancia Blanca)



(Gráficas tomadas de Hsu et al., 2009. Medidas de integridad de la Sustancia Blanca: A) Anisotropía Fraccional (FA), B) Difusividad Media (MD), C) Difusividad Axial (AD) y D) Difusividad Radial (RD))

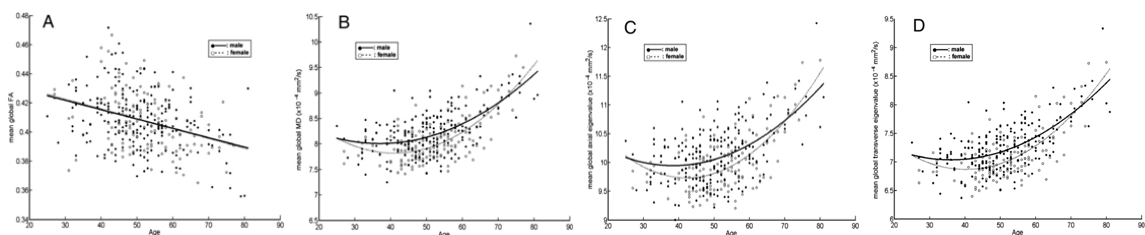


Figura 1. Cambios neuroanatómicos en la edad adulta en medidas globales de volumen de sustancia gris, blanca y sistema ventricular, y en medidas globales de integridad de la sustancia blanca.

En los siguientes apartados revisaremos los principales trabajos acerca del efecto de la edad sobre la sustancia gris, sustancia blanca y sistema ventricular. Para consultar los rangos de edad de los distintos estudios ver la tabla 6 (pág. 63).

2.1. SUSTANCIA GRIS CEREBRAL

La sustancia gris cerebral se deteriora con la edad. Este deterioro es constante, progresivo y lineal. Además, este hallazgo ha sido constatado tanto en medidas de volumen como de grosor cortical (Salat et al., 2004; Sullivan et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005, 2007; Lemaitre et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Smith et al., 2007; Abe et al., 2008; Hutton et al., 2009). Sin embargo, este deterioro de la sustancia gris parece ser selectivo a nivel regional y temporal. Es decir, algunas regiones se deterioran más que otras y antes que otras. Por tanto, el declive no afecta por igual a toda la sustancia gris cerebral. La región que muestra una mayor relación con la edad es la corteza frontal, seguida de la corteza parietal, temporal y por último, occipital (Allen et al., 2005). Además, el deterioro no es homogéneo dentro de cada una de estas regiones. Es decir, dentro de cada uno de los lóbulos, algunas sub-regiones muestran una mayor tasa de deterioro que otras. Por otro lado, algunos autores indican que podría existir una mayor vulnerabilidad del hemisferio derecho, presentando más cambios en el volumen asociados a la edad en distintas regiones (Resnick et al., 2003).

Como hemos adelantado, existe una amplia evidencia sobre el deterioro temprano de la **corteza frontal** (Raz et al., 1997, 1998, 2004, 2005; Resnick et al., 2003; Tisserand y Jolles, 2003; Tisserand et al., 2004; Grieve et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Abe et al., 2008; Gunning-Dixon et al., 2009; Kalpouzos et al., 2009). Concretamente, ya en la adultez temprana se observa una reducción significativa en el volumen de la corteza orbitofrontal y dorsolateral, mostrando un declive mínimo durante *middle-age* y el envejecimiento tardío (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Zimmerman et al., 2006). Asimismo, según Brickman et al. (2005), la corteza dorsolateral era la región que mayor asociación mostraba con la edad. No obstante, también se han descrito cambios significativos en la ínsula (Tisserand et al., 2004; Hutton et al., 2009), el giro frontal medial izquierdo (Hutton et al., 2009), el polo frontal

derecho (Tisserand et al., 2004), el giro precentral (Grieve et al., 2005) y en la corteza cingulada anterior (Good et al., 2001; Tisserand et al., 2002, 2004), aunque otros autores no han replicado estos resultados con respecto a la corteza cingulada (Grieve et al., 2005). En un estudio sobre grosor cortical, Ziegler et al. (2010) compararon dos grupos de edad (jóvenes: 18-28 años; envejecimiento: 61-86 años). Encontraron que el grupo de edad más avanzada presentaba áreas de menor grosor cortical en la corteza prefrontal lateral, en el giro frontal superior lateral y el giro precentral. Salat et al. (2004) también obtuvieron un decremento del grosor cortical en el giro precentral. Gautam et al. (2011) compararon una muestra de sujetos en etapa de vejez (64-68 años) y en fase de *middle-age* (44-48 años). El grupo de mayor edad presentaba un menor volumen en el giro frontal superior, medio e inferior, así como en una medida de corteza prefrontal que incluía los tres giros anteriores. Los trabajos sobre el cuerpo calloso también apoyan indirectamente estos resultados. Las porciones anteriores presentan un mayor decremento de volumen que las regiones posteriores (Doraiswamy et al., 1991; Weis et al., 1991; Cowel et al., 1992; Janowsky et al., 1996; Salat et al., 1997; Sullivan et al., 2006). Sin embargo, una vez alcanzada la vejez, parece decrecer la tasa de cambio en las áreas prefrontales. Salat et al. (1999) compararon un grupo de vejez temprana (60-75 años) frente a un grupo de vejez tardía (mayores de 85 años). No obtuvieron grandes cambios en volumen de sustancia gris prefrontal, mientras que hallaron un declive considerable en el volumen de sustancia blanca. Otro ejemplo es el aportado por Sowell et al. (2003). En este estudio, una región frontal superior mostraba un deterioro en la densidad de sustancia gris aproximadamente del 32% entre los 7 y 60 años. Sin embargo, entre los 40 y 87 años la pérdida era sólo del 5%.

La siguiente región cortical en cuanto al grado de atrofia parece ser la **corteza parietal** (Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Abe et al., 2008; Dennis y Cabeza, 2008). Este deterioro es especialmente evidente en las fases tardías del envejecimiento, tanto a nivel de volumen como de grosor cortical (Bartzokis et al., 2001; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Por otro lado, Ziegler et al. (2010) encontraron un mayor grosor cortical en una región pequeña del giro cingulado posterior derecho del grupo en fase de vejez (61-86 años), en comparación con un grupo control de jóvenes (18-28 años).

Por otro lado, la **corteza temporal** muestra una atrofia más moderada (Resnick et al., 2003). Esto pueda deberse a que, según describe Allen et al. (2005), únicamente el lóbulo temporal muestra una relación no lineal con la edad, en comparación con el lóbulo frontal, parietal y occipital. Estos autores encontraron que el lóbulo temporal mostraba un aumento de volumen y estabilidad hasta la década de los 60 años y posterior deterioro. No obstante, las diferentes sub-regiones muestran diferentes patrones de declive. Con respecto al hipocampo, se han aportado resultados contradictorios. Algunos autores han descrito que esta estructura se encuentra preservada durante el envejecimiento (Good et al., 2001; Grieve et al., 2005), mientras que otros sostienen que sí presenta un deterioro (Raz et al., 1998, 2005; Tisserand et al., 2004; Lemaitre et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006). Esta discrepancia podría ser consecuencia de la selección de la muestra. Por lo general, se describe preservación del hipocampo cuando la muestra cubre un amplio rango de edad, mientras que se observa atrofia cuando se incluye una muestra centrada en población envejecida. Esto sugiere que el volumen de sustancia gris del hipocampo muestra una evolución no lineal, como ha sido recientemente informado por Allen et al. (2005) y Walhovd et al. (2005). Según Raz et al. (2005), esta no linealidad se podría definir como un deterioro lento hasta la séptima década de vida, donde se produce una aceleración sensible. Asimismo, Curiati et al. (2009) también advierte esta aceleración del deterioro a partir de la octava década de vida, tanto en el giro hipocampal izquierdo, como en la amígdala bilateral, y además, especialmente en los hombres. Sin embargo, autores como Walhovd et al. (2005) aportan resultados donde el inicio del declive se localiza en la década de los 40 años. Este mismo autor, también informa de una relación lineal entre la edad y la amígdala. Asimismo, los datos de Allen et al. (2005) también apoyan un efecto lineal de la edad sobre la amígdala. Mediante la técnica de grosor cortical, Salat et al. (2004) informó que no existen cambios significativos en la corteza parahipocampal durante el envejecimiento. Raz et al. (1998) tampoco encontraron un deterioro en el volumen parahipocampal con la edad. Sin embargo, Allen et al. (2005) sí encontró un deterioro lineal de la corteza parahipocampal con la edad (incluyendo corteza entorrinal y perirrinal). En el caso de la corteza entorrinal, no obstante, cuando se estudia de manera aislada no parece observarse cambios volumétricos en el envejecimiento normal (Insausti et al., 1998; Raz et al., 2005). Con respecto al giro fusiforme, Raz et al. (1998) encontraron una relación negativa con la edad. Por otro lado, también se ha descrito un deterioro en regiones laterales del lóbulo temporal, tanto

en cuanto a volumen (Tisserand et al., 2004; Allen et al., 2005; Hutton et al., 2009), como a grosor cortical (Ziegler et al., 2010; Hutton et al., 2009). También el polo temporal parece mostrar un deterioro tardío con la edad, a partir de los 60 años (Allen et al., 2005).

Las áreas sensoriales primarias, como las de la **corteza occipital**, muestran un deterioro mucho menor o incluso permanecen estables durante el proceso de envejecimiento (Good et al., 2001; Raz et al., 2005; Raz y Rodrigue, 2006; Dennis y Cabeza, 2008; Gunning-Dixon et al., 2009). Asimismo, según el trabajo de Allen et al. (2005), el lóbulo occipital mostró tener la menor asociación con la edad en comparación con los otros lóbulos cerebrales. No obstante, algunos estudios indican un deterioro de regiones occipitales (cisura calcarina y cuña occipital) (Raz et al., 1998; Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Lemaitre et al., 2005; Ziegler et al., 2010). Algunos autores explican esta discrepancia argumentando que posiblemente las técnicas de análisis de grosor cortical y volumen estén detectando diferentes procesos degenerativos (Ziegler et al., 2010). Dado que el volumen cortical es el producto del grosor cortical y el área de la superficie, los procesos degenerativos que afectan selectivamente al área no necesariamente pueden ser detectados utilizando medidas de grosor cortical. Asimismo, cuando se incluyen muestras de edades avanzadas, sí se ha obtenido un efecto de la edad sobre regiones primarias (corteza auditiva, somatosensorial y motora) (Raz et al., 1998; Good et al., 2001; Lemaitre et al., 2005).

Con respecto a las **estructuras de sustancia gris subcortical**, algunos estudios muestran cambios en el estriado ya en fases tempranas de adultez. En este sentido, la estructura que mayor deterioro presenta es el caudado (Chakos et al., 1994; Lang et al. 2001; Lieberman et al., 2001; Tauscher-Wisniewski et al. 2002; Raz, 2003, 2005; Walhovd et al., 2005). Zimmerman et al. (2006) describió una relación no lineal entre la edad y el volumen del caudado, mostrando un declive hasta los 50 años, donde se produce un cambio de tendencia y parece haber un incremento del volumen. Los autores interpretan este aparente incremento como la tendencia hacia una relativa estabilidad en el contexto de un declive sutil del volumen cerebral total. Zimmerman et al. (2006) y Pagani et al. (2008) encontraron también un efecto lineal negativo de la edad sobre el volumen del putamen. Sin embargo, este patrón contrasta con el estudio de Walhovd et al. (2005), quien describe una relación cúbica entre la edad y el volumen del putamen.

En este sentido, parece que el volumen del putamen aumenta hasta los 30 años, declinando hasta los 60 años, momento en el que muestra un nuevo cambio de tendencia hacia el incremento de volumen. No obstante, parece que por lo general putamen y globo pálido muestran una menor tasa de deterioro con respecto al resto de estructuras subcorticales (Lang et al., 2001; Raz et al. 2003). De hecho, Walhovd et al. (2005) no encuentra ningún efecto de la edad sobre el volumen del globo pálido. Otros estudios como el de Abe et al. (2008) sin embargo sí encuentran una relación negativa entre edad y globo pálido, aunque en este caso sólo con el izquierdo y en una muestra que incluía únicamente mujeres. Con respecto al tálamo, Grieve et al. (2005) ha descrito ausencia de cambios en un rango de edad amplio. Sin embargo, Zimmerman et al. (2006) ha descrito una relación no lineal similar a la descrita para el caudado: declive hasta los 50 años, donde se produce un cambio de tendencia mostrando un incremento. Por su parte, Abe et al. (2008), Sullivan et al. (2004) y Walhovd et al. (2005) han descrito una relación lineal negativa entre edad y volumen del tálamo, y Pagani et al. (2008) una relación curvilínea. Por último, muy pocos estudios incluyen el núcleo accumbens. En este sentido, Walhovd et al. (2005) encontró también una relación lineal negativa entre edad y volumen del accumbens.

En último lugar, muy pocos estudios han aportado datos sobre la relación entre la edad y el **cerebelo**. Raz et al. (2005) obtuvieron una relación no lineal entre ambos en un rango de edad de 31 a 83 años. En este estudio, la pérdida de volumen en el cerebelo se pronunciaba sensiblemente a medida que aumentaba la edad, en especial, a partir de la década de los 50 años. En el análisis longitudinal de 5 años de la misma muestra, el cerebelo fue la estructura que mostró un mayor declive, superior incluso al observado en las cortezas asociativas (prefrontal y parietal inferior).

En la siguiente tabla se incluye un cuadro resumen de este apartado referido a la Sustancia Gris cerebral.

Tabla 2. Cuadro resumen: Cambios en el volumen y grosor cortical de la Sustancia Gris durante la edad adulta, estudios a partir de IRM

<i>Se señalan las variables o regiones donde se han descrito los cambios y a la derecha se indican los estudios correspondientes. Si no se especifica lo contrario, en la tabla los cambios hacen referencia a un deterioro en las distintas regiones señaladas</i>	
SUSTANCIA GRIS GLOBAL	(Salat et al., 2004; Sullivan et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005, 2007; Lemaitre et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Smith et al., 2007; Abe et al., 2008; Hutton et al., 2009)
CORTEZA FRONTAL	(Raz et al., 1997, 1998, 2004, 2005; Resnick et al., 2003; Tisserand y Jolles, 2003; Tisserand et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Abe et al., 2008; Gunning-Dixon et al., 2009; Kalpouzos et al., 2009)
Corteza dorsolateral prefrontal	(Raz et al., 1997; Sowel et al., 2003; Brickman et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Ziegler et al., 2008; Gautam et al., 2011)
giro frontal superior	(Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011)
giro frontal medio	(Gautam et al., 2011)
giro frontal inferior	(Gautam et al., 2011)
Corteza precentral	(Salat et al., 2004; Grieve et al., 2005; Ziegler et al., 2010)
Corteza orbitofrontal	(Raz et al., 1997; Sowel et al., 2003; Zimmerman et al., 2006)
Polo frontal derecho	(Tisserand et al., 2004)
Giro frontal medial izquierdo	(Hutton et al., 2009)
Corteza cingulada anterior	(Good et al., 2001; Tisserand et al., 2002, 2004)
Ínsula	(Hutton et al., 2009; Tisserand et al. (2004)
CORTEZA PARIETAL	(Bartzokis et al., 2001; Sowel et al. 2003; Salat et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Abe et al., 2008; Dennis y Cabeza, 2008; Ziegler et al., 2010)
	*AUMENTO en giro cingulado posterior derecho (Ziegler et al., 2008)
CORTEZA TEMPORAL	(Resnick et al., 2003, Allen et al 2005)
Hipocampo	(Raz et al., 1998, 2005; Tisserand et al., 2004; Allen et al., 2005; Lemaitre et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006, Curiati et al., 2009)
	* NO DETERIORO en Hipocampo (Good et al., 2001; Grieve et al., 2005)
Amígdala	(Allen et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Curiati et al., 2009)
Corteza parahipocampal	(Allen et al., 2005: corteza entorrinal y perirrinal)
	* NO DETERIORO en C. parahipocampal (Raz et al., 1998; Salat et al., 2004)
Corteza entorrinal (*)	* NO DETERIORO en C. entorrinal (Insausti et al., 1998; Raz et al., 2005)
Giro fusiforme	(Raz et al., 1998)
Regiones laterales del lóbulo temporal	(Tisserand et al., 2004; Allen et al., 2005; Ziegler et al., 2010; Hutton et al., 2009)

Polo temporal	(Allen et al., 2005)
CORTEZA OCCIPITAL (Good et al., 2001; Allen et al., 2005; Raz et al., 2005; Raz y Rodrigue, 2006, Dennis y Cabeza, 2008; Gunning-Dixon et al., 2009)	
Cisura calcarina y cuña occipital	(Raz et al., 1998; Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Lemaitre et al., 2005; Ziegler et al., 2008)
ESTRUCTURAS SUBCORTICALES	
Caudado	(Chakos et al., 1994; Lang et al. 2001; Tauscher-Wisniewski et al. 2002; Raz, 2003; Raz et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006)
Putamen	(Lang et al., 2001; Raz et al., 2003; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Pagani et al., 2008)
Globo pálido	(Lang et al., 2001; Raz, 2003; Abe et al., 2008) * NO DETERIORO en Globo pálido (Walhovd et al., 2005)
Tálamo	(Sullivan et al., 2004; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Abe et al., 2008; Pagani et al., 2008) * NO DETERIORO en Tálamo (Grieve et al., 2005)
Núcleo accumbens	(Walhovd et al., 2005)
CEREBELO (Raz et al., 2005)	

2.2. SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL

La sustancia blanca también se deteriora con la edad. Sin embargo, su curso de deterioro presenta un patrón distinto al de la sustancia gris. Si bien en el apartado anterior describíamos cómo el deterioro de la sustancia gris es progresivo, constante y lineal, en el caso de la sustancia blanca, se observa un curso más bien curvilíneo. En este sentido, se ha descrito frecuentemente un aumento de volumen hasta aproximadamente los 35 años, mostrando estabilidad durante la etapa de *middle-age*, para comenzar a decrecer a partir de los 55-60 años (Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Raz et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Madden et al., 2009a, 2009b). Al igual que en el caso de la sustancia gris, el deterioro volumétrico de la sustancia blanca no es homogéneo a lo largo del cerebro. De nuevo, las regiones frontales son las que mayor afectación experimentan, involucrando tanto los circuitos corticales como subcorticales (O'Sullivan et al., 2001; Hedden y Gabrieli, 2004; Raz et al., 2005; Salat et al., 2005;

Raz y Rodrigue, 2006; Ardekani et al., 2007; Hugenschmidt et al., 2008; Pagani et al., 2008; Bennett et al., 2009; Gunning-Dixon et al., 2009; Madden et al., 2009a, 2009b). No obstante, en el estudio realizado por Allen et al. (2005), la sustancia blanca del lóbulo temporal mostraba la mayor relación con la edad, en comparación con el lóbulo parietal, frontal y occipital (ordenados por magnitud de la relación).

Sin embargo, algunos autores no han encontrado un efecto de la edad sobre la sustancia blanca (Madden et al., 2004; Sullivan et al., 2004; Tisserand et al., 2004; Smith et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008). Smith et al. (2007) no encontró un deterioro de la sustancia blanca global en sujetos mayores de 58 años, aunque sí a nivel regional en estructuras como el cuerpo calloso anterior. En la misma línea, Fjell et al. (2008) no encontraron ninguna relación entre edad y volumen global de sustancia blanca en sujetos normales entre 40 y 60 años, pero sí obtuvieron una relación positiva de la edad y distintas regiones del hemisferio izquierdo (región caudal del cíngulo anterior, giro frontal medio, parietal inferior, cíngulo posterior y región transversal del lóbulo temporal) y del hemisferio derecho (cuña, giro parahipocámpal, giro postcentral y región transversal del lóbulo temporal). Esta relación entre edad y volumen de sustancia blanca era siempre lineal, excepto en el caso del cíngulo posterior izquierdo y de las regiones parietales de ambos hemisferios (parietal inferior izquierdo, cuña derecha), donde la relación era no lineal (curvilínea). Otros estudios han mostrado también aumento de volumen en sustancia blanca, como por ejemplo Pagani et al. (2008), quienes describieron un incremento de volumen en las fibras profundas de asociación temporal en el hemisferio derecho. Este aumento de volumen podría atribuirse a un proceso de maduración de las vías profundas de asociación temporal, que se estabiliza entre los 40 y 50 años para pasar a presentar un rápido declive.

Tabla 3 Cuadro resumen: Cambios en el volumen de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de MRI

<i>Se señalan las variables o regiones donde se han descrito los cambios. A la derecha se indican los estudios correspondientes. Si no se especifica lo contrario, los cambios hacen referencia a un deterioro en las distintas regiones señaladas</i>	
SUSTANCIA BLANCA GLOBAL	(Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Raz et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Madden et al., 2009a, 2009b) * NO CAMBIOS (Madden et al., 2004; Sullivan et al., 2004; Tisserand et al., 2004; Smith et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008)

FRONTAL	(O'Sullivan et al., 2001; Hedden y Gabrieli, 2004; Allen et al., 2005; Raz et al., 2005; Salat et al., 2005; Raz y Rodrigue, 2006; Ardekani et al., 2007; Hugenschmidt et al., 2008; Pagani et al., 2008; Bennett et al., 2009; Gunning-Dixon et al., 2009; Madden et al., 2009a, 2009b)
Giro frontal medio	(Smith et al., 2007)
CC Anterior	(Smith et al., 2007)
Cingulado anterior	(Smith et al., 2007)
Cingulado posterior	(Smith et al., 2007)
Giro postcentral	(Smith et al., 2007)
Parietal inferior	(Smith et al., 2007)
Temporal region transversal	(Smith et al., 2007)
Giro parahipocampal	(Smith et al., 2007)
Cuña	(Smith et al., 2007)
PARIETAL	(Allen et al., 2005)
TEMPORAL	(Allen et al., 2005)
	* AUMENTO VOLUMEN en fibras temporalis profundas (Pagani et al., 2008)
OCCIPITAL	(Allen et al., 2005)

En los últimos años, el desarrollo de las Imágenes de **Tensor de Difusión (DTI)**, así como las diferentes técnicas para su análisis, ha permitido un estudio en mayor profundidad de la sustancia blanca. Se trata de una modalidad de IRM que utiliza un modelo de tensor para medir la direccionalidad y el desplazamiento de las moléculas de agua a lo largo de los tejidos. Esto permite el estudio de la integridad de las fibras y tractos cerebrales a nivel microscópico. En cada *voxel**, el DTI estima la difusión del agua en tres ejes (“*eigenvectors*”). Uno de los tres ejes indica la dirección principal de las moléculas de agua (λ_1). Los otros dos ejes son secundarios y se distribuyen ortogonalmente al eje principal (λ_2 y λ_3) (ver figura 2). En la sustancia gris, el movimiento de las moléculas de agua es básicamente isotrópico (el mismo en todas las direcciones). En la sustancia blanca, sin embargo, la difusión es más anisotrópica (restringida en una dirección en particular). Esta direccionalidad está determinada por diferentes variables, incluidas las bandas de mielina, las membranas axonales, los neurofilamentos, etc. En consecuencia, la anisotropía es mayor en aquellos tractos de sustancia blanca conformados por paquetes de fibras compactos y orientados en paralelo, como es el caso del cuerpo calloso y los tractos piramidales (ver figura 3).

**voxel* (del inglés *volumetric pixel*): es una unidad cúbica que compone un objeto tridimensional (el cerebro, en el campo de la neuroimagen). Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del píxel en un objeto 3D.

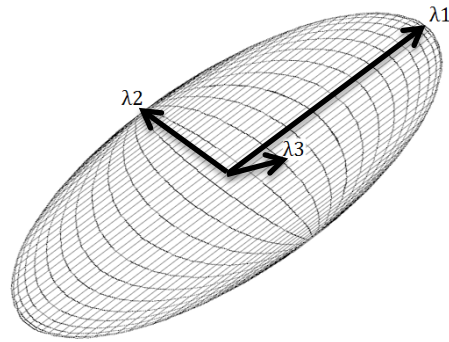


Figura 2. Difusión del agua en tres ejes (“*eigenvectors*”): dirección principal (λ_1) y ejes secundarios (λ_2 y λ_3).

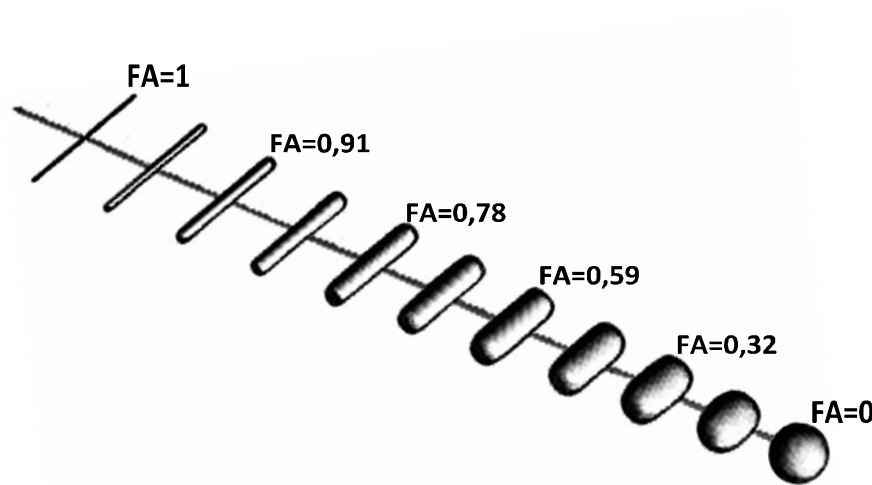


Figura 3. Valores de la anisotropía en función de la restricción del movimiento de las moléculas de agua.

Se pueden extraer diferentes índices de difusión. La Anisotropía Fraccional (FA) es uno de los más utilizados y refleja la direccionalidad de la difusión. Se utiliza como medida de la integridad de la sustancia blanca. Se calcula a partir de los tres ejes de difusividad mediante la siguiente fórmula:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left[\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right]}$$

La Difusividad Media (MD) suele utilizarse como medida de la alteración de los tejidos cerebrales. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

La Difusividad Axial (AD) se corresponde con el eje principal de difusividad (λ_1). Se ha mostrado indicativa de los procesos anormales en el envejecimiento, pudiendo estar relacionada con la carga de A β (Chalmers et al., 2005), el daño axonal y la degeneración walleriana (Basser and Pierpaoli, 1996; Beaulieu, 2002; Chalmers et al., 2005; Song et al., 2005; Harsan et al., 2006; Xie et al., 2006; Alexander et al., 2007; Huang and Auchus, 2007; Smith et al., 2007; Zhang et al., 2007, 2010; Damoiseaux et al., 2009; Davis et al., 2009; Madden et al., 2009).

Por último, la Difusividad Radial (RD), es el promedio de los dos ejes secundarios (λ_2 y λ_3) y se ha asociado con el deterioro de la mielina (Harsan et al., 2006; Madden et al., 2009; Song et al., 2005). Se calcula mediante la fórmula:

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

Con respecto a la relación entre la edad y estas medidas de difusión, los datos provienen generalmente de estudios que incluyen muestras con amplios rango de edad (ver tabla 6, págs. 63). Se ha descrito un decremento progresivo de la anisotropía fraccional (FA) y un aumento de la difusividad media (MD), especialmente a partir de los 60 años (Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Hsu et al., 2009; Madden et al., 2009a). Los índices de AD y RD han sido menos estudiados. Hsu et al. (2009) encontró un patrón de cambio curvilíneo muy similar al descrito en MD, tanto para AD como RD. Esto es, una fase de ligero decremento y estabilidad hasta los 40 años aproximadamente, con un incremento acelerado partir de los 50 años (ver figura 1, pág. 45).

Con respecto al **índice de FA**, en estudios incluyendo muestras con un amplio rango de edad, autores como Abe et al. (2008), Grieve et al. (2007), Hugenschmidt et al. (2008), Hsu et al. (2009), Kennedy y Raz (2009), Salat et al. (2005), Sullivan et al. (2001) y Yoon et al. (2008) encuentran áreas extensas donde la FA decrece con la edad, especialmente en la sustancia blanca de regiones fronto-temporales. No obstante, pocos estudios de DTI se han centrado en regiones temporo-parietales, y además, han encontrado resultados divergentes. Por ejemplo, algunos autores han descrito un deterioro de la FA en regiones posteriores. Incluso, autores como Kennedy y Raz (2009)

encontraron que la mayor fuerza del efecto de la edad ocurría en la FA occipital, junto con la FA frontal. Por otro lado, Head et al. (2004) encontró un deterioro modesto en FA temporal y parietal en comparación con la FA frontal.

Con respecto a la temporalidad, Yoon et al. (2008) definió que los cambios en sustancia blanca asociados a la edad comienzan pronto, siendo el cíngulo una de las estructuras que antes empieza a deteriorarse ya sobre la tercera y cuarta década de vida. Observaron que el decremento de edad en sujetos entre 22 y 78 años se podía organizar en tres subgrupos: cíngulo anterior, frontal y occipital. Durante las primeras décadas se observaban cambios en el cíngulo (anterior y posterior). Se mostró asimismo un patrón de decremento lineal en la mayoría de regiones frontotemporales. Sin embargo, el deterioro de FA era casi inexistente en la sustancia blanca de áreas parietales, occipitales, regiones posteriores de la cápsula interna y el esplenio del cuerpo caloso.

En otros trabajos se ha comparado grupos de adultos jóvenes con grupos de adultos en *middle-age* o en fase de vejez. Grieve et al. (2007) compararon un grupo de adultos jóvenes (20 y 34 años) frente a un grupo que incluía adultos en *middle-age* y vejez (35-73 años). En el análisis de ROIs (Regiones de Interés), el grupo de edad más avanzada mostró un deterioro de la FA en el lóbulo frontal, parietal y temporal, pero no en el lóbulo occipital. En el análisis regional basado en el *voxel* encontraron un deterioro de la FA en tractos adyacentes al giro frontal medio y dorsolateral superior, así como al giro frontal inferior izquierdo. Madden et al. (2009b) compararon dos grupos de edad (jóvenes: 18-27 años; vejez: 60-85 años). El grupo en fase de vejez presentó una menor FA en las cuatro ROIs analizadas (región geniculada del cuerpo caloso, esplenio subregión parietal y occipital, fascículo longitudinal superior). Ziegler et al. (2010) también compararon dos grupos de edad (jóvenes: 18-28 años; vejez: 61-86 años). El grupo de mayor edad mostró una menor FA en las regiones geniculada y anterior del cuerpo caloso, en la sustancia blanca subyacente a los giros frontales superior y medio, corteza orbitofrontal, giros temporales superior y medio y corteza posterior parietal. Por otro lado, no encontraron diferencias entre ambos grupos en la FA del esplenio del cuerpo caloso ni en las radiaciones occipitales. Salat et al. (2005) también encontraron un efecto de la edad en la FA de regiones posteriores (región periventricular posterior) al comparar tres grupos (21-39, 40-59 y mayores de 60 años). Esta región es una localización común de las hiperintensidades de sustancia blanca en el

envejecimiento (Holland et al., 2008; Vernooij et al., 2008). Además, los resultados obtenidos por Ardekani et al. (2007) sugieren que este deterioro es mayor en el hemisferio derecho, en comparación con el hemisferio izquierdo. Sin embargo, Bennett et al. (2009) encontraron que las diferencias en FA al comparar jóvenes (18-20 años) frente a sujetos en fase de vejez (63-72 años), cuando eran unilaterales, predominaban en el hemisferio izquierdo, especialmente en el lóbulo frontal.

En uno de los pocos estudios específicos de *middle-age*, Fjell et al. (2008) analizaron el volumen de la sustancia blanca, así como la FA, en una muestra de sujetos sanos entre 40 y 60 años (también analizan los índices de AD y RD. Ver en siguientes párrafos). Los resultados mostraron un deterioro de FA en regiones frontales (hemisferio izquierdo: orbitofrontal medial, precentral, parte opercular, frontal superior; hemisferio derecho: orbitofrontal lateral, precentral, parte opercular, triangular y orbital, frontal superior, región rostral del giro frontal medio, región caudal del cíngulo anterior), temporales (hemisferio izquierdo: banco superior, giro temporal medio y superior, polo temporal, lingual; hemisferio derecho: fusiforme, lingual), y parietales (hemisferio izquierdo: giro paracentral, giro superior e inferior, cíngulo posterior; hemisferio derecho: giro superior e inferior). En todos los casos esta relación fue negativa y lineal, excepto para las siguientes regiones donde la relación mostró ser curvilínea (precentral bilateral, paracentral izquierdo, postcentral izquierdo, cíngulo posterior izquierdo, entorinal derecho y región occipital lateral bilateral).

Por otro lado, en algunos casos se ha informado un aumento de la FA con la edad en ciertas regiones, como por ejemplo en sustancia blanca periventricular y putamen izquierdo (Ziegler et al., 2010; Hsu et al., 2009). Este aumento de FA podría estar explicado por un incremento de depósitos de hierro en el estriado como parte del envejecimiento normal (Bartzokis et al., 1994, 2007; Ketonen, 1998).

En la siguiente tabla se incluye un cuadro resumen de los cambios comentados más arriba sobre la Anisotropía Fraccional (FA) en la Sustancia Blanca cerebral.

Tabla 4. Cuadro resumen: Cambios en la integridad de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de DTI (FA)

<i>Se señalan las variables o regiones donde se han descrito los cambios. A la derecha se indican los estudios correspondientes. Si no se especifica lo contrario, los cambios hacen referencia a un deterioro en las distintas regiones señaladas</i>	
FA GLOBAL	(Sullivan et al., 2001; Salat et al., 2005; Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Bennett et al., 2009; Hsu et al., 2009; Kennedy y Raz, 2009; Madden et al., 2009a)
FRONTAL	(Head et al., 2004; Grieve et al., 2007; Kennedy y Raz, 2009)
Dorsolateral prefrontal	
giro frontal superior	(Grieve et al., 2007; Fjell et al., 2008; Ziegler et al., 2010)
giro frontal medio	(Grieve et al., 2007; Fjell et al., 2008; Ziegler et al., 2010)
giro frontal inferior	(Grieve et al., 2007); Fjell et al., 2008)
Corteza precentral	(Fjell et al., 2008)
Cingulado anterior	(Fjell et al., 2008)
Corteza orbitofrontal	(Fjell et al., 2008; Ziegler et al., 2010)
CC región geniculada	(Madden et al., 2009b; Ziegler et al., 2010)
CC anterior	(Ziegler et al., 2010)
PARIETAL	(Head et al., 2004; Grieve et al., 2007)
Parietal posterior	(Ziegler et al., 2010)
CC esplenio	(Madden et al., 2009b)
	* NO DETERIORO en CC esplenio (Ziegler et al., 2010)
Giro parietal superior	(Fjell et al., 2008)
Giro parietal inferior	(Fjell et al., 2008)
Giro paracentral	(Fjell et al., 2008)
Cingulado posterior	(Fjell et al., 2008)
TEMPORAL	(Head et al., 2004; Grieve et al., 2007)
Giro temporal superior	(Fjell et al., 2008; Ziegler et al., 2010)
Giro temporal medio	(Fjell et al., 2008; Ziegler et al., 2010)
Banco superior	(Fjell et al., 2008)
Polo temporal	(Fjell et al., 2008)
Giro fusiforme	(Fjell et al., 2008)
Giro lingual	(Fjell et al., 2008)
OCCIPITAL	(Kennedy y Raz, 2009)
	* NO DETERIORO en Occipital (Grieve et al., 2007)
Radiaciones occipitales (*)	
	* NO DETERIORO en Radiaciones occipitales (Ziegler et al., 2010)
CC Esplenio	(Madden et al., 2009b)
	* NO DETERIORO en CC Esplenio (Ziegler et al., 2010)
REGIÓN PERIVENTRICULAR POSTERIOR	(Salat et al., 2005)
	* AUMENTO en regiones periventriculares (Hsu et al., 2009; Ziegler et al., 2010)

FASCÍCULO LONGITUDINAL SUPERIOR	(Madden et al., 2009b)
PUTAMEN	* MEJORÍA en sustancia blanca adyacente al putamen (Hsu et al., 2009; Ziegler et al., 2010)

Con respecto al **índice de MD**, su estudio es menos abundante en comparación al índice de FA. En este caso, también se han referido regiones extensas donde MD aumenta con la edad, especialmente en regiones fronto-temporales y periventriculares (Abe et al., 2008; Hsu et al., 2009). En algún caso incluso se ha referido un aumento de MD asociado a la edad en la sustancia blanca del cerebelo (Hsu et al., 2009). También, en alguna ocasión se ha referido la tendencia contraria en ciertas regiones, es decir, un decremento de MD con la edad. En concreto, Hsu et al. (2009), describió este efecto en la sustancia blanca profunda temporal derecha.

Con respecto a los **índice de AD y RD**, Fjell et al. (2008) encontraron una relación negativa entre AD y edad, en sujetos entre 40 y 60 años, en diferentes regiones del hemisferio izquierdo (banco superior del lóbulo temporal, giro parietal inferior, orbitofrontal medial, frontal superior, cíngulo posterior) y del hemisferio derecho (cuña, lingual, orbitofrontal lateral y medial, giro temporal medio, parte opercular, pericalcarina, precentral, precuña, región transversal del lóbulo temporal). Con respecto al índice de RD, existía una relación positiva con la edad para varias regiones del hemisferio izquierdo (banco superior del lóbulo temporal, giro temporal medio, parte opercular y triangular, cíngulo posterior, frontal superior, temporal superior) y derecho (giro temporal medio, frontal superior, parte rostral del giro frontal medio). Tomando en conjunto los resultados de Fjell et al. (2008), podemos concluir que existen cambios en FA a nivel regional en *middle-age* (40-60 años), en un momento del ciclo vital donde el volumen de sustancia blanca ha aumentado hasta alcanzar una fase de estabilidad. En este contexto, la reducción de FA parece estar causada parcialmente por un incremento en la difusión radial (RD), indicando cambios en la integridad de la mielina. Sin embargo, se observó asimismo un decremento en la difusión axial (AD), que parecía ser tan importante como la difusión radial a la hora de explicar la reducción de FA asociada a la edad. Otros autores han sugerido que el declive de FA (y aumento de MD) asociado a la edad se debe principalmente a un incremento en la RD (Bhagat y

Beaulieu, 2004; Sullivan et al., 2006; Madden et al., 2009b; Zhang et al., 2010). Además, una advertencia importante que se desprende del estudio de Fjell et al. (2008) es que aunque el volumen de sustancia blanca y el índice de FA se relacionan en algún grado, hay que tener precaución al comparar los resultados de estudios volumétricos de sustancia blanca con resultados sobre FA. Aparte de Fjell et al. (2008), pocos autores han estudiado el efecto de la edad en AD y RD en envejecimiento normal. Por lo general, el incremento de la RD asociado a la edad es mayor en las regiones prefrontales. Sin embargo, también se han observado otros patrones. Sullivan et al. (2010), Vernooij et al. (2008) y Zahr et al. (2009) encontraron un aumento de la AD y RD relacionado con la edad a nivel generalizado en la sustancia blanca. Hsu et al. (2009) encontraron un aumento asociado a la edad en ambos índices en la parte geniculada del cuerpo del cuerpo calloso y en las regiones periventriculares. Madden et al. (2009a) también describieron un incremento de la RD en la región geniculada del cuerpo calloso, así como en el fascículo longitudinal superior. Sin embargo, no obtuvieron un efecto de la edad en la medida de AD.

Con respecto a la relación entre los índices de AD y RD, Bennett et al. (2009) y Burzynska et al. (2009) demostraron que existe un incremento de la RD con la edad en la mayoría de tractos, pero la co-ocurrencia de un incremento de RD y AD resultaba algo más variable. La región geniculada del cuerpo calloso solía mostrar un incremento tanto en RD como AD, mientras que el incremento de la difusividad en el resto de regiones estaba más limitado a un incremento de la RD, por ejemplo, en los tractos antero-posteriores.

En la siguiente tabla se incluye un cuadro resumen de los cambios comentados más arriba sobre la Difusividad Media (MD), Difusividad Axial (DA) y Radial (RD) en la Sustancia Blanca cerebral.

Tabla 5. Cuadro resumen: Cambios en la integridad de la Sustancia Blanca durante la edad adulta, estudios a partir de DTI (MD, AD y RD)

<i>Se señalan las variables o regiones donde se han descrito los cambios. A la derecha se indican los estudios correspondientes. Si no se especifica lo contrario, los cambios hacen referencia a un deterioro en las distintas regiones señaladas</i>	
MD GLOBAL	(Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Hsu et al., 2009; Madden et al., 2009a)

Regiones fronto-temporales	(Abe et al., 2008; Hsu et al., 2009).
Regiones periventriculares	(Abe et al., 2008; Hsu et al., 2009).
Cerebelo	(Hsu et al., 2009)
Región Temporal profunda (*)	(Hsu et al., 2009) * MEJORÍA en sustancia blanca de Región Temporal profunda (Hsu et al., 2009)
AD GLOBAL	(Sullivan et al., 2010; Vernooij et al., 2008; Hsu et al., 2009; Zahr et al., 2009) * NO CAMBIOS (Madden et al., 2009a)
Giro frontal superior	(Fjell et al., 2008)
Giro frontal inferior	(Fjell et al., 2008)
Giro precentral	(Fjell et al., 2008)
Corteza orbitofrontal	(Fjell et al., 2008)
CC región geniculada	(Hsu et al., 2009)
Giro parietal inferior	(Fjell et al., 2008)
Cingulado posterior	(Fjell et al., 2008)
Precuña	(Fjell et al., 2008)
Temporal banco superior	(Fjell et al., 2008)
Temporal región transversal	(Fjell et al., 2008)
Giro temporal medio	(Fjell et al., 2008)
Lingual	(Fjell et al., 2008)
Cuña	(Fjell et al., 2008)
Pericalcarina	(Fjell et al., 2008)
RD GLOBAL	(Sullivan et al., 2010; Vernooij et al., 2008; Hsu et al., 2009; Zahr et al., 2009)
Giro frontal superior	(Fjell et al., 2008)
Giro frontal medio	(Fjell et al., 2008)
Giro frontal inferior	(Fjell et al., 2008)
CC región geniculada	(Hsu et al., 2009, Madden et al., 2009a)
Cingulado posterior	(Fjell et al., 2008)
Temporal banco superior	(Fjell et al., 2008)
Giro temporal superior	(Fjell et al., 2008)
Giro temporal medio	(Fjell et al., 2008)
Regiones periventriculares	(Hsu et al., 2009)
Fascículo longitudinal superior	(Madden et al., 2009a)

2.3. SISTEMA VENTRICULAR

Por último, como respuesta a la pérdida de volumen en sustancia gris y sustancia blanca, otro de los cambios importantes asociados a la edad que se produce a nivel cerebral es la dilatación de los espacios ventriculares y surcos cerebrales. Este aumento del volumen ventricular es sutil durante la adultez temprana y se acelera durante la etapa

middle-age (Good et al., 2001; Resnick et al., 2003; Scahill et al., 2003; Adak et al. 2004; Salat et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Raz y Rodrigue, 2006; Abe et al., 2008; Hutton et al., 2009) (ver figura 1, pág 45). De hecho, algunos autores encuentran que con el envejecimiento se produce una aceleración de la tasa de dilatación de los espacios ventriculares de manera que, sobrepasados los 70 años, ésta puede ser casi el doble que la de los individuos adultos jóvenes (Resnick et al., 2003; Scahill et al., 2003). Sin embargo, otros autores indican que esta tasa parece disminuir en individuos mayores sanos (Carlson et al., 2008). Únicamente el cuarto ventrículo parece no mostrar cambios con la edad. Sí lo hacen los ventrículos laterales y el tercer ventrículo (Walhovd et al., 2005).

Tabla 6. Estudios sobre cambios neuroanatómicos en la edad adulta, tamaño muestral y rangos de edad

Tipo de diseño*	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)
amplio1	Abe et al., 2008	73	22-70
amplio1	Allen et al., 2005	87	22-88
amplio1	Bartzokis et al., 2001	70	19-76
amplio1	Fjell et al., 2006	74	20-88
amplio1	Good et al., 2001	465	17-79
amplio1	Grieve et al., 2005	223	8-79
amplio1	Grieve et al., 2007	87	20-73
amplio1	Hsu et al., 2009	346	25-81
amplio1	Hugenschmidt et al., 2008	64	18-80
amplio1	Insausti et al., 1998	52	21-79
amplio1	Kalpouzos et al., 2009	45	20-83
amplio1	Kennedy y Raz., 2009	52	19-81
amplio1	Kennedy et al., 2009	200	18-81
amplio1	Pagani et al., 2008	84	13-70
amplio1	Pfefferbaum et al., 2000	31	23-76
amplio1	Raz et al., 1997	148	18-77
amplio1	Raz et al., 1998	95	18-77
amplio1	Raz et al., 2004	200	18-81
amplio1	Raz et al., 2005	72	31-83
amplio1	Raz, 2003	53	20-77
amplio1	Scahill et al., 2003	39	31-84
amplio1	Sullivan et al., 2001	49	23-79
amplio1	Sullivan et al., 2004	estudio 1: 100 estudio 2: 143	estudio 1: 20-85 estudio 2: 20-85
amplio1	Tisserand et al., 2002	57	21-81
amplio1	Walhovd et al., 2005	73	20-88
amplio1	Yoon et al., 2008	58	22-78

amplio1	Zimmerman et al., 2006	148	21-76
amplio1	Sowel et al., 2003	176	7-87
amplio1	Zhang et al., 2010	51	22-79
amplio2	Bennett et al., 2009	28	18-20 / 63-72
amplio2	Bhagat y Beaulieu, 2004	18	21-25 / 61-74
amplio2	Bucur et al., 2008	38	20-28 / 63-78
amplio2	Head et al., 2004	50	19-28 / 69-88
amplio2	Madden et al., 2004	32	19-25 / 60-70
amplio2	Madden et al., 2009b	40	18-27 / 60-85
amplio2	O'Sullivan et al., 2001	30	jovenes vs viejos
amplio2	Salat et al., 2002	51	21-43 / 72-94
amplio2	Zahr et al., 2009	24	19-33 / 67-84
amplio2	Ziegler et al., 2010	74	18-28 / 61-86
amplio3	Ardekani et al., 2007	20	26-36 / 43-69
amplio3	Brickman et al., 2005	199	21-30 / 31-54 / 55-79
amplio3	Charlton et al., 2006	106	50-90
amplio3	Gunning-Dixon y Raz., 2003	139	50-81
amplio3	Salat et al., 2004	106	18-31 / 41-57 / 60-93
amplio3	Salat et al., 2005	38	21-39 / 40-59 / >60
amplio3	Schulte et al., 2005	13	51,6 (12,9)
amplio3	Tisserand et al., 2004	75	>49
M-A	Fjell et al., 2008	100	40-60
M-A	Hutton et al., 2009	48	22-60
Vj	Adak et al., 2004	225	166 NC: (resto AD)
Vj	Carlson et al., 2008	79	viejos
Vj	Curiati et al., 2009	102	67-75
Vj	Fjell et al., 2009	262	60-91 (142 NC, 122 AD)
Vj	Kramer et al., 2008	50	73,9 (6,6)
Vj	Lemaitre et al., 2005	662	63-75
Vj	Resnick et al., 2003	92	59-85
Vj	Salat et al., 1997	76	65-95
Vj	Salat et al., 1999	42	64-75 / 84-95 (14 AD: 60-75)
Vj	Smith et al., 2007	122	58-94
Vj	Vernooij et al., 2008	832	>60
libro	Dennis y Cabeza, 2008		
rev	Gunning-Dixon y Raz., 2000		
rev	Gunning-Dixon et al., 2009		
rev	Hedden y Gabrieli, 2004		
rev	Madden et al., 2009 ^a		
rev	Raz y Rodrigue., 2006		
rev	Sullivan y Pfefferbaum, 2006		
rev	Tisserand y Jolles., 2003		

* tipo de diseño:

“amplio1”: desde adultos jóvenes hasta envejecimiento

“amplio2”: sólo adultos jóvenes vs. envejecimiento

“amplio3”: sólo *middle-age* vs. envejecimiento, o jóvenes vs. *middle-age* vs. envejecimiento
“M-A”: muestras específicas de *middle-age*, como grupo único o vs. adultos jóvenes
“Vj”: muestras específicas de adultos en fase de vejez
otros: libro y revisiones (rev)

2.4. RESUMEN

Existe un claro deterioro asociado a la edad a nivel neuroanatómico. Este deterioro se caracteriza por un declive gradual de la sustancia gris cerebral, un aumento paulatino del sistema ventricular, y un deterioro de la integridad de la sustancia blanca, aunque en cuanto al volumen de esta última no se observa un declive hasta la fase tardía de *middle-age* (a partir de los 55-60 años). Sin embargo, este deterioro no es homogéneo. De este modo, algunas regiones se han mostrado más sensibles al efecto de la edad que otras. En este sentido, la mayoría de los resultados recogidos en la literatura apuntan a un patrón de deterioro antero-posterior (Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon et al., 2008; Bennett et al., 2009), siendo la región prefrontal y sus circuitos corticales y subcorticales los que mayor afectación experimentan con la edad (O’Sullivan et al., 2001; Salat et al., 2004; Ardekani et al., 2007; Bennett et al., 2009; Madden et al., 2009a). Raz y Rodrigue (2006) incluyen incluso en este perfil al cerebelo y los tractos profundos de sustancia blanca que conectan esta estructura con la corteza prefrontal.

La mayor vulnerabilidad de regiones prefrontales, en comparación con las áreas sensoriales primarias, sugiere que el deterioro sigue un patrón inverso al de maduración durante el neurodesarrollo (Raz et al., 1997; Braak et al., 1999). En este sentido, las últimas regiones en completar el proceso de mielinización (cortezas de asociación), se deterioran antes que las primeras regiones en madurar (cortezas sensoriales primarias) (Pfefferbaum et al., 2000; Raz, 2000; Bartzokis et al., 2004; Lemaitre, 2005; Davis et al., 2009). Sin embargo, otras hipótesis basadas en la disfunción de los principales sistemas de neurotransmisores podrían explicar también este patrón de deterioro. De hecho, el deterioro asociado a la edad de los sistemas dopaminérgico (Volkow et al., 2000) y colinérgico (Podruchny et al., 2003), que proyectan respectivamente al lóbulo frontal y las estructuras límbicas, podrían asimismo estar asociados a este patrón de atrofia antero-posterior. Sin embargo, algunos estudios han demostrado también un

deterioro asociado a la edad en regiones sensoriales posteriores (Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Ziegler et al., 2010). Por tanto, los mecanismos biológicos que determinan la vulnerabilidad diferencial de unas regiones cerebrales sobre otras están aún por definirse.

No obstante, a pesar de que existe una abundante literatura con respecto a los cambios neuroanatómicos asociados a la edad, estos datos provienen en su mayoría de estudios que incluyen muestras con amplios rangos de edad. En este sentido, conocemos relativamente bien el perfil de cambios, pero no se ha definido suficientemente la temporalidad de los mismos. Es decir, en qué momento debuta el deterioro, o la magnitud de los cambios empieza a ser significativa, en las distintas regiones cerebrales. Para ello es necesario, entre otras cosas, focalizar en distintos periodos del ciclo vital. Hasta ahora, un grueso importante de los trabajos ha abordado el periodo de la vejez, pero muy pocos se han centrado en la etapa anterior, la fase de *middle-age*. Es necesario por tanto profundizar en el estudio de las características neuroanatómicas y su dinamismo en la fase de la adultez, incluyendo muestras específicas de *middle-age*. Esto permitirá definir el perfil de cambios neuroanatómicos que ocurren previamente a la vejez, estableciendo una línea base que permita conocer mejor la normalidad y establecer marcadores del envejecimiento patológico a nivel temprano.

En líneas generales, según lo comentado hasta aquí, existe acuerdo en que el proceso de envejecimiento se acompaña de un declive funcional en distintos dominios cognitivos, así como de cambios estructurales en diferentes regiones cerebrales. Cada vez se va disponiendo de más datos sobre el patrón de cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad. Sin embargo, se conoce menos sobre la relación entre estos dos fenómenos (Ziegler et al., 2010). A continuación, describiremos diferentes estudios sobre la relación entre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico (apartado 4). Posteriormente se detallarán los principales hallazgos con respecto a la relación entre los cambios cognitivos asociados a la edad y sus correlatos neuroanatómicos (apartado 5).

3. RELACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO

Algunos estudios han tratado de establecer la relación entre diversas medidas cognitivas y el sustrato cerebral. Prácticamente la totalidad de los estudios se centran en la sustancia blanca utilizando imágenes obtenidas a partir de Tensor de Difusión (DTI). Sin embargo, los trabajos centrados en la sustancia gris son escasos, ya sea desde una perspectiva volumétrica, como desde el análisis del grosor cortical (Ziegler et al., 2010).

Por lo general, la correlación entre puntuaciones cognitivas y medidas neuroanatómicas suele ser modesta (Gunning-Dixon y Raz, 2000; Raz, 2000), aunque la fuerza de esta relación aumenta en las fases de edad avanzada (Zimmerman et al., 2006; Greenwood, 2007). Además, esta relación no suele resultar fácil de replicar, y parece bastante sensible a la composición de la muestra o las medidas cognitivas seleccionadas (Raz y Rodrigue, 2006). Con respecto a los estudios realizados a partir de DTI, se ha obtenido una amplia variedad de resultados. Sin embargo, la relación entre integridad de la sustancia blanca y cognición en adultos sanos aún no ha sido establecida claramente (Madden et al., 2009a).

3.1. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

La velocidad de procesamiento se ha relacionado frecuentemente con la FA de las regiones geniculada y esplenio del cuerpo calloso, así como del fascículo longitudinal superior (Sullivan et al., 2001; Madden et al., 2004; Schulte et al., 2005; Bucur et al., 2008; Kennedy y Raz, 2009). También se ha descrito una correlación entre la velocidad de procesamiento y la FA de distintas regiones frontales: FA frontal global (Grieve et al., 2007), FA prefrontal (Kennedy y Raz, 2009), FA frontal inferior (Gold et al., 2007), e incluso, con regiones posteriores: FA parietal (Kennedy y Raz, 2009) y FA parietal inferior (Gold et al., 2007).

3.2. MEMORIA

En el meta-análisis realizado reciente por Van Petten (2004) sobre la relación entre el volumen hipocampal y la memoria en sujetos sanos, únicamente se encontró una débil asociación entre ambos cuando las muestras incluían tanto sujetos jóvenes como de edad avanzada. Sin embargo, esta relación era positiva sólo cuando se seleccionaba a los sujetos de edad avanzada. En este sentido, Gunning-Dixon y Raz (1998) informaron de que el volumen del hipocampo no se relaciona con el rendimiento cognitivo durante la mayor parte de la adultez hasta alcanzados los 60 años, momento en el que el volumen hipocampal sí parece predecir el rendimiento en memoria explícita. Por otro lado, utilizando medidas corticales de todo el cerebro, no sólo específicas del hipocampo, Raz et al. (1998) no encontraron una relación entre volumen y un índice de memoria verbal (incluyendo Memoria Lógica, CVLT y pares asociados), ni con un índice de memoria no verbal, ni con una tarea de priming verbal. Ziegler et al. (2010) tampoco encontraron una relación entre el rendimiento en memoria y el grosor cortical de estructuras temporomediales como la corteza entorrinal o parahipocampal.

Con respecto a la relación entre la memoria y la sustancia blanca, en la revisión realizada por Gunning-Dixon y Raz (2000), los autores señalan que el deterioro de la sustancia blanca se asocia a un peor rendimiento tanto en memoria inmediata como demorada. Concretamente, se ha encontrado una relación entre el rendimiento en memoria episódica (Memoria Lógica y Lista de palabras de la WMS, CVLT) y la FA en regiones centrales y posteriores, en particular, la sustancia blanca temporal y parietal, cápsula interna anterior y posterior (Ziegler et al., 2010; Kennedy y Raz, 2009). Con respecto a la memoria semántica, Ziegler et al. (2010) no encontraron ninguna correlación entre FA y el rendimiento en Vocabulario del WAIS y en el BNT (*Boston Naming Test*, Kaplan et al., 1983).

3.3. LENGUAJE

Pocos trabajos estudian la relación entre las funciones lingüísticas y el sustrato neuroanatómico. En un estudio de O'Sullivan et al., (2001), la fluidez verbal se relacionó con la FA en la región media de la sustancia blanca.

3.4. ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS

Con respecto a las **funciones atencionales**, Zimmerman et al. (2006) obtuvieron una correlación entre el volumen de la corteza frontal lateral y orbitofrontal y un índice calculado a partir de tres tareas atencionales (*span* de Dígitos modalidad directa, tarea de *switching* atencional y tarea de interferencia verbal).

En cuanto a las **funciones ejecutivas**, diversos estudios han obtenido una relación entre el rendimiento en distintas tareas ejecutivas y regiones frontales, pero también con regiones posteriores o subcorticales. Atendiendo a las distintas pruebas cognitivas, el rendimiento en el TMT se ha relacionado con la FA de manera generalizada (frontal, temporal, parietal, occipital) (Grieve et al., 2007) y con la MD frontal (O'Sullivan et al., 2001). La memoria de trabajo se ha relacionado con la FA también a nivel generalizado (sustancia blanca anterior, media, posterior y centros semiovais) (Charlton et al., 2006, Kennedy y Raz, 2009) y también a nivel regional con la FA frontal, temporal, región geniculada del cuerpo calloso y capsula interna posterior (Kennedy y Raz, 2009). Asimismo, a nivel cortical, se ha relacionado con el volumen de sustancia gris en corteza orbitofrontal (Salat et al., 2002), y en corteza visual cuando presentaba un componente espacial (Raz et al., 1998). Sin embargo, algunos autores no han encontrado una relación significativa entre el volumen de la corteza prefrontal y la memoria de trabajo verbal y espacial (Raz et al., 1998; Gunning-Dixon y Raz, 2003). El rendimiento en la tarea de Stroop correlacionó con la FA parietal (Kennedy y Raz, 2009). La resolución de un laberinto se ha relacionado con FA global en frontal, temporal y parietal, pero esta relación desaparecía al controlar el efecto de la edad. En este mismo estudio, el análisis basado en el *voxel* mostró que el rendimiento en el laberinto correlacionaba con la FA en regiones adyacentes al lóbulo frontal, parietal y al tálamo (Grieve et al., 2007). El WCST no correlacionó con FA (Kennedy y Raz, 2009; O'Sullivan et al., 2001), aunque sí se ha relacionado con el volumen de la corteza prefrontal (Raz et al., 1998; Gunning-Dixon y Raz, 2000, 2003) y con el volumen global de sustancia blanca (Gunning-Dixon y Raz, 2000, 2003). El rendimiento en el *switching* (cambio) en una tarea de categorización de palabras correlacionaba con la FA de la región geniculada del cuerpo calloso y la región parietal derecha del esplenio (Madden et al., 2009b). Kennedy y Raz (2009) también obtuvieron

una relación entre una tarea de *switching* y la FA frontal y occipital. Con respecto a la tarea de Dígitos, Grieve et al. (2007) no encontraron ninguna relación entre la FA y el rendimiento en dicha prueba. Por último, Ziegler et al. (2010) crearon un índice de control mental a partir de varias medidas ejecutivas (puntuación en Dígitos inversos, Stroop lámina 3 menos lámina 2, TMT lámina B menos lámina A, y puntuación del COWAT). Este índice correlacionó con la FA de sustancia blanca frontal en sujetos de 61 a 86 años. Sin embargo, el mismo índice no correlacionó con el grosor cortical. Fjell et al. (2006) tampoco encontraron una relación entre diversas medidas ejecutivas y el grosor cortical. Por último, Zimmerman et al. (2006) también crearon un índice a partir de varias tareas ejecutivas (*switching* atencional, tarea de interferencia verbal, *span* de Dígitos modalidad inversa y tarea de laberinto). Encontraron una relación entre dicho índice ejecutivo y el volumen de sustancia gris frontal lateral.

En resumen, el rendimiento en tareas ejecutivas se ha relacionado mayoritariamente con regiones cerebrales anteriores. Sin embargo, dada la naturaleza de las tareas tradicionalmente consideradas ejecutivas, se ha observado asimismo la implicación de regiones y circuitos que involucran también otras áreas cerebrales, especialmente posteriores y subcorticales. Estos resultados ponen de manifiesto la influencia arriba-abajo ejercida por el lóbulo frontal sobre áreas posteriores como los lóbulos parietal y occipital, especialmente en tareas atencionales, tareas con un componente espacial y tareas que implican la inhibición o alternancia (Kennedy y Raz, 2009).

Asimismo, cabe destacar la revisión realizada por Madden et al. (2009a) incluyendo 18 estudios sobre la relación entre medidas de DTI y el rendimiento cognitivo en el envejecimiento. A pesar de que existe cierta concordancia en los estudios revisados, se observa una considerable variabilidad en los resultados. El hallazgo más consistente se encuentra en la relación del funcionamiento ejecutivo y la región geniculada del cuerpo calloso. Sin embargo, varias estructuras posteriores también mostraron un efecto en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento.

Por último, en cuanto a las **funciones premotoras**, Grieve et al. (2007) obtuvieron una relación entre la ejecución en una tarea psicomotora y la FA frontal y temporal. No obstante, sólo la relación con la FA temporal seguía siendo significativa al

controlar el efecto de la edad y el sexo. Sullivan et al. (2001) encontraron una relación entre FA en regiones posteriores (espleno y sustancia blanca parietal pericallosa) y el rendimiento en un atarea motora/sensorial de *tapping* alternante.

3.5. RESUMEN

Los datos actuales sobre la relación entre el rendimiento cognitivo y el sustrato anatómico son divergentes. Por lo general, el rendimiento ejecutivo ha correlacionado con regiones frontales, pero también con regiones posteriores o subcorticales. La velocidad de procesamiento se ha relacionado con la FA frontal y parietal, y también con tractos largos como el fascículo longitudinal superior. El rendimiento en diferentes tareas premotoras ha correlacionado con la FA frontal, temporal y parietal. La memoria se ha relacionado con la FA temporal, parietal y de la cápsula interna anterior y posterior. Por último, no se ha dedicado demasiada atención a las funciones lingüísticas y atencionales.

4. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y LOS CAMBIOS EN EL SUSTRATO NEUROANATÓMICO ASOCIADOS A LA EDAD

Como se ha comentado más arriba, el volumen de trabajos sobre cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. A pesar de que aún hoy en día se trata de un campo sujeto a debate, se podría afirmar que existe un perfil cognitivo del envejecimiento normal más o menos bien definido. En la misma línea, los cambios neuroanatómicos asociados a la edad han recibido también bastante atención en los últimos años. A pesar de que existe una importante variabilidad interindividual en cómo la edad afecta al cerebro, existe asimismo cierto acuerdo acerca de un patrón de deterioro común. Por último, se ha tratado de estudiar la relación entre los cambios cognitivos y los cambios neuroanatómicos asociados a la edad. Sin embargo, la cuestión es que, hasta la fecha, generalmente se ha considerado la relación entre cambios neuroanatómicos y edad por un lado, y sustrato neuroanatómico y cognición por el otro. Es decir, ambos acercamientos generalmente se han llevado a cabo por separado.

En este sentido, actualmente no existe una gran evidencia sobre cómo estos cambios a nivel cognitivo asociados a la edad se relacionan con los cambios a nivel neural (Rabbitt y Lowe, 2000; Tisserand y Jolles, 2003). Los datos disponibles son escasos y discrepantes y, en este caso, resulta difícil discernir un patrón, especialmente teniendo en cuenta la variabilidad de índices, regiones y procesos cognitivos estudiados (Kennedy y Raz, 2009). Además, la investigación se ha centrado básicamente en diseños incluyendo muestras con un amplio rango de edad. Sin embargo, prácticamente no existen trabajos que seleccionen muestras específicas de *middle-age*. Después de la revisión realizada, únicamente hemos encontrado el estudio de Brickman et al. (2006) como trabajo que aborde la relación entre cambios cognitivos asociados a la edad y correlatos neuroanatómicos en este periodo de *middle-age*. El resto de resultados que se presentan a continuación provienen de estudios con muestras de amplio rango de edad o

de estudios que comparan grupos de adultos jóvenes frente a adultos de edad avanzada (ver tabla 7, pág. 78).

Algunos estudios han descrito una asociación entre cambios volumétricos y cognición (Grieve et al., 2007). Con respecto a la relación entre medidas obtenidas a partir de DTI y los cambios cognitivos, existen pocos trabajos en la literatura (Moseley et al., 2002). El dominio cognitivo más estudiado ha sido el de las **funciones ejecutivas**. Los distintos estudios publicados, tanto con respecto al volumen de sustancia gris o blanca, como a la integridad de la sustancia blanca a partir de DTI, coinciden en señalar que los cambios asociados a la edad en las funciones ejecutivas parecen relacionarse con los cambios a nivel neuroanatómico especialmente en regiones frontales, aunque algún trabajo también señala algunas regiones parietales e incluso occipitales. Zimmerman et al. (2006) encontraron una relación entre el rendimiento ejecutivo y el volumen de la sustancia gris frontal lateral en sujetos mayores de 40 años. Sin embargo, esta relación no era significativa en sujetos menores de 40 años. Por otro lado, Gautam et al. (2011) también estudiaron la relación entre la sustancia gris frontal lateral (giro superior, medio e inferior) y el rendimiento cognitivo. Sin embargo, los autores encontraron una relación de estas regiones con medidas de velocidad de procesamiento y memoria, pero no con el rendimiento en el TMT como tarea ejecutiva. Raz et al. (1998) informaron una relación entre el mayor número de perseveraciones cometidas con la edad en el WCST y el deterioro en el volumen de la corteza prefrontal (dorsolateral y orbitofrontal). Asimismo, encontraron una relación entre una medida de memoria de trabajo no verbal y las áreas corticales visuales (corteza visual primaria y giro fusiforme). Con respecto a la sustancia blanca, Gunning-Dixon y Raz (2000) observaron que el volumen de la sustancia blanca frontal se asociaba con un peor rendimiento en dominios cognitivos sensibles a la edad, incluyendo entre otros a las funciones ejecutivas. Asimismo, Brickman et al. (2006) demostraron que el volumen de sustancia blanca en regiones del lóbulo frontal mediatizaba las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento ejecutivo.

En cuanto a los datos obtenidos a partir de DTI y funciones ejecutivas, Grieve et al. (2007) realizaron un estudio seleccionando dos grupos de edad (adultos jóvenes: entre 20 y 34 años; adultos *middle-age* y vejez: 35-73 años). El grupo de mayor edad mostró un peor rendimiento en la tarea ejecutiva del laberinto. El rendimiento en esta

tarea correlacionó positivamente con medidas de FA en diferentes regiones adyacentes al lóbulo frontal, parietal y al tálamo. Estas regiones se solapaban con áreas donde se observó un deterioro de FA con la edad (tractos adyacentes al giro frontal medio y dorsolateral superior, así como al giro frontal inferior izquierdo). En otro estudio, Ziegler et al. (2010) compararon un grupo de adultos jóvenes (18-28 años) y un grupo de sujetos en fase de vejez (61-86 años). Los resultados mostraron una relación entre medidas de control ejecutivo y la FA en determinadas regiones cerebrales (frontal, temporal y parietal), que además se solapaban en gran medida con las regiones donde se observaba un efecto de la edad sobre la FA (región geniculada y anterior del cuerpo calloso, giro frontal medio y orbitofrontal, giro temporal medio y superior, y parietal posterior). Asimismo, Davis et al. (2009) encontraron que algunos tractos mostraban una relación mayor entre FA y el rendimiento cognitivo en sujetos de avanzada edad (M: 68.89; Dt: 5.3) comparado con sujetos jóvenes (M: 20.04; Dt: 2.5). Concretamente, en los sujetos de edad avanzada un mejor rendimiento ejecutivo (memoria de trabajo espacial, flexibilidad cognitiva) correlacionaba con un incremento de la FA frontal (cuerpo geniculado y fascículo uncinado). Además, esta correlación se debía casi mayoritariamente a la RD más que a la AD. También con respecto a la memoria de trabajo, Kennedy y Raz (2009) encontraron que el empeoramiento en la misma asociado a la edad se relacionaba con el deterioro de integridad de sustancia blanca en regiones anteriores. Asimismo, Charlton et al. (2008) encontraron que tanto la MD como FA fueron moduladores significativos sobre las diferencias asociada a la edad en la memoria de trabajo. Con respecto a la flexibilidad cognitiva, Gold et al. (2010) encontraron que efecto de la edad en una tarea de flexibilidad estaba mediatizado por la integridad del fascículo longitudinal superior izquierdo. Asimismo, un peor rendimiento en tareas de flexibilidad cognitiva e inhibición se relacionaba con el deterioro en regiones posteriores (Kennedy y Raz, 2009). Por otro lado, Madden et al. (2009b) informaron que las diferencias asociadas a la edad en el *switching* (cambio) en una tarea de categorización de palabras estaba mediatizada por la FA en dos regiones: parte central de la región geniculada del cuerpo calloso y región parietal derecha del esplenio.

Con respecto a las **funciones premotoras**, Zhar et al. (2009) encontraron las diferencias en el rendimiento motor asociadas a la edad estaban influenciadas por un amplio conjunto de vías, incluyendo el esplenio y región geniculada del cuerpo calloso, el fornix y el fascículo uncinado.

Otra función cognitiva que ha recibido bastante atención en la literatura es la **velocidad de procesamiento**. Los resultados confluyen en que el enlentecimiento asociado a la edad parece estar relacionado con el deterioro de estructuras cerebrales anteriores. Gautam et al. (2011) encontraron una relación negativa entre el rendimiento en el SDMT y medidas de volumen y grosor cortical de la corteza prefrontal (giro superior, medio e inferior) en un grupo en fase de vejez (64-68 años), mientras que en el grupo de *middle-age*, únicamente el grosor cortical de la corteza prefrontal correlacionó negativamente con una la medida de tiempo de reacción. Con respecto a la sustancia blanca, Gunning-Dixon y Raz (2000) describieron que un peor rendimiento en la velocidad de procesamiento se asociaba con el volumen de la sustancia blanca frontal.

En cuanto a la relación entre velocidad de procesamiento y medidas obtenidas a partir de DTI, Kennedy y Raz (2009) encontraron una relación entre el enlentecimiento cognitivo y el deterioro de la integridad de la sustancia blanca en regiones cerebrales anteriores. Asimismo, Madden et al. (2004) observaron que una mayor FA en el brazo anterior de la cápsula interna estaba asociada a respuestas más rápidas en una tarea visual en una muestra de sujetos de avanzada edad (60-70 años), mientras que una mayor FA en el esplenio del cuerpo calloso se asociaba a reacciones más rápidas en el grupo de adultos jóvenes (19-25 años). Por tanto, la relación entre FA y el rendimiento cognitivo difería en función de la edad. Según los autores, el hecho de que la ROI en el brazo anterior de la cápsula interna y no las ROIs prefrontales capturara la relación entre FA y la tarea cognitiva en el grupo de envejecimiento, sugiere que su rendimiento está más influenciado por la integridad de los circuitos frontales córtico-subcorticales, que por circuito frontales córtico-corticales en sí mismos. Los autores concluyeron que este deterioro de circuitos córtico-subcorticales por tanto podría estar a la base de las diferencias asociadas a la edad en tareas de tiempo de reacción visual.

Por último, algunos autores han estudiado la relación entre los cambios en **memoria** asociados a la edad y el sustrato neuroanatómico. Gunning-Dixon y Raz (2000) observaron una relación entre los cambios en memoria episódica asociados a la edad y el volumen de la sustancia blanca frontal, y Brickman et al. (2006) demostraron que las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento en memoria estaba mediatizado por el volumen de sustancia blanca en regiones frontales. Asimismo, Gautam et al (2011) obtuvieron una relación negativa entre el rendimiento en el CVLT

y medidas de volumen y grosor cortical de la corteza prefrontal (giro superior, medio e inferior) únicamente en el grupo en fase de vejez (64-68 años), pero no en el grupo de *middle-age*. Según los autores, la diferente dirección de las correlaciones entre los grupos de vejez y *middle-age* obtenidas en memoria, y también en funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento, sugiere que la relación entre funcionamiento cognitivo y sustrato neuroanatómico es distinta en función de la edad.

Con respecto a la relación entre los cambios en memoria asociados a la edad y la integridad de la sustancia blanca, Ziegler et al. (2010) obtuvieron una relación entre medidas de memoria episódica y la FA en determinadas regiones cerebrales (frontal, temporal y parietal), que además se solapaban en gran medida con las regiones donde se observaba un efecto de la edad sobre la FA (región geniculada y anterior del cuerpo calloso, giro frontal medio y orbitofrontal, giro temporal medio y superior, y parietal posterior). Asimismo, Davis et al. (2009) encontraron que el rendimiento en memoria visual correlacionaba con un incremento de la FA en regiones posteriores (esplenio y fascículo longitudinal inferior), especialmente en sujetos de avanzada edad (M: 68.89; Dt: 5.3), comparado con sujetos jóvenes (M: 20.04; Dt: 2.5). Además, esta correlación se debía casi mayoritariamente a la RD más que a la AD.

En resumen, los resultados de los estudios anteriores examinando la relación entre rendimiento cognitivo y medidas neuroanatómicas suponen un apoyo preliminar a la idea de que tanto los cambios volumétricos en sustancia gris y blanca, como la pérdida microestructural de la integridad de la sustancia blanca, parecen contribuir al declive cognitivo asociado a la edad en dominios como las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria episódica. En concreto, los cambios asociados a la edad en las funciones ejecutivas se han relacionado con un deterioro en el volumen de la sustancia gris y sustancia blanca frontal, así como sustancia gris de regiones visuales cuando las tareas ejecutivas tienen un componente visual. Estos cambios también se relacionan con un deterioro en la integridad de la sustancia blanca frontal. Asimismo, en menor medida con regiones temporales, y regiones posteriores y fascículo longitudinal superior izquierdo cuando las tareas implican flexibilidad cognitiva o inhibición. Por otro lado, los cambios asociados a la edad en la velocidad de procesamiento parecen explicados en su totalidad por un deterioro de las regiones frontales, ya sea a nivel de volumen de sustancia gris y sustancia blanca, como de la integridad de la sustancia

blanca. Finalmente, el deterioro de la memoria relacionado con la edad parece estar asociado con el volumen de la sustancia blanca frontal, así como la integridad de misma en regiones frontales, temporales y parietales, y del fascículo longitudinal inferior. Las funciones atencionales, visuales y lingüísticas no han recibido prácticamente atención. Además, autores como Ziegler et al. (2010) defienden la idea de que el deterioro asociado a la edad en funciones como el control cognitivo y la memoria episódica pueden explicarse mejor por el deterioro de la sustancia blanca, más que por la pérdida de grosor cortical.

Llegados a este punto, podemos señalar que a pesar del aumento del interés y del incremento de publicaciones en las últimas décadas, la literatura disponible sobre cambios cognitivos y neuroanatómicos, así como de la relación entre ambos, en el envejecimiento normal, y especialmente, en la etapa de *middle-age*, es escasa y presenta aún resultados inconcluyentes. En la siguiente sección se detallan varios aspectos que contribuyen a la diversidad de los resultados. Se dedicará un primer apartado a la variabilidad inter e intra-individual en el propio proceso de envejecimiento, así como especialmente en el rendimiento cognitivo. El segundo apartado recoge diferentes aspectos metodológicos como la selección de la muestra, el concepto de normalidad, la heterogeneidad de los protocolos de evaluación cognitiva, la concepción sobre el funcionamiento cognitivo y el tipo de diseño de investigación utilizado. El tercer y último apartado tratará el tema del control de los factores moduladores, en concreto, del nivel cultural y el sexo.

Tabla 7. Estudios sobre la relación entre cambios cognitivos y neuroanatómicos en la edad adulta, tamaño muestral y rangos de edad

Tipo de diseño*	Referencia	Tamaño muestral	Rango edad, Media (Dt)
amplio1	Grieve et al., 2007	87	20-73
amplio1	Kennedy y Raz, 2009	52	19-81
amplio1	Zimmerman et al., 2006	148	21-76
amplio2	Davis et al., 2009	40	20,04 (2,5) / 68,89 (5,3)
amplio2	Gold et al., 2010	40	19-27 / 63-76
amplio2	Madden et al., 2004	32	19-25 / 60-70
amplio2	Madden et al., 2009b	40	18-27 / 60-85
amplio2	Zhar et al., 2009	24	19-33 / 67-84
amplio2	Ziegler et al., 2010	74	18-28 / 61-86
amplio3	Brickman et al., 2006	199	21-30 / 31-54 / 55-79
amplio3	Charlton et al., 2008	118	50-90
rev	Gunning-Dixon y Raz., 2000		

*tipo de diseño:

“amplio1”: desde adultos jóvenes hasta envejecimiento

“amplio2”: sólo adultos jóvenes vs. envejecimiento

“amplio3”: sólo *middle-age* vs. envejecimiento, o jóvenes vs. *middle-age* vs. envejecimiento

“rev”: artículo de revisión

5. VARIABILIDAD, ASPECTOS METODOLÓGICOS Y FACTORES MODULADORES

5.1. VARIABILIDAD INDIVIDUAL

Existe una importante variabilidad a nivel individual en cuanto a la naturaleza y curso del proceso envejecimiento, que se manifiesta también en la *middle-age*. Algunos autores han argumentado que esta diversidad supone una característica idiosincrática de la población adulta. La variabilidad no sólo se manifiesta en forma de diferencias individuales, sino que existe, además, variabilidad en la ejecución propia de cada sujeto en diferentes momentos temporales (Hedden y Gabrieli 2004; Rabbitt et al., 2004). Estos cambios intra-individuales a lo largo del tiempo pueden ser relativamente lentos y perdurables, asociados a procesos como el aprendizaje, desarrollo, etc., pero también pueden ser rápidos y transitorios, motivados por cambios emocionales o en el estado de ánimo, fatiga, etc. (Hertzog y Nesselroade, 2003; Martin y Hofer, 2004). De esta manera, la ejecución de un mismo individuo puede variar en el tiempo sin necesidad de que dicho cambio sea indicativo de patología. Por último, señalar que la variabilidad en el rendimiento cognitivo, tanto a nivel inter como intra-individuos, aumenta a medida que aumenta la edad (Christensen, 2001; Zimprich y Mascherek, 2010; Hildebrandt et al., 2011).

No obstante, podría argumentarse que esta variabilidad es la causa de la actual diversidad de resultados. Sin embargo existen también otras variables que contribuyen a la divergencia de los resultados encontrados hasta el momento (Rabbitt et al., 2001). Entre éstas podemos señalar diferentes aspectos metodológicos, así como el control de distintos factores moduladores.

5.2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

En cualquier proceso de investigación, la **selección de la muestra de estudio** supone un aspecto de central importancia. Este hecho determina tanto la investigación

con población envejecida como en la etapa de *middle-age*. En el campo del *middle-age*, cuando hablamos de selección de la muestra, realmente nos estamos enfrentando a un problema de base en cuanto a la definición del propio concepto de *middle-age*. En este sentido, ya comentamos en el apartado introductorio que uno de los principales problemas a destacar en la investigación sobre *middle-age* es la gran dificultad para definir el rango de edad de estudio. Como se ha comentado previamente, la ausencia de criterios físicos, psicológicos o culturales claros que definan su inicio y final ha llevado a los autores a diferir ligeramente en los límites de edad aplicados. A pesar de ello, actualmente parece haber bastante consenso sobre el establecimiento de estos límites en 40 y 60-65 años, con un mayor pronunciamiento hacia los 60 años como límite superior (Tamir, 1982; Smolak, 1993; Lachman et al. 1994; Lachman y James, 1997). Por otro lado, ocurre además que sólo en contadas ocasiones el estudio del *middle-age* se ha abordado directamente utilizando muestras específicas de *middle-age*. Los datos disponibles en la literatura sobre el funcionamiento cognitivo y sustrato neuroanatómico en *middle-age* no siempre provienen de estudios específicos de *middle-age*. Como hemos comentado anteriormente, gran parte de los resultados se extraen de estudios que incluyen muestras con amplio rango de edad, o se infieren a partir de estudios que comparan grupos de adultos jóvenes con grupos de adultos de edad avanzada (ver tablas 1, 6 y 7). Y este hecho no siempre se debe a la dificultad para delimitar la fase de *middle-age*. Más bien parece deberse a aspectos prácticos, de disponibilidad de la muestra, o porque el estudio de *middle-age* no suponía un objetivo principal en estos estudios.

Otro aspecto importante es el concepto de “**normalidad**” empleado al definir las muestras y, consecuentemente, los criterios de inclusión y exclusión. Por ejemplo, recientemente se ha descrito cómo la exposición a factores de riesgo vascular durante *middle-age* acelera el deterioro tanto a nivel cognitivo como cerebral en fases posteriores de envejecimiento (Debette et al., 2011). En este sentido, medidas de hipertensión, diabetes, tabaquismo y obesidad durante *middle-age* predecían el deterioro en funciones ejecutivas, atrofia hipocampal, decremento en volumen total cerebral y aumento de hiperintensidades en sustancia blanca, una década después. En otro estudio se evaluó la relación entre diferentes aspectos de salud y el rendimiento cognitivo en una muestra de *middle-age* de 14.000 sujetos (45-64 años) (Cerhan et al., 1998). Se observó que factores como el tabaquismo, la ingesta de bebidas alcohólicas, la actividad

física, el funcionamiento pulmonar, la arterioesclerosis, la hipertensión y la diabetes, se relacionaban con el rendimiento en memoria, atención-velocidad de procesamiento y fluidez verbal. Por último, un aspecto importante a tener en cuenta en los estudios de neuroimagen es la exclusión o no de hiperintensidades en sustancia blanca. Dada su conocida relación con medidas cognitivas y de volumen e integridad de sustancia blanca, incluirlas o no en el análisis puede conllevar resultados divergentes. Por tanto, la consideración o no de este tipo de aspectos a la hora de establecer los criterios de inclusión y exclusión, así como la variabilidad en la delimitación del rango de edad, llevarán a los autores a estudiar un tipo de población u otro, con las consiguientes diferencias en cuanto a resultados.

Desde la investigación con población en fase de vejez, se advierte que procedimientos de inclusión/exclusión muy estrictos pueden llevarnos a seleccionar a aquellos pocos individuos que permanecen sin cambios y/o resistentes a la afectación cerebral, pero que no necesariamente suponen la normalidad en términos de frecuencia (Scheltens, 2009). En este sentido, podríamos estar confundiendo el envejecimiento normal con el envejecimiento exitoso (Rowe y Kahn, 1997). Podría ser de interés por tanto, tener en cuenta estas consideraciones a la hora de trabajar también con población en *middle-age*. En cualquier caso, dada la dificultad a la hora de considerar la normalidad, por lo menos, la definición utilizada debería ajustarse al objeto del estudio. En este sentido, en cada trabajo deberían controlarse aquellas variables que han mostrado tener una influencia significativa en los parámetros de estudio. En nuestro caso, cuando el interés está en estudiar los cambios cognitivos asociados a la edad, consideramos que debería optarse por controlar aquellas enfermedades y/o patologías que puedan afectar al rendimiento cognitivo de los individuos. Con objetivos diferentes como, por ejemplo, estudiar las variables que modulan el funcionamiento cognitivo en estas fases, habría, lógicamente, que optar por otros criterios.

Asimismo, otro aspecto que limita la extracción de resultados concluyentes es la **heterogeneidad en los protocolos de evaluación cognitiva**. Por lo general, el estudio de la cognición se ha llevado a cabo mediante pruebas neuropsicológicas y/o test psicométricos. Generalmente, se seleccionan pruebas destinadas a evaluar un número restringido de funciones, según los objetivos propuestos por los investigadores. En ocasiones se opta por realizar evaluaciones de un mayor número de funciones de un

modo más superficial. La evaluación comprehensiva de un amplio espectro de funciones cognitivas supone un procedimiento muy costoso en tiempo y recursos, por lo que se tienden a evitar en la mayoría de estudios. En este sentido, es recomendable contar con más de una medida de una misma función cognitiva, de cara a tratar de apresar si las diferencias que observemos en éstas ante el efecto de la edad, o alguno de los otros factores que influyen en esta relación, son debidas a la afectación de la función concreta que queremos medir, a algún factor de cognición global, o simplemente reflejan alguna particularidad del test (Proust-Lima et al., 2008).

También hay que tener en cuenta la **concepción sobre el funcionamiento cognitivo** que subyace a cada investigación. En este sentido, también ha contribuido a la discrepancia de los resultados obtenidos el hecho de entender las distintas funciones cognitivas como dominios unitarios, soportados por un único sistema. En este sentido, en multitud de ocasiones, por ejemplo, los autores han estado hablando de la memoria y estableciendo conclusiones globales acerca del deterioro de la misma cuando en realidad estaban midiendo diferentes componentes como pueden ser la memoria inmediata, demorada, verbal, no verbal, memoria de trabajo, etc. A medida que las diferentes funciones cognitivas superiores se han ido describiendo como procesos o sistemas complejos que aglutinan diferentes componentes (Tulving, 1995; Lezak, 2004; Stuss, 2006), se ha podido ir perfilando una afectación diferencial de los componentes y/o subcomponentes y procesos que forman estas funciones. Siguiendo con el ejemplo de la memoria, hablar de un deterioro generalizado de la memoria en el envejecimiento normal resulta inadecuado y hasta confuso. Los datos actuales indican que durante la vejez los sujetos muestran un deterioro en los componentes de adquisición y evocación espontánea en la memoria episódica. Sin embargo, la alteración del componente de consolidación estaría más relacionada con la presencia de un proceso patológico como puede ser la Enfermedad de Alzheimer. Asimismo, tampoco sería de esperar en el envejecimiento normal la alteración de la memoria procedimental o de la memoria semántica. Además, todas las funciones cognitivas pueden desgranarse en diferentes subcomponentes, y en la mayoría de ellos la edad parece tener un efecto diferencial. Asimismo, la operacionalización de los distintos subcomponentes no siempre ha dependido de la conceptualización del funcionamiento cognitivo, sino también de las posibilidades de medida que aportan los protocolos de evaluación cognitiva administrados en las investigaciones, como se señalaba en el párrafo anterior.

Por último, otro aspecto que determina los resultados obtenidos es el **tipo de diseño de investigación** empleado. Tradicionalmente se distingue entre diseños transversales y longitudinales. En la investigación sobre envejecimiento se ha constatado que los estudios transversales suelen mostrar mayores cambios asociados a la edad que los estudios longitudinales (Ardila et al., 2000, Salthouse, 2009, 2010). Incluso, en casos concretos se observa cómo las diferencias informadas en diseños transversales desaparecen en diseños longitudinales (Salthouse, 2009). Es probable que en este efecto concurren dos hechos. Por un lado, probablemente las diferencias se magnifiquen en los estudios transversales. Por otro lado, quizás los estudios longitudinales infra-estimen las posibles diferencias. Concretamente, varios aspectos podrían explicar esto, como son el efecto de la práctica en los estudios longitudinales, el efecto de cohorte en los estudios transversales, y el hecho de que el tiempo transcurrido entre medidas en los estudios longitudinales suele ser menor que la diferencia de edad existente entre los grupos en los estudios transversales (Ardila et al., 2000; Christensen, 2001; Hofer y Sliwinski, 2001; Salthouse y Nesselroade, 2002; Hedden y Gabrieli, 2004; Rabbitt et al., 2004). Salthouse (2009) demostró cómo al aplicar un factor de corrección del efecto de la práctica en estudios longitudinales aportaba resultados más similares a los obtenidos en diseños transversales. En los últimos años se ha propuesto una alternativa a los diseños transversales tradicionales, a saber, los diseños transversales con un rango de edad estrecho (*narrow-age cohorts*). Este tipo de diseños se centra en comparar grupos de edad que no distan demasiado entre sí. De esta manera, se intenta minimizar los efectos de cohorte, y con ello, una de las principales limitaciones de los estudios transversales (Hofer y Sliwinski, 2001; Van Hooren et al., 2007). En este sentido, los resultados obtenidos permiten encontrar un efecto más ajustado de la variable edad, así como relativizar los hallazgos de los estudios transversales convencionales. Sin embargo, el uso de diseños *narrow-age cohorts* no es aún tan frecuente y se necesitan trabajos futuros para consolidar los resultados obtenidos hasta la fecha.

5.3. FACTORES MODULADORES

Como comentábamos anteriormente, existe un conjunto de variables que modulan el proceso de desarrollo y envejecimiento y que pueden estar relacionada con actual

diversidad de resultados (Christensen, 2001; Backman et al., 2004; Hedden y Gabrieli, 2004).

Una de estas variables es el **nivel educativo** o **nivel cultural**, operativizada generalmente como años de escolarización. En cuanto a los trabajos realizados en *middle-age*, no existen estudios extensivos acerca del papel modulador de la escolarización sobre las distintas funciones cognitivas. El trabajo de Meijer et al. (2009) es uno de los pocos estudios al respecto en *middle-age*, aunque centrado únicamente en una tarea de velocidad de procesamiento. Los autores compararon un grupo de *middle-age* (50-60 años) frente a un grupo de adultos jóvenes (25-35 años). Además, cada grupo de edad se dividía a su vez en dos subgrupos: nivel educativo bajo y nivel educativo alto. Tanto la edad como el nivel educativo mostraron un efecto significativo en la tarea de velocidad de procesamiento. No obstante, no hallaron una interacción edad x nivel educativo, concluyendo que el nivel educativo no modulaba las diferencias en edad, al menos en el rango de edad estudiado. Otros autores han aportado resultados interesantes utilizando muestras de amplio rango de edad. Por ejemplo, Capitani et al. (1996) estudiaron 307 adultos entre 40 y 85 años. Estos autores describieron que el nivel educativo alto atenuaba las diferencias asociadas a la edad en tareas de atención visual y memoria verbal, pero no en tareas de fluidez verbal, memoria espacial e inteligencia no verbal. En otro trabajo, Ardila et al. (2000), a partir de una muestra de 806 sujetos entre 16 y 85 años, indicaron que los cambios asociados a la edad se veían de alguna manera afectados por el nivel educativo de los sujetos. Además, esta relación entre los cambios cognitivos asociados a la edad y el nivel educativo no resultaba simple. En este sentido, encontraron diferentes patrones de asociación en función del dominio cognitivo evaluado. En otro estudio, Ardila y Roselli (1989) describieron que el grado de escolaridad puede ejercer una mayor influencia que la propia edad sobre el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Tomando en conjunto los resultados de estos estudios, parece que el nivel educativo modula las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento cognitivo, y que además, este efecto no es generalizado, si no que afecta a unas medidas cognitivas, pero no a otras. En este sentido, sigue sin conocerse aún con exactitud cuáles son las funciones cognitivas especialmente sensibles a los efectos protectores o facilitadores de una alta o baja escolarización en el proceso de desarrollo y envejecimiento cognitivo normal.

Algunos autores advierten que la medida de años de estudios puede no ser un buen indicador del nivel educativo o nivel cultural. En este sentido, sería conveniente utilizar medidas que representen mejor los logros y el aprovechamiento de la escolarización (Lezak et al., 2004; Rodriguez-Alvarez y Sanchez-Rodriguez, 2004). De este modo, algunos autores han propuesto el uso de medidas como la habilidad lectora y el vocabulario (Manly et al., 1999, 2002; Stern, 2004). Como ventaja, estas medidas tienen una mayor capacidad para contemplar el nivel de aprendizaje adquirido, así como el aprovechamiento de la enseñanza. En este sentido, pueden apresar también parte de la experiencia educativa proveniente de otras experiencias más allá de los años de escolarización formal (Manly et al., 2003). En este sentido, creemos que tareas como el subtest de Información del WAIS (Weschler et al., 1997a), que exploran el conocimiento que tienen los individuos acerca de hechos comunes, objetos, lugares y personajes, se ajustan mejor al tipo de herramienta necesaria para obtener estas medidas que representen los logros y/o aprovechamiento de las oportunidades educativas. En este sentido, Lezak et al. (2004) señalan que el subtest de Información no solo refleja el nivel de educación formal sino también la motivación por los logros académicos e interés por aprender. La superioridad del uso de medidas de nivel cultural frente a las medidas convencionales de años de estudio también se ve apoyada por los trabajos de Bolla et al. (1998), Manly et al. (2002, 2003 y 2004) y Barnes et al. (2004). Sin embargo, no hemos encontrado trabajos que examinen estas diferencias tomando el subtest de Información del WAIS como medida de nivel cultural. Al respecto, cabe destacar el trabajo realizado previamente en nuestro grupo de investigación con una muestra de envejecimiento (63-77 años) (Correia, 2010). Se analizaron 83 medidas relacionadas con distintas funciones cognitivas. Tanto el nivel de estudios (grado escolar alcanzado), como el nivel educativo/cultural (puntuación total en Información del WAIS), mostraron un efecto significativo sobre el rendimiento en las funciones atencionales, las funciones ejecutivas, el procesamiento visoperceptivo, visoespacial y visoconstructivo, la memoria verbal y visual, y algunos aspectos del lenguaje como la denominación y la fluidez verbal. Sin embargo, el nivel cultural y el nivel de estudios no parecían tener un efecto significativo sobre la velocidad de procesamiento y el aprendizaje procedimental. Con respecto a la superioridad del uso de medidas de nivel cultural frente a las medidas convencionales de nivel educativo, señalar que el nivel de escolarización mostró un efecto significativo sobre 25 medidas (30%), mientras que el nivel cultural mostró diferencias significativas sobre 42 (50,6%), siendo estos

porcentajes diferentes significativamente. Además, en algunas de las medidas donde tanto el nivel de escolarización como el nivel cultural mostraban un efecto significativo, el nivel cultural parecía diferenciar mejor los distintos grupos de ejecución. Por ejemplo, en la medida de recuerdo inmediato total en la tarea de Textos, las diferencias eran significativas entre cada uno de los tres grupos de nivel cultural (alto, medio y bajo), mientras que para el nivel de estudios, solo se diferenciaba el grupo superior de los otros dos. En otros casos, mientras algunas medidas diferenciaban solamente entre los grupos extremos de nivel educativo, como por ejemplo, la ejecución en el JLOT, el nivel cultural diferenciaba al grupo de mejor ejecución de los otros dos. Por tanto, el nivel cultural se mostraba más sensible que el nivel de estudios a las diferencias en la ejecución en tareas cognitivas (Correia, 2010).

El **sexo** es otro factor que parece modular el rendimiento cognitivo. Aunque no abundan estudios específicos en *middle-age*, sí existe una literatura general bien documentada sobre el efecto del sexo sobre las funciones cognitivas. Los hombres por lo general rinden mejor que las mujeres en ciertas tareas espaciales, concretamente, en las tareas de rotación mental (Voyer et al., 1995), y en menor medida, en las tareas de percepción espacial (Linn and Petersen, 1985). También los hombres rinden mejor en razonamiento matemático, en navegación a lo largo de una ruta y en tareas de destrezas motoras dirigidas a una meta (por ejemplo guiar o interceptar proyectiles) (Weiss et al., 2003). En contraste, las mujeres suelen mostrar un mejor rendimiento en tareas lingüísticas (fluidez, articulación, flexibilidad, destrezas gramaticales, utilización de frases más complejas y largas), mayor velocidad perceptiva y mayor rapidez en ciertas tareas de precisión manual. La superioridad de las mujeres en tareas lingüísticas no se extiende, sin embargo, a aspectos como el vocabulario, razonamiento verbal o comprensión (Weiss et al., 2003). Algunos estudios han mostrado también cierta superioridad de las mujeres en tareas de memoria verbal, en concreto, memoria episódica. No obstante, merece la pena aclarar que a pesar de las diferencias obtenidas, el tamaño del efecto de dichas diferencias suele ser generalmente pequeño. Esto sugiere que, a pesar de existir diferencias reales y significativas, de alguna manera, el solapamiento del rendimiento entre hombres y mujeres es mucho mayor que la diferencia entre ambos. Los estudios con respecto al papel modulador del sexo sobre el rendimiento intelectual y cognitivo durante la adultez son escasos (Kaufman et al., 1991; Maitland et al., 2000). Maitland et al. (2000) estudiaron los cambios cognitivos

longitudinalmente durante 7 años en un rango de edad desde los 22 a los 87 años. Con respecto al grupo de *middle-age* (50-63 años), encontraron que los hombres mostraban un declive únicamente en velocidad perceptiva y en habilidades numéricas, permaneciendo estables en el resto de factores (razonamiento inductivo, orientación espacial, comprensión verbal y memoria verbal). Por el contrario, las mujeres mostraban un declive en todos los factores excepto en memoria verbal (razonamiento inductivo, orientación espacial, habilidad numérica y velocidad perceptiva). Además, las mujeres mostraban un aumento en el rendimiento de comprensión verbal. El grupo de adultos jóvenes incluía sujetos en un rango de edad que, sin embargo, en otros estudios han sido asignados al grupo de *middle-age*. Concretamente, este grupo estaba conformado por adultos entre 22 y 49 años, con una media de edad de 35,5 años. Los resultados de este grupo mostraban que los hombres mejoraban su rendimiento en orientación espacial y comprensión verbal, mientras que las mujeres mejoraban su rendimiento en razonamiento inductivo y comprensión verbal. En este grupo de edad no se obtuvo ningún declive significativo en ninguna de las medidas. En otro estudio, Cerhan et al. (1998) encontraron que el grupo de envejecimiento (65-69 años) mostraba un rendimiento inferior que el grupo de *middle-age* (45-49 años) en una tarea de memoria verbal demorada, en el *Digit Symbol* y en fluidez verbal, y además estas diferencias eran mayores en mujeres que en hombres. Con respecto a otras funciones, como por ejemplo la comprensión auditiva, autores como Obler et al. (1991) únicamente incluyeron mujeres en su estudio por razones pragmáticas, argumentando que no se han descrito diferencias entre mujeres y hombres en la comprensión en ningún grupo de edad. Por último, en un trabajo que estudiaba la relación entre sexo y nivel educativo, Ardila y Roselli (1989) obtuvieron una interacción significativa entre ambos factores en una muestra de adultos sanos. Las mujeres con nivel educativo bajo mostraron puntuaciones significativamente inferiores a la de hombres con un nivel educativo similar. Sin embargo, estas diferencias desaparecían cuando se comparaban mujeres y hombres de nivel educativo alto. Conviene por tanto tener en cuenta no sólo el factor modulador del sexo y el nivel educativo sobre los cambios asociados a la edad, sino también la asociación entre estos dos factores y su efecto sobre el rendimiento cognitivo.

Por tanto, el nivel cultural y el sexo, son dos factores que han mostrado tener una importante influencia sobre los efectos de la edad y el funcionamiento cognitivo en el desarrollo adulto y el envejecimiento. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora

no siempre controlan el efecto de estas variables, ni abordan estos aspectos de manera conjunta y en una misma muestra.

III. APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

El considerable aumento de la población mayor de 60 años durante las últimas décadas ha despertado un gran interés por el estudio del envejecimiento. En Europa, se ha tratado de responder a estos cambios sociodemográficos de manera innovadora y sostenible desde la Unión Europea a través de la *European Research Area* (ERA), financiando varias iniciativas y programas destinados a la coordinación de la investigación sobre envejecimiento en los distintos países. Una de las aportaciones más relevantes hasta la fecha ha sido la conseguida por el programa FUTURAGE, el cual establece las prioridades de la investigación futura en el campo del envejecimiento mediante la publicación de un *Road Map*. Este documento, además de establecer las directrices futuras, pretende impulsar la investigación sobre envejecimiento de cara al próximo periodo de financiación de la ERA, el FP8 (2014-2020), especialmente en colaboración con una de las principales opciones futuras de investigación sobre envejecimiento en Europa, la iniciativa “*More years, better lives: the potential and challenges of demographic change*”.

La investigación sobre envejecimiento realizada hasta ahora ha dado como resultado un extenso volumen de datos, de los cuales, una buena parte son discrepantes y están sujetos a debate. En un estudio realizado previamente en nuestro grupo de investigación constatamos que no parecen existir grandes cambios cognitivos entre los 65 y 75 años, especialmente, cuando se controla el efecto modulador de variables como el nivel cultural y el sexo (Correia, 2010). En concreto, tras realizar un análisis cuidadoso de los resultados, el perfil de afectación apresado por nuestro grupo de investigación se caracteriza por: “un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cognitivo, pérdida de destreza manipulativa, falta de control inhibitorio, pérdida de eficiencia en los procesos de adquisición y/o evocación de la información, y una afectación de la denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual, en gran medida, relacionada con la mayor complejidad visoperceptiva de los estímulos”. En el presente trabajo, nos propusimos estudiar si el declive en estas funciones podría empezar antes de los 65 años, y si funciones que permanecieron estables entre los 65 y

75 años, habían sufrido algún cambio en etapas previas. Para ello desarrollamos dos investigaciones.

En el Estudio I nos proponemos conocer qué cambios se producen a nivel cognitivo antes de los 65 años, comparando para ello un grupo de 65 ± 2 años, considerándolo el inicio de la etapa de envejecimiento, frente a un grupo de 50 ± 2 años, tomado como punto intermedio de la etapa de *middle-age*. Una vez definidos estos cambios entre *middle-age* y envejecimiento, en el Estudio II nos proponemos profundizar en el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo y estado neuroanatómico en la propia fase de *middle-age*. Tal como señalamos en la introducción al presente trabajo, no hay una propuesta consensuada sobre la división de la *middle-age*, por lo que hemos optado por diferenciar una primera sub-etapa, la *middle-age* temprana (*early-middle-age*), que incluiría a aquellos adultos entre 40 y 50 años, y una segunda etapa, que incluiría a los adultos entre 50 y 60 años. En el Estudio II, nos centraremos en la primera de ellas, es decir, en la temprana *middle-age*

Planteamos, por tanto, esta investigación con un enfoque orientado hacia todo el curso vital siguiendo las directrices de FUTURAGE, tratando de contribuir al estudio de una etapa, la de *middle-age*, que ha recibido considerablemente una menor atención en la literatura científica y de la cual existe aún un gran desconocimiento.

Una de las limitaciones que hemos encontrado en la literatura científica sobre funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal es que, inicialmente, se abordaba el estudio de las funciones cognitivas como sistemas globales, sin diferenciar sus distintos componentes (por ejemplo, componentes de adquisición, recuperación y consolidación de la memoria). Posteriormente, a medida que se ha ido asumiendo la complejidad de cada sistema, los autores han investigado y aportado datos sobre el funcionamiento de componentes o procesos específicos y por separado. Sin embargo, este tipo de acercamiento, lejos de contribuir a una mayor convergencia entre los resultados, por el momento, parece estar llevando a una situación en la que la mayoría de los trabajos estudian detalles cada vez más específicos y pocos abordan el funcionamiento cognitivo como un conjunto de funciones y procesos que interaccionan entre sí.

En este sentido, nosotros nos planteamos salvar este problema estudiando cada función cognitiva en profundidad y de manera específica, pero sin olvidar una visión integradora entre las distintas funciones, así como entre los componentes dentro de esas funciones. Para ello utilizaremos un protocolo de evaluación neuropsicológica comprehensivo que no sólo nos permitirá examinar un amplio conjunto de funciones cognitivas, sino que, además, facilitará el estudio en profundidad, detallado y comparado de los distintos componentes de estas funciones. Con respecto a los estudios citados en la literatura científica, nuestra propuesta no supone un mero aumento cuantitativo del número de medidas cognitivas, sino que se trata de una mejoría sustancial o cualitativa que nos permitirá estudiar la relación entre los componentes de las distintas funciones, definir el estado de los distintos dominios y ofrecer, así, una visión integradora del estado cognitivo en el envejecimiento normal.

A nivel neuroanatómico, datos disponibles a partir de estudios de amplio rango de edad parecen confluír en que existe un deterioro asociado a la edad, caracterizado por un declive gradual de la sustancia gris cerebral, un aumento paulatino del sistema ventricular, y un deterioro de la integridad de la sustancia blanca, aunque en cuanto al volumen de esta última no se observa un declive hasta la fase tardía de *middle-age* (a partir de los 55-60 años). Sin embargo, este deterioro no es homogéneo. En este sentido, la mayoría de los resultados recogidos en la bibliografía apuntan hacia un patrón de deterioro antero-posterior, siendo la corteza prefrontal y sus circuitos corticales y subcorticales los que mayor afectación experimentan con la edad. Se podría incluso incluir en este perfil al cerebelo y los tractos profundos de sustancia blanca que conectan esta estructura con la corteza prefrontal. Sin embargo, algunos estudios han demostrado también un deterioro asociado a la edad en regiones sensoriales posteriores. Asimismo, una vez revisada la literatura científica, hay que destacar que nos enfrentamos al problema de una considerable variabilidad en los marcadores, componentes y regiones estudiadas, así como en las técnicas de análisis aplicadas. Además, al igual que ocurre a nivel cognitivo, pocas investigaciones se han centrado específicamente en la etapa de *middle-age*.

En este sentido, nos proponemos profundizar en el análisis de los cambios neuroanatómicos en una muestra específica de *early-middle-age*. Al igual que en el caso del estudio cognitivo, pretendemos que realizar un abordaje amplio e integrador,

incluyendo medidas de distintos componentes (sustancia gris, sustancia blanca, sistema ventricular) y marcadores (volumen, grosor cortical, integridad de sustancia blanca). Utilizar medidas alternativas como el volumen y el grosor cortical nos permitirá establecer relaciones entre las mismas, así como disponer de datos adicionales para el estudio de la integridad cortical. Asimismo, trataremos de establecer también la relación entre los distintos componentes, esto es, sustancia gris, blanca y sistema ventricular, así como entre medidas globales y medidas regionales.

En cuanto a la relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad, en la actualidad, los datos disponibles son escasos y discrepantes y, en este caso, resulta difícil discernir un patrón. Aquí nos enfrentamos de nuevo ante una importante variabilidad en los índices, regiones y procesos cognitivos estudiados. En este sentido, una vez caracterizado el perfil de cambios cognitivos y neuroanatómicos, nos proponemos analizar cuidadosamente dicha relación cubriendo un amplio espectro de medidas cognitivas y neuroanatómicas.

Como hemos descrito anteriormente en el apartado de marco teórico, existen varios aspectos que conviene tener en cuenta por su contribución a la divergencia de resultados obtenidos por los distintos autores. Por un lado, existe una inevitable variabilidad a nivel individual en cuanto a la naturaleza y curso del proceso de envejecimiento. Otras variables se relacionan con aspectos metodológicos. En primer lugar, existe una enorme disparidad en cuanto a los rangos de edad a la hora de la selección de la muestra. En parte, esto se explica por la dificultad para definir los límites de edad de la etapa de *middle-age* o de la fase de vejez, aunque también ha estado determinado por el objetivo concreto de las investigaciones o cuestiones prácticas como la disponibilidad de la muestra. Otro aspecto metodológico importante es la consideración de normalidad y la consecuente aplicación de criterios de inclusión y exclusión. En este sentido, no todos los estudios tienen en cuenta aspectos que han mostrado tener un impacto sobre el funcionamiento cognitivo como los factores de riesgo vascular, distintas variables de salud general o las hiperintensidades en sustancia blanca en los estudios de neuroimagen. Por otro lado, también limita la extracción de resultados concluyentes la heterogeneidad en los protocolos de evaluación cognitiva. Por lo general, los trabajos evalúan un número restringido de funciones o bien realizan evaluaciones superficiales de un mayor número de funciones. Sin embargo, no se llevan

a cabo estudios comprensivos de un amplio espectro de funciones cognitivas, aspecto que sería recomendable. Asimismo, también determina los resultados obtenidos el concepto que se tenga sobre el funcionamiento cognitivo como dominios globales o conjunto de componentes. Finalmente, un último aspecto a señalar es el tipo de diseño de investigación empleado. Tradicionalmente se distingue entre diseños transversales y longitudinales. La utilización de un diseño u otro tiene sus ventajas e inconvenientes y, además, determina también los resultados obtenidos. En los últimos años se ha propuesto la alternativa de diseños transversales con un rango de edad estrecho (*narrow-age cohorts*). Este tipo de diseños trata de comparar grupos de edad que no distan demasiado entre sí. De esta manera, se intenta minimizar los efectos de cohorte, y con ello, una de las principales limitaciones de los estudios transversales. Sin embargo, el uso de diseños *narrow-age cohorts* no es aún tan frecuente, y menos en la investigación sobre *middle-age*.

Por tanto, con respecto a nuestro trabajo, pretendemos superar alguna de estas limitaciones. Con respecto a la variabilidad, dedicaremos un apartado a estudiar la variabilidad en las diferencias obtenidas intra-*middle-age* entre los grupos extremos (40 vs. 50 años), con la idea de aportar datos sobre este fenómeno a lo largo de un amplio rango de tareas cognitivas, funciones, y también entre los distintos sujetos. Siguiendo con los aspectos metodológicos, con respecto a la selección de la muestra, en la elección del grupo de *middle-age*, hemos seguido la propuesta que parece más aceptada en la actualidad, que es la que considera esta etapa como el periodo de 40 a 60 años. Como muestra característica de envejecimiento hemos incluido un grupo de 65 años, edad bien establecida en la bibliografía como inicio de la vejez. Se trata de dos muestras seleccionadas cuidadosamente, controlando aquellos factores que pudieran tener un impacto sobre el funcionamiento cognitivo, tales como distintas enfermedades del sistema nervioso, psiquiátricas o sistémicas, así como el abuso de alcohol u otras sustancias. Asimismo, todos los participantes mostraron normalidad en su rendimiento neuropsicológico, y cuando estaba disponible, también en el estudio de neuroimagen. Como hemos comentado más arriba, utilizaremos un protocolo de evaluación neuropsicológica comprensivo, que no sólo nos permitirá examinar un amplio conjunto de funciones cognitivas, sino que además, facilitará el estudio profundo, detallado y comparado de los distintos componentes de estas funciones. Por último, utilizaremos un diseño transversal de *narrow-age cohort* para evaluar las diferencias en

el rendimiento cognitivo de individuos en fase de *early-middle-age* clasificados en tres grupos de edad (40, 45 y 50 años). Este diseño nos permitirá, por tanto, eliminar gran parte del efecto de las diferencias generacionales entre los grupos y valorar de manera más clara los efectos de la edad sobre el rendimiento cognitivo. Asimismo, para la comparación de *middle-age* y vejez hemos seleccionado dos grupos de edad que distan 15 años entre sí con la idea de reducir al máximo los efectos de cohorte, pero al mismo tiempo poder representar lo que podría considerarse el punto intermedio del periodo de *middle-age* (50 años), frente al punto inicial de la vejez (65 años). Comentar además que los datos recogidos en este trabajo corresponden a la primera fase de lo que pretende ser un estudio longitudinal sobre envejecimiento cognitivo y neuroanatómico diseñado por el grupo de Neuropsicología de la Universidad de La Laguna.

Por último, existe otro conjunto de variables que también parecen estar relacionadas con la divergencia de resultados actual. Nos referimos a las variables nivel cultural y sexo, y su importante papel modulador sobre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no siempre controlan el efecto de estas variables, ni abordan estos aspectos de manera conjunta y en una misma muestra.

En este sentido, en nuestro trabajo pretendemos conocer tanto el efecto del nivel cultural como del sexo, así como contralar su influencia cuando sea necesario para tratar de aislar el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico. Con respecto al nivel cultural, creemos que tareas como el subtest de Información del WAIS (Weschler et al., 1997a), representan mejor los logros y/o aprovechamiento de las oportunidades educativas en comparación con las medidas que representan el número de años de estudio o el grado alcanzado. Además, trabajos previos realizados en nuestro propio grupo de investigación apoyan la utilización de esta medida frente a las medidas del nivel educativo (Correia, 2010).

Por tanto, el propósito general de este trabajo es abordar el estudio del envejecimiento normal desde un enfoque centrado en la *middle-age*, estudiando los posibles cambios cognitivos y neuroanatómicos anteriores a la fase de vejez, a través de una perspectiva eminentemente neuropsicológica, integradora, y un cuidadoso control metodológico. Para ello, en un primer estudio, se analizarán las diferencias en el

rendimiento cognitivo entre un grupo de *middle-age* (50 años) y un grupo de envejecimiento en fase de inicial (65 años), mediante la evaluación exhaustiva de un amplio espectro de funciones cognitivas y sus componentes, así como del estudio de las relaciones existentes entre éstas. En un segundo estudio, profundizaremos en el análisis de una muestra de *early-middle-age* (40-50 años). Además, se llevará a cabo un estudio detallado del sustrato neuroanatómico, incluyendo distintos componentes y marcadores y se analizará la relación entre los cambios cognitivos y los cambios neuroanatómicos. Para cada uno de los objetivos anteriores se estudiará la posible influencia del nivel cultural y del sexo sobre el rendimiento cognitivo y sobre sustrato neuroanatómico, y se tratará de controlar estadísticamente su efecto cuando sea necesario, permitiendo aislar así el efecto de la edad.

2. ESTUDIO I:

“CAMBIOS COGNITIVOS ENTRE LA *MIDDLE-AGE*
(50±2 AÑOS) Y LA FASE INICIAL DEL
ENVEJECIMIENTO (65±2 AÑOS)”

2.1. OBJETIVOS

A partir del estudio realizado previamente en nuestro grupo de investigación en el que constatamos que no parecen existir grandes cambios cognitivos entre los 65 y 75 años (Correia, 2010), nos proponemos estudiar si el declive de las funciones deterioradas podría empezar antes de los 65 años, y si las funciones que permanecieron estables entre los 65 y 75 años, sufren algún cambio en etapas previas. Para ello definimos los siguientes objetivos específicos del presente estudio:

1. Estudiar los cambios cognitivos que tienen lugar entre la etapa de *middle-age* y el inicio de la vejez, comparando un grupo de sujetos de 50 ± 2 años frente a un grupo de 65 ± 2 años, como representativos de estos momentos.
2. Conocer la influencia de las variables sexo y nivel cultural en la relación entre la edad y el funcionamiento cognitivo.

2.2. MÉTODO

2.2.1. SUJETOS

Para este estudio se utilizaron dos muestras diferentes. Con respecto al grupo de envejecimiento, se disponía de una muestra de sujetos entre 65 y 75 años utilizada en un trabajo previo en nuestro grupo de investigación (Correia, 2010). Para el presente estudio seleccionamos un total de 40 sujetos del grupo de 65 años (± 2). Con respecto al grupo de *middle-age*, inicialmente se accedió a un total de 42 sujetos de 50 años (± 2). El contacto con estos se estableció por diferentes vías: personas conocidas del personal investigador, familiares y conocidos del alumnado de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, accediendo a diferentes centros de educación primaria y secundaria de la isla, así como mediante otros medios de difusión del proyecto de investigación. En primer lugar, se realizó una entrevista telefónica semiestructurada de selección aplicando los siguientes criterios de inclusión: a) personas entre 48 y 52 años de edad y b) aparente normalidad cognitiva e independencia funcional. Con respecto a los criterios de exclusión, se descartaron para este estudio aquellas personas con: a) enfermedades del sistema nervioso con posibles implicaciones neuropsicológicas; b) enfermedades o trastornos psiquiátricos; c) enfermedades sistémicas que pudiera afectar a las funciones cognitivas; y d) abuso de alcohol u otras sustancias. En fases posteriores, se citó a los candidatos seleccionados y se realizó una entrevista en mayor profundidad, así como la evaluación neuropsicológica y el examen de neuroimagen. Con estos datos se llevó a cabo la selección definitiva, eliminándose aquellos voluntarios que no se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión. Por tanto, la muestra final de *middle-age* quedó conformada por 31 sujetos.

Los sujetos de ambos grupos participaban voluntariamente y procedían de distintos municipios de las Islas Canarias, en su mayoría, de Tenerife. Todos eran sujetos neurológicamente sanos, no presentaban antecedentes personales de ACVs o TCEs, abuso de alcohol u otras sustancias, ni diagnóstico de trastornos psiquiátricos o enfermedades sistémicas que conlleven afectación del funcionamiento cognitivo.

Una vez conformados los grupos de envejecimiento y *middle-age* resultó que no eran comparables en cuanto al nivel cultural (puntuación total en Información del WAIS: $F_{(1,68)}=13,055$; $p=0,001$). Por tanto, se decidió incluir únicamente a aquellos sujetos con nivel educativo primario y secundario. De este modo, se excluyeron 10 sujetos con nivel educativo elemental del grupo de 65 ± 2 años (lecto-escritura, sin completar nivel educativo primario), y 5 sujetos con nivel educativo universitario del grupo de 50 ± 2 años. Por tanto, la muestra definitiva de este estudio quedó conformada por 30 sujetos de 65 ± 2 años, y 26 sujetos de 50 ± 2 años. En la tabla 8 pueden consultarse las características demográficas de ambos grupos.

Se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la edad, tal y como era de esperar. Por otro lado, los grupos no se diferenciaban en la distribución del sexo ni en la puntuación obtenida en el subtest de Información (WAIS-III). En este sentido, no parecen existir diferencias en cuanto al nivel de habilidad y/o de conocimientos generales entre los grupos.

Se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de edad en la puntuación total del Mini-Mental State Examination (MMSE). El grupo de 65 ± 2 años mostró un rendimiento inferior que el del grupo de 50 ± 2 años. No obstante, todas las puntuaciones se encontraban dentro de los parámetros de normalidad, sin presentar en ningún caso indicios de demencia.

Además, no se encontraron diferencias en la puntuación total de la escala de demencia de Blessed (BDRS, Blessed, 1975), ni en la puntuación total del cuestionario de actividad funcional (FAQ, Pfeffer, 1982). Por tanto, no se encuentran diferencias en el nivel de desempeño cognitivo, conductual y funcional, informado por los participantes.

Por último, tampoco se hallaron diferencias entre los grupos en la puntuación total de la escala de depresión geriátrica (GDS-Yessavage).

Tabla 8. Estado cognitivo general, independencia funcional y estado de ánimo. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F/ χ^2	P
Edad	49,85 (1,26)	65,70 (0,99)	2793,056	0,000
Sexo (M/H)	17/9	18/12	0,172	NS
Información* ¹	14,77 (5,07)	12,14 (5,22)	3,583	NS
MMSE* ¹	28,84 (1,04)	28,01 (1,60)	5,165	0,027
BDRS* ²	0,52 (0,92)	0,78 (0,93)	1,112	NS
FAQ	0,65 (0,89)	0,33 (0,84)	1,905	NS
GDS* ³	2,18 (1,33)	2,03 (2,24)	0,043	NS

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=29); *²50±2 (n=25), 65±2 (n=30); *³ 50±2 (n=11), 65±2 (n=30).

2.2.2. MATERIAL

A continuación, se describen las pruebas cognitivas incluidas en el protocolo de investigación. Se presentan clasificadas por funciones según el objetivo principal por el cuál fue escogido cada instrumento. No obstante, la mayoría de las pruebas valoran distintas funciones cognitivas a la vez, por lo que podrían incluirse en más de un apartado (tabla 9). Se diseñó un protocolo de evaluación amplio con el fin de valorar distintas funciones y componentes cognitivos en profundidad. Además, esta selección de pruebas permite comparar y estudiar la relación existente entre las distintas funciones.

Tabla 9. Listado de pruebas neuropsicológicas 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>
<i>Subtest de Información (WAIS-III)</i>
Velocidad de procesamiento y atención
<i>Tarea de Tiempos de reacción (PC-Vienna System)</i>
<i>Paced Auditory Serial Addition Test- PASAT</i>
<i>Trail Making Test-A- TMT-A</i>
Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas
<i>Test del Juicio de Orientación de Líneas- JLOT</i>
<i>Test de Reconocimiento de Caras- FRT</i>
<i>Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)</i>
<i>Tarea de Copia. Dibujos II (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>

ESTADO COGNITIVO GENERAL, ACTIVIDAD FUNCIONAL Y ESTADO DE ÁNIMO

Las siguientes pruebas se emplearon para la selección de los participantes. En este sentido, no se incluyeron para estudiar los cambios cognitivos entre *middle-age* y vejez.

Mini-Mental State Examination - MMSE

El MMSE es una prueba de aplicación rápida, tipo screening, utilizada para valorar el estado cognitivo general. Mide cinco dominios cognitivos: orientación témporo-espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas. Hemos utilizado una traducción al castellano de la versión original de Folstein et al. (1975), cuyo rango de puntuación va de 0 a 30, siendo una puntuación inferior a 24 sugestiva de deterioro cognitivo. Se siguió el procedimiento de administración y puntuación originales.

Blessed Dementia Scale - BDS

Se trata de una escala publicada por Blessed et al. (1968), que permite explorar los cambios experimentados por los sujetos en tres áreas: a) ejecución de actividades de

la vida diaria; b) hábitos de autocuidado y autorregulación; y c) personalidad y conducta. Se puntúa entre 0 y 28 y se establecen tres tramos en el estado de deterioro: una puntuación de 0 a 4 sugiere normalidad; una puntuación entre 4 y 9 es sugestiva de ligero deterioro; y una puntuación por encima de 9 sugiere una alteración de moderada a severa. Utilizamos 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

La versión original de esta escala fue publicada por Pfeiffer et al. (1982). Esta escala permite valorar la independencia funcional del individuo atendiendo a una serie de actividades instrumentales de la vida diaria. Además, una de las ventajas es que estas actividades no están excesivamente sesgadas hacia uno u otro sexo. Consta de 11 ítems puntuables de 0 a 3 en función del grado de dependencia para realizar la tarea. Se considera dependencia funcional una puntuación igual o superior a 6.

Versión española de la Geriatric Depression Scale - GDS-VE

La GDS-VE (Martínez de la Iglesia et al., 2002) es una adaptación y validación para población española de la versión abreviada de la *Geriatric Depression Scale* (Sheikh y Yessavage, 1986). Es una de las escalas más utilizadas para la valoración de la depresión en población geriátrica. Incluye 15 preguntas dicotómicas de rápida administración (entre 5 y 7 minutos). 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 estudio la escala fue cumplimentada por el evaluador.

Subtest Información (WAIS-III)

Esta tarea se encuentra incluida en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a), dentro de las pruebas verbales. Consta de 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). Cada pregunta se puntúa con 0 o 1, y la puntuación total es el número de preguntas respondidas correctamente (rango de 0 a 28). Muestra una alta correlación con el factor “G” y con medidas de inteligencia cristalizada. Presenta además una correlación de 0,78 con el C.I. total de la escala WAIS. Autores como Lezak et al. (2004) señalan que el subtest de Información no solo refleja el nivel de educación formal sino también la motivación por los logros académicos e interés por aprender. En este sentido, nosotros lo hemos incluido en el protocolo para estimar el nivel cultural, esto es, 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. Además, es un instrumento cuyo rendimiento se ve poco afectado en pacientes que han sufrido daño cerebral.

VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN

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

Con el objetivo de medir la velocidad de procesamiento, hemos seleccionado la 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. El dispositivo, además, permite separar el tiempo de reacción total en dos componentes. Por un lado se mide el tiempo de decisión, una medida de velocidad de procesamiento cognitivo que apresa 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 la culmina. Todos los tiempos son registrados automáticamente con una precisión de milisegundos.

En cuanto a su administración, se posiciona al sujeto enfrente de la pantalla del ordenador y del panel de registro. Una vez en esa posición, debe mantener apoyado el 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, siempre que vea un círculo amarillo y un círculo rojo

presentados simultáneamente en la pantalla. El proceso termina devolviendo el dedo a la posición inicial de reposo. 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 van presentando 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. Se tomó como medidas el tiempo de decisión (TD), el tiempo motor (TM), el tiempo de reacción total (TRT), y el número de aciertos.

Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT

Esta prueba consiste en la presentación verbal de 60 dígitos del uno al nueve, con una administración temporal constante de tres segundos entre estímulos. En la versión original de Gronwall (1977), el sujeto debe ir sumando a cada número el número inmediatamente anterior, formando de esta manera 60 parejas. Investigaciones anteriores demuestran que el rendimiento en esta tarea depende de la velocidad de respuesta, influyendo directamente la edad del sujeto (especialmente a partir de los 50 años), y el nivel educativo (Lezak et al., 2004). En nuestra versión, se suprimió el componente del cálculo, optando por una alternativa donde el sujeto debe simplemente comparar los números presentados, decidiendo si el último número presentado es mayor o menor que el inmediatamente anterior. Se toma como puntuación el número total de aciertos. Con estas modificaciones, pretendemos obtener una medida de memoria de trabajo y mantenimiento atencional (Lezak et al., 2004).

Trail Making Test – TMT

Se trata de una prueba originaria de la *Army Individual Test Battery* (1944). Es un test de administración sencilla que valora el rastreo visual, la coordinación visomotora, la atención dividida y la flexibilidad cognitiva (Lezak et al., 2004). Consta de dos partes, A y B. La lámina A contiene 25 números representados dentro de unos círculos y distribuidos por todo el papel. El sujeto tiene que unirlos con líneas desde el 1 al 25 de manera consecutiva. En la lámina B se presentan números y letras. El sujeto tiene que unir los ítems alternando ambas secuencias y de manera consecutiva (1A, 2B,

3C...). Además, se da la instrucción al sujeto de que realice la tarea lo más rápido posible y sin levantar el lápiz del papel. Aunque en un primer momento introdujimos ambas medidas, se observó una importante falta de automatización del abecedario incluso en sujetos con un nivel educativo alto en la muestra de envejecimiento. Por tanto, la parte B fue eliminada tras las primeras evaluaciones y 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., 2004). Se siguieron las instrucciones de Reitan (1958) para su administración, de manera que los errores son señalados cuando tienen lugar. Como medida del rendimiento se tomó el tiempo de ejecución de los sujetos (segundos).

FUNCIONES VISOESPACIALES, VISOPERCEPTIVAS Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test del Juicio de Orientación de Líneas – JLOT

Esta prueba examina la habilidad para estimar relaciones angulares entre líneas. Para ello el sujeto debe comparar una pareja de estímulos con un abanico de 11 líneas dispuestas en semicírculo e indicar aquellas que se encuentran en la misma orientación. Se utilizó la forma H del JLOT de Benton et al (1983). Consta de 30 ítems, cada uno de los cuales muestra una pareja diferente de líneas. Asimismo, se administran 5 ensayos de práctica antes de comenzar el test. La puntuación total obtenida es el número de ítems en los que el sujeto discrimina correctamente ambos elementos de la pareja (máximo de 30). También contabilizamos el rendimiento en la primera y segunda mitad del test por separado, dado el orden de dificultad creciente de los ítems. Una ejecución deficitaria en esta prueba indica deterioro del procesamiento visoespacial y ha sido asociada a una afectación parietal derecha (Strauss et al., 2006).

Test de Reconocimiento de Caras – FRT

Se trata de una tarea que evalúa la habilidad de reconocer caras no familiares. Publicada por Benton et al. (1983), consta de 22 láminas y 54 respuestas. La tarea está diseñada en orden de dificultad creciente. En los primeros 6 ítems del test, el sujeto tiene que buscar de entre 6 posibilidades, la cara igual que la del estímulo de referencia.

En los restantes 16 ítems, el sujeto tiene que buscar, de entre las 6 posibilidades, 3 caras que pertenecen a la del estímulo de referencia. En esta segunda parte, las caras se presentan en fotos tomadas desde distintos ángulos o con una iluminación diferente. Nosotros hemos utilizada la versión reducida propuesta por los mismos autores. Esta versión consta de las primeras 13 láminas y 27 respuestas. De esta forma, recogemos el total de aciertos (rango de 0 a 27). El FRT permite obtener una medida de procesamiento visoperceptivo, y se considera sensible al daño cerebral en regiones posteriores derechas (Lezak et al., 2004).

Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)

Esta prueba está incluida en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a), formando parte de las tareas manipulativas. Consiste en la construcción de 14 diseños presentados en orden de dificultad creciente. Los diseños se presentan en láminas de una en una, y se construyen utilizando cubos del mismo tamaño, con dos caras rojas, dos blancas y dos caras combinadas diagonalmente con los colores rojo y blanco. 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.

Hemos puntuado la ejecución mediante dos procedimientos diferentes. 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. De esta manera, valoramos la ejecución de los individuos prolongando el tiempo inicial hasta 120 segundos extras. 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. Se obtuvieron tres medidas. El número de cubos colocados correctamente en los primeros nueve ítems (diseños sencillos formados por dos y cuatro cubos), el número de cubos colocados correctamente en los siguientes cinco ítems (diseños complejos formados por nueve cubos) y, por último, una medida total sumando las dos medidas anteriores. A pesar de

esta modificación, se decidió atender a las instrucciones originales para la finalización de la tarea. En este sentido, la administración de la prueba era suspendida al cometer 3 errores consecutivos en el tiempo original de cada ítem. 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. De esta manera, se pretendía tener una medida de control de la destreza manipulativa en esta tarea.

La prueba de Cubos contiene un componente visoespacial y visoconstructivo. Un rendimiento deficitario se ha asociado con lesiones en las áreas posteriores del hemisferio derecho, particularmente con la región parietal (Warrington et al., 1986).

MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS

Test de Dígitos (WMS-III)

Esta prueba forma parte de la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III, Wechsler, 1997b). Consta de dos modalidades: Dígitos Directo y Dígitos Inverso. La tarea consiste en la presentación oral de secuencias numéricas aleatorias de longitud creciente que el sujeto ha de repetir en el mismo orden (Dígitos Directo) o en orden inverso (Dígitos Inverso). Las secuencias en orden directo permiten obtener una medida de la amplitud de la memoria de trabajo, mientras que las series en orden inverso apresan un componente de uso o manipulación de la información. Cada secuencia repetida correctamente se puntúa con un punto, y se obtiene una puntuación total para cada modalidad. Nosotros además hemos calculado el span, esto es, la secuencia de mayor amplitud que el sujeto es capaz de repetir, obteniendo un span para cada modalidad.

Test de Localización Espacial (WMS-III)

Esta prueba también forma parte de 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 análoga del Test

de Dígitos en la modalidad visoespacial. Consta de dos partes: orden directo y orden inverso. El examinador realiza secuencias aleatorias de longitud creciente tocando unos cubos distribuidos sobre un tablero. Posteriormente, se pide al sujeto que repita la secuencia en el mismo orden de presentación (Localización Espacial Directo) o en orden inverso (Localización Espacial Inverso). Al igual que ocurre con la versión verbal, las secuencias en orden directo e inverso permiten medir la amplitud y la memoria de trabajo visoespacial respectivamente. Cada secuencia repetida correctamente se puntúa con un punto, y se obtiene una puntuación total para cada modalidad. Además, hemos calculado el span directo e inverso al igual que en el Test de Dígitos.

Test de Stroop

Este test ha sido utilizado tradicionalmente como medida de la inhibición ante una interferencia (Talland, 1965). Sin embargo, otros autores han propuesto su utilidad para evaluar la capacidad de concentración (Dodrill, 1978). En nuestro estudio utilizamos 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 y repetidos aleatoriamente. La segunda lámina es exactamente igual que la primera, pero en lugar de contener los colores escritos se presentan grupos de cuatro “equis” (XXXX) en tinta del color correspondiente. En este caso, el sujeto tiene que nombrar el color de la tinta lo más rápido posible. La tercera lámina es la de interferencia. En ella vuelven a aparecer escritos los mismos colores de la primera lámina, pero esta vez están impresos en tinta de color rojo, verde o azul, de manera que nunca coincide con el color escrito. El sujeto debe inhibir la lectura y nombrar el color de la tinta lo más rápido que pueda. Por tanto, 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., 2004).

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. Hemos calculado también 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. Se obtiene 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 clara y no goza de 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.

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Se trata de una tarea de producción oral de palabras ante diferentes consignas. Incluimos en nuestra investigación tres modalidades distintas (fonética, semántica y de acciones). Como prueba de fluidez fonética se administró el *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT; Benton y Hamsher, 1989). En esta tarea, el participante tiene que evocar en un minuto todas las palabras que conozca que comiencen por una letra determinada (F, A y S). No obstante, se introducen varias restricciones: se excluyen los nombres propios, los números y las palabras derivadas. En la tarea de fluidez semántica, el sujeto debe decir todos los animales que conozca también en un minuto. Por último, en la prueba de fluidez de acciones, se recurrió a la propuesta de Piatt et al. (1999a). En este caso, el sujeto debe evocar el mayor número de palabras que indiquen cosas que la gente hace (verbos), nuevamente, durante un minuto de tiempo. 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). En las pruebas de fluidez fonética y semántica se analizaron además las estrategias de producción realizadas por los sujetos. En este sentido, se calculó el tamaño medio de las agrupaciones y el número de cambios realizados siguiendo la propuesta del grupo de Troyer (1997, 2000), tanto para la fluidez fonética como para semántica, aunque con la adaptación de Villodre et al. (2006) al castellano para las agrupaciones semánticas. Se considera una agrupación la generación sucesiva de al menos dos palabras dentro de una misma subcategoría fonológica o semántica. El tamaño de éstas se calcula contabilizando el número de elementos a partir de la segunda palabra de la agrupación. Por otro lado, los cambios son las transiciones entre agrupaciones y/o palabras aisladas.

La fluidez verbal ante consignas, además de considerarse una medida de producción de lenguaje, también se presenta como una medida de flexibilidad cognitiva y de la capacidad para acceder a la información almacenada (Stuss et al., 1998; Lezak et al., 2004). En lo que respecta a las estrategias de producción, se ha sugerido que el agrupamiento depende del estado de la memoria semántica, mientras que el cambio se relacionaría con las estrategias de búsqueda eficaz y la capacidad para modificar la repuesta en curso (Troyer et al., 1997; 2000).

Tareas premotoras

Las siguientes pruebas fueron tradicionalmente utilizadas en el diagnóstico neuropsicológico de Alexander R. Luria y sistematizadas por A.L. Christensen (A.L. Christensen, 1979). Para nuestro trabajo hemos seleccionado tres de ellas:

Coordinación recíproca: Se trata de la realización coordinada de movimientos sencillos. El sujeto coloca ambas manos sobre la mesa, iniciando la secuencia con una mano abierta (palma sobre la mesa) y la otra cerrada (puño sobre la mesa). Una vez en esta posición, el sujeto debe realizar dos pasos: 1) cerrar la

mano que inicialmente está abierta y abrir la que se encuentra cerrada, realizando ambos movimientos a la vez, de manera coordinada; y 2) volver a la posición inicial de las manos, igualmente, de manera coordinada. Estos dos pasos se repiten de manera continuada durante 30 segundos y ante la orden de realizarlos con la mayor rapidez posible. Se contabiliza el total de pasos realizados correctamente.

Secuencias alternantes: El sujeto debe realizar una secuencia formada por tres movimientos. Empezando por la mano dominante, se coloca cerrada sobre la mesa (puño). Posteriormente se cambia la posición de la mano abriendo la palma y reposándola sobre su lateral (canto). Por último, el sujeto tiene que colocar la palma de la mano sobre la mesa (palma). De esta forma, se crea un bucle de tres movimientos constantes que sigue la siguiente secuencia (puño-canto-palma). Tras unos ensayos de práctica se ordena al sujeto que realice la secuencia con la mayor rapidez posible durante 30 segundos. Una vez hecho esto, se repite la misma tarea con la mano no dominante. Las medidas tomadas son el número de secuencias correctas realizadas con la mano dominante, con la mano no dominante, y la suma de ambas.

Inhibición motora: Se trata de una tarea sencilla de inhibición de movimientos. El examinador golpea la mesa utilizando un bolígrafo durante 20 ítems, en unas ocasiones dando un solo golpe, y en otras dando dos. El sujeto debe dar un golpe cuando el examinador de dos, y viceversa, dos golpes cuando el examinador de uno. Se contabiliza el total de aciertos.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Subtest de Textos I y II (WMS-III)

Se trata de una tarea de memoria contextualizada que forma parte de la *Wechsler Memory Scale* (WMS-III, Wechsler, 1997b). Evalúa el aprendizaje de dos historias cortas, así como la retención y evocación espontánea o por reconocimiento tras demora. Se presenta primero la historia A mediante su lectura e, inmediatamente después, se

pide su evocación de manera espontánea. Posteriormente, 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 et al, 1987), realizada por Benedet y Alexandre (1998). Se trata de una prueba de memoria que mide diferentes aspectos: la adquisición de una lista de palabras, la curva de aprendizaje, la retención de la información y la evocación espontánea y mediante ayudas a corto y largo plazo. Consta de tres listas de palabras que representan “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 nuevamente 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).

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

Esta tarea se diseñó partiendo del *7/24 Spatial Recall Test* (Barbizet y Cany, 1968, modificación de Rao et al., 1984). El 7/24 SRT consta de dos láminas (lámina A y B) con una matriz de cuadrículas rectangulares de 6x4 casillas y siete círculos negros distribuidos por dicha matriz. El sujeto debe reproducir 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 datos obtenidos en trabajos previos, 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 la lámina A durante cinco ensayos consecutivos (curva de aprendizaje). Se presenta dicha lámina durante diez segundos, el sujeto debe retenerla y luego reproducirla de memoria. Posteriormente se aplica un ensayo de interferencia (lámina B) y luego se vuelve a solicitar la reproducción de la lámina A de manera espontánea (Rdo. CP). Transcurridos 30 minutos se pide nuevamente la reproducción de la lámina A (Rdo. LP) y posteriormente su reconocimiento (Reconocimiento).

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

Subtest de Dibujos I y II (WMS-III)

Esta prueba se incluye en la *Wechsler Memory Scale (WMS-III)*, Wechsler, 1997b). Se trata de una tarea de memoria visual y se divide en dos partes: Dibujos I (recuerdo inmediato) y Dibujos II (diversos aspectos relacionados con el recuerdo a largo plazo). El material está formado por 5 diseños de complejidad creciente, que consisten en dibujos geométricos carentes de significado. Los 3 primeros diseños están formados por un sólo dibujo, mientras que los diseños 4 y 5 incluyen dos dibujos cada uno. El procedimiento de administración es el siguiente. Se presenta al sujeto el primer diseño durante 10 segundos. Transcurrido este tiempo se retira el modelo y se pide que

lo dibuje con la mayor fidelidad posible. Este procedimiento se repite con el resto de diseños. A los 30 minutos, se realiza el ensayo de recuerdo libre a largo plazo, sin ayudas, y posteriormente, 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. Se pide al sujeto, simplemente, que realice de nuevo los mismos diseños que en el recuerdo inmediato, pero esta vez se mantiene el modelo disponible durante su copia. Por último, se administra un ensayo de discriminación visoperceptiva. Esta tarea consta de 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) es una tarea de aprendizaje procedimental. Incluye 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. Asimismo, durante la ejecución de la tarea, el sujeto debe

respetar dos reglas: 1) Las fichas deben moverse de una en una. Una vez que haya cogido una, debe colocarla en alguna de las clavijas antes de coger la siguiente. El incumplimiento de esta regla se puntúa como error tipo 1; y 2) Nunca se puede colocar una ficha encima de otra de menor tamaño. Su incumplimiento se puntúa como un error de tipo 2.

Atendiendo a la forma de administración, hemos incluido una tarea de práctica de 3 ensayos con 3 fichas. Una vez superada la fase de entrenamiento se continúa con la fase de evaluación. En esta nueva fase se incluyen las 4 fichas. Consta de 5 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 et al., 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 de la curva de aprendizaje, así como para el ensayo de recuerdo a largo plazo, se puntúa el número de movimientos, el tiempo invertido y el número de errores cometidos de tipo 1 y de tipo 2. Además, se puntúa si cada ensayo ha finalizado con éxito (ensayo resuelto sin llegar al límite de movimientos). Con respecto a la curva de aprendizaje, además de las puntuaciones específicas de cada ensayo, se obtienen medidas totales sumando los 5 ensayos. Por último, con el objetivo de valorar la magnitud del aprendizaje en la curva, se calcula un índice de ganancia para los movimientos, tiempo y errores. La fórmula en este caso es:

$$\text{Índice de Ganancia} = [(\text{Ensayo 1} + \text{Ensayo 2})/2] - [(\text{Ensayo 4} + \text{Ensayo 5})/2]$$

La torre de Hanoi requiere la generación de estrategias para su resolución, siendo necesario generar subobjetivos y realizar movimientos contra-intuitivos. Por ello, además de la capacidad de planificación, evalúa la inhibición de la respuesta predominante (conflicto objetivo vs. subobjetivos) (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., 2004).

FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Test de Denominación Acciones y Sustantivos (TDAS)

Esta tarea de denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual fue diseñada en nuestro grupo de investigación 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 por el hombre 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 et al. (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, Inc, 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 sustantivo correspondiente al dibujo mostrado. 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 (ej: oso por foca), perceptivos (ej: flecha por pincel), mixtos, que comparten las características de un error perceptivo y semántico (ej: 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 (ej: llanta por trompeta).

En cuanto a la tarea de denominación de verbos, se presentan 20 estímulos pictóricos que representan acciones. Cada ítem 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 manipulables 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 computo de respuestas es igual al descrito para la tarea de denominación de sustantivos. 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 (ej: comer o comiendo). En el análisis de las respuestas incorrectas, se añadieron dos categorías nuevas a la clasificación. Por tanto, además de las cuatro categorías expuestas anteriormente, los errores también podían ser clasificados como errores de oración (ej: revolviendo el potaje por cocinar) o errores de sustantivación (ej: cocinero por cocinar).

2.2.3. PROCEDIMIENTO

La mayoría de los participantes fueron evaluados en las dependencias de la Unidad de Neuropsicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. No obstante, se recogieron datos en otras zonas. Con respecto a los participantes pertenecientes al grupo de *middle-age*, algunos sujetos fueron evaluados en varias salas, previamente habilitadas, del IES Agustín de Betancourt del Puerto de la Cruz y el CEO Príncipe Felipe de la Victoria de Acentejo. Con respecto al grupo de envejecimiento, aquellos sujetos pertenecientes a la zona de Punta de Hidalgo fueron evaluados en las dependencias del centro cívico y cultural de dicho barrio. La recogida de datos del grupo de *middle-age* tuvo lugar entre febrero de 2010 y julio de 2011. Los datos del grupo de envejecimiento fueron tomados entre marzo de 2005 y diciembre de 2008.

El protocolo de evaluación se administró siguiendo dos órdenes alternativos (forma A y B), con el objetivo de contrabalancear la administración de las tareas. En todos los casos, la evaluación se llevó a cabo en dos sesiones efectuadas en distintos días. La duración de cada sesión fue de tres horas, aproximadamente, realizándose una pausa de 30 minutos transcurrida la primera hora y media de evaluación. En la tabla 10 se presentan las dos formas de administración.

Tabla 10. 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 ^{*1} MMSE (LP) 8/30 SRT Dígitos PASAT COWAT 8/30 SRT (LP) Funciones premotoras FRT BDS FAQ GDS-VE / BDI ^{*1}	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 GDS-VE / BDI ^{*1}	MMSE EHI ^{*1} 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)	Dibujos I Subtest de Cubos Torre de Hanoi (LP)	Dibujos I Subtest de Cubos Torre de Hanoi (LP)	Textos I Fluidez de verbos TDAS (sustantivos)

TDAS (acciones) TMT-Color ^{*1} Textos II (LP)	TGAAS ^{*1} Tiempos de reacción TMT-A Dibujos II (LP)	TGAAS ^{*1} Tiempos de reacción TMT-A Dibujos II (LP)	TDAS (acciones) TMT-Color ^{*1} Textos II (LP)
--	--	--	--

^{*1} Tarea administrada únicamente al grupo de *middle-age*.

2.3. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos. A través de las distintas funciones cognitivas se compararon las puntuaciones del grupo de 50 ± 2 años, tomado como punto intermedio del periodo de *middle-age*, frente al grupo de 65 ± 2 años, tomado como inicio de la vejez.

Se realizaron análisis de varianza (univariados y multivariados) para comparar los distintos grupos en las variables cognitivas detalladas en el apartado de Método. Cuando la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene resulta significativa se recurre a la prueba robusta de igualdad de medias de Welch para comprobar si existen diferencias significativas entre las medias (Camacho-Rosales, 2002). En las tablas se presentan las medias y desviaciones estándar, la F y la probabilidad de error o nivel de significación del análisis. Cuando el análisis no resulta significativo, se sustituye la probabilidad de error específica por las siglas NS (no significativo). Para el análisis *post hoc* de comparaciones múltiples se eligió el índice de Bonferroni. Por distintos motivos, se carece de datos de algunos de los sujetos en determinadas pruebas. En las tablas correspondientes se refleja el número de sujetos 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 fin de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las diferentes variables.

Todos los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS, S.L.) utilizando $p < 0,05$ como nivel de significación. Para la valoración de los tamaños de efecto de los ANOVA y ANCOVA se utilizó el índice eta cuadrado parcial (η^2 par), siguiendo la convención establecida por Becker et al. (1993) y Coe (2002) para su interpretación (0,1 pequeño; 0,25 mediano; 0,40 grande).

VELOCIDAD DE PROCESAMTO Y ATENCIÓN

Tiempos de Reacción (*Pc-Vienna System*)

Los dos grupos de edad se diferenciaron significativamente en el Tiempo de Decisión, Tiempo Motor y Tiempo de Reacción Total. El grupo de 65±2 años presentó un mayor tiempo de reacción en las tres medidas en comparación con el grupo de 50±2 años. Además, no se pudieron realizar las pruebas robustas de la igualdad de medias para el número de aciertos porque al menos un grupo tenía varianza igual a cero (tabla 11).

Tabla 11. Tiempos de Reacción (mseg). *Pc-Vienna System*. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Tiempo Decisión	453,31 (53,25)	548,41 (82,82)	24,994	0,000
Tiempo Motor	197,62 (47,68)	271,79 (90,44)	14,893	0,000
Tiempo Reacción Total	650,92 (93,65)	820,21 (131,03)	29,744	0,000
Aciertos	16,00 (0,00)	15,90 (0,31)	.	¥

¥ No se pueden realizar las pruebas robustas de la igualdad de medias para Aciertos porque al menos un grupo tiene varianza cero.

Se observó una relación significativa entre las variables sexo y nivel cultural con las medidas de Tiempo de Decisión (sexo: $r=-0,159$, $p=0,246$; nivel cultural: $r=-0,352$, $p=0,009$), Tiempo Motor (sexo: $r=-0,364$, $p=0,006$; nivel cultural: $r=-0,288$, $p=0,035$) y Tiempo de Reacción Total (sexo: $r=-0,304$, $p=0,024$; nivel cultural: $r=-0,376$, $p=0,005$). Dado estos resultados se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar sus efectos.

La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre el Tiempo Motor ($F_{(1,55)}= 11,641$; $p=0,001$) y Tiempo de Reacción Total ($F_{(1,55)}= 10,272$; $p=0,002$). Sin embargo, la covariable nivel cultural no resultó significativa sobre ninguna de las medidas (Tiempo de Decisión: $F_{(1,54)}= 3,256$; $p=0,077$; Tiempo Motor: $F_{(1,54)}= 1,013$; $p=0,173$; Tiempo de Reacción Total: $F_{(1,54)}= 1,873$; $p=0,177$). Una vez controlado el efecto del sexo, se mantienen las diferencias iniciales (tabla 12, figura 4).

Tabla 12. Medias de la ejecución en Tiempos de Reacción (mseg) para los grupos de edad ajustadas por sexo. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Tiempo Motor	196,49 (13,15)	272,80 (12,45)	17,751	0,000
Tiempo Reacción Total	649,26 (20,80)	821,70 (19,69)	36,222	0,000

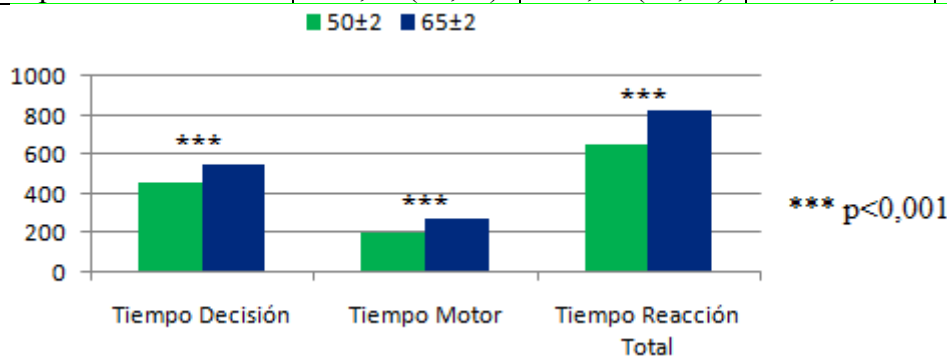


Figura 4. Tiempos de Reacción (mseg). Grupos de edad (TM y TRT ajustados por sexo).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación obtenida en el PASAT (tabla 13).

Tabla 13. Paced Auditory Serial Addition Test. Edad.

	50±2 (n=24)	65±2 (n=30)	F	P
PASAT aciertos	59,25 (0,99)	58,83 (1,60)	1,245	NS

Dada la ausencia de relación significativa entre esta tarea y las variables sexo ($r=0,216$; $p=0,117$) y nivel cultural ($r=0,059$; $p=0,674$), se descartó realizar un análisis de covarianza para controlar su efecto.

Trail Making Test – Parte A (TMT-A)

Ambos grupos se diferenciaron en la lámina A del TMT, necesitando el grupo de 65±2 años un mayor tiempo para su ejecución (tabla 14).

Tabla 14. Trail Making Test. Parte A. Edad.

	50±2 (n=15)	65±2 (n=30)	F	P
TMT-A (seg.)	35,33 (11,90)	60,47 (16,01)	28,857	0,000

El rendimiento en TMT-A correlacionó con la variable nivel cultural ($r=-0,484$, $p=0,001$), pero no con la variable sexo ($r=-0,192$, $p=0,207$). Por ello se realizó un análisis de covarianza para controlar su efecto. La covariable nivel cultural resultó significativa ($F_{(1,41)}= 7,217$; $p=0,010$). Una vez controlado su efecto se mantuvo la significación anterior (tabla 15, figura 5).

Tabla 15. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- A (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=15)	65±2 (n=30)	F	P
TMT-A (seg.)	37,95 (3,74)	59,06 (2,64)	20,342	0,000

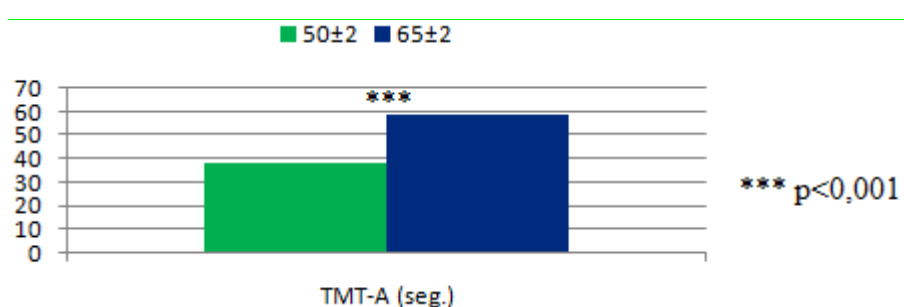


Figura 5. TMT Lámina A, Tiempo (seg). Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en el Test de Reconocimiento de Caras (tabla 16).

Tabla 16. Test de Reconocimiento de Caras (FRT). Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
FRT aciertos	22,50 (1,84)	20,79 (4,20)	3,654	NS

El rendimiento en esta tarea no estaba relacionado con el sexo ($r=-0,248$, $p=0,068$) ni con el nivel cultural ($r=-0,107$, $p=0,440$).

Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las medidas de esta tarea (tabla 17).

Tabla 17. Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT). Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
JLOT 1-15	13,08 (1,62)	12,17 (2,29)	2,859	NS
JLOT 16-30	9,12 (2,97)	8,37 (2,46)	1,066	NS
JLOT total	22,19 (4,14)	20,53 (4,01)	2,317	NS

Todas las medidas mostraron una relación significativa con la variable nivel cultural (JLOT 1-15: $r=0,346$; $p=0,010$; JLOT 16-30: $r=0,333$; $p=0,013$; JLOT total: $r=0,391$, $p=0,003$). Asimismo, la variable sexo correlacionó con JLOT 16-30 ($r=0,344$, $p=0,010$) y con JLOT total ($r=0,286$, $p=0,033$), pero no con JLOT 1-15 ($r=0,121$, $p=0,376$). Por ello se realizaron varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre el JLOT 16-30 ($F_{(1,53)}= 7,656$; $p=0,008$), pero no sobre el JLOT total ($F_{(1,51)}= 3,057$; $p=0,086$). La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo sobre JLOT 1-15 ($F_{(1,52)}= 5,522$; $p=0,023$) y JLOT total ($F_{(1,52)}= 7,842$; $p=0,007$), pero no sobre JLOT 16-30 ($F_{(1,51)}= 2,447$; $p=0,124$). Una vez controlado sus efectos, los resultados del ANCOVA continúan mostrando la ausencia de diferencias significativas inicial (tabla 18).

Tabla 18. Medias de la ejecución en Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
JLOT 1-15	12,91 (0,38)	12,39 (0,36)	0,929	NS
JLOT 16-30	9,17 (0,50)	8,32 (0,47)	1,552	NS
JLOT total	21,80 (0,77)	21,01 (0,72)	0,535	NS

Subtest de Cubos (WAIS-III)

Los dos grupos de edad se diferenciaron en la puntuación total de Cubos calculada siguiendo las instrucciones del manual del WAIS. Concretamente, el grupo de 65±2 años mostró un peor rendimiento que el grupo de 50±2 años (tabla 19).

Tabla 19. Cubos (WAIS-III). Puntuación siguiendo procedimiento original. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Puntuación Total	35,38 (10,67)	24,18 (7,86)	19,492	0,000

No obstante, puesto que el rendimiento en esta variable mostró una relación significativa con el nivel cultural ($r=0,574$, $p=0,000$), aunque no con el sexo ($r=0,166$, $p=0,229$), se procedió a realizar un análisis de covarianza. La covariable nivel cultural mostró un efecto significativa ($F_{(1,51)}= 20,576$; $p= 0,000$). Una vez controlado su efecto, se mantenían las diferencias obtenidas en el ANOVA anterior (tabla 20, figura 6).

Tabla 20. Medias de la ejecución en Cubos (WAIS-III), puntuación siguiendo procedimiento original, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Puntuación Total	34,06 (1,59)	25,41 (1,53)	14,952	0,000

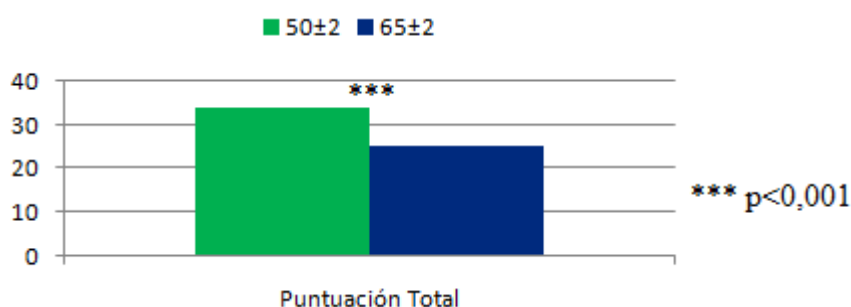


Figura 6. CUBOS puntuación total según procedimiento original. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

Posteriormente, se analizaron las puntuaciones en función del número de cubos colocados correctamente una vez agotado el tiempo en cada diseño. Se obtuvieron diferencias significativas en el número de cubos colocados tanto en los diseños de 4 bloques como en los de 9 bloques, a favor del grupo de menor edad. (tabla 21).

Tabla 21. Cubos colocados correctamente. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Diseños 4 cubos	31,81 (0,57)	30,29 (3,69)	4,644	0,040*
Diseños 9 cubos	32,19 (11,55)	22,32 (11,70)	9,198	0,004

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

Únicamente el número de cubos colocados correctamente en los diseños de 9 bloques mostró una relación significativa con las variables sexo ($r=0,309$; $p=0,000$) y

nivel cultural ($r=0,573$; $p=0,000$). Por tanto, se realizó un análisis de covarianza sólo para Diseños de 9 cubos. La covariable sexo no mostró significación ($F_{(1,48)}= 3,196$; $p= 0,080$). Sin embargo, la covariable nivel cultural sí mostró un efecto significativo ($F_{(1,48)}= 33,849$; $p= 0,000$). Una vez controlado este efecto, se mantuvo el resultado obtenido en el ANOVA anterior (tabla 22).

Tabla 22. Medias de la ejecución en Cubos colocados correctamente para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Diseños 9 cubos	30,38 (1,79)	24,20 (1,83)	5,665	0,021

Por último, con respecto a las tareas de control de 4 y 9 cubos, también se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de edad (tabla 23). En este sentido, los participantes del grupo de 65±2 años mostraban una peor destreza manipulativa en esta tarea. Para controlar el efecto de esta variable sobre la ejecución de la tarea, se repitieron los análisis anteriores para diseños de 4 cubos y 9 cubos, pero introduciendo las tareas de control como covariables. La covariable Control 4 cubos no mostró un efecto significativo sobre el número de cubos colocados correctamente en Diseños de 4 cubos ($F_{(1,51)}= 0,754$; $p= 0,389$). La covariable Control 9 cubos sí mostró un efecto significativo sobre el número de cubos colocados correctamente en Diseños de 9 cubos ($F_{(1,47)}= 5,860$; $p= 0,019$), junto con la covariable nivel cultural ($F_{(1,47)}= 14,360$; $p= 0,000$). Los resultados de este nuevo ANCOVA seguían apresando diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 24, figura 7).

Tabla 23. Diseños de control para tarea de Cubos. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Control 4 cubos (seg.)	4,58 (2,08)	5,94 (2,74)	4,177	0,046
Control 9 cubos (seg.)	11,23 (3,41)	16,61 (9,56)	7,358	0,009

Tabla 24. Medias de la ejecución en Diseños 9 cubos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y control 9 cubos.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=25)	F	P
Diseños 9 cubos	31,80 (1,99)	22,73 (2,03)	9,504	0,003

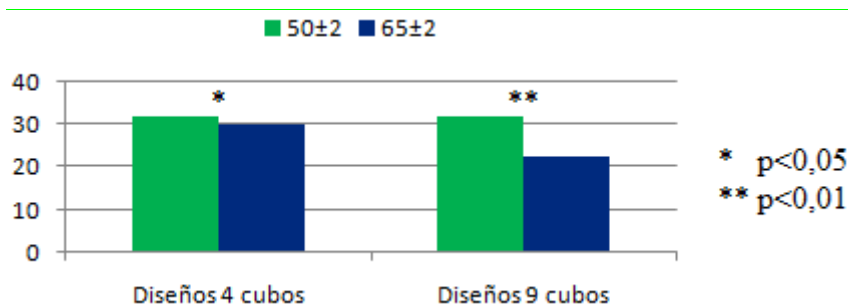


Figura 7. CUBOS número de bloques colocados correctamente. Grupos de edad (Diseño 9 cubos ajustado por nivel cultural y control 9 cubos).

MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS

Test de Dígitos (WMS-III)

Los dos grupos de edad se diferenciaron significativamente en la puntuación de dígitos directos, así como en la puntuación y span de dígitos inversos. En todas las medidas, el grupo de mayor edad rindió peor que el grupo más joven. Por otro lado, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en el span de dígitos directos (tabla 25).

Tabla 25. Test de Dígitos Directos e Inversos. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Dígitos Directos puntuación	7,62 (1,60)	6,30 (1,80)	8,213	0,006
Dígitos Directos span	5,35 (1,09)	4,73 (1,23)	3,830	NS
Dígitos Inversos puntuación	5,42 (1,27)	4,23 (1,31)	11,867	0,001
Dígitos Inversos span	4,35 (0,80)	3,57 (0,94)	11,078	0,002

Las cuatro medidas anteriores se relacionaron significativamente con la variable nivel cultural (Directos puntuación: $r=0,488$; $p=0,000$; Directos span: $r=0,431$; $p=0,001$; Inversos puntuación: $r=0,352$, $p=0,008$; Inversos span: $r=0,387$; $p=0,008$). Por otro lado, la variable sexo correlacionó significativamente con Dígitos Directos (puntuación: $r=0,365$; $p=0,006$; span: $r=0,392$; $p=0,003$), pero no con Inversos (puntuación: $r=0,172$, $p=0,206$; span: $r=0,137$; $p=0,314$). Por tanto, se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo tuvo un efecto significativo sobre Dígitos Directos puntuación ($F_{(1,51)}=6,468$; $p=0,014$) y

span (span: $F_{(1,51)}= 6,862$; $p= 0,012$). El nivel cultural, también mostró un efecto significativo sobre estas dos medidas (Dígitos Directos puntuación: $F_{(1,51)}= 8,031$; $p= 0,007$; span: $F_{(1,51)}= 5,618$; $p= 0,022$) y sobre las dos medidas de Dígitos Inversos (puntuación: $F_{(1,52)}= 4,392$; $p= 0,041$; span: $F_{(1,52)}= 5,939$; $p= 0,018$). Una vez controlado el efecto de ambas covariables, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos de edad (tabla 26 y figura 8).

Tabla 26. Medias de la ejecución en el Test de Dígitos Directos e Inversos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y sexo.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Dígitos Directos puntuación	7,49 (0,30)	6,42 (0,28)	6,478	0,014
Dígitos Directos span	5,28 (0,21)	4,82 (0,20)	2,500	NS
Dígitos Inversos puntuación	5,33 (0,25)	4,29 (0,24)	8,642	0,005
Dígitos Inversos span	4,27 (0,17)	3,62 (0,16)	7,665	0,008

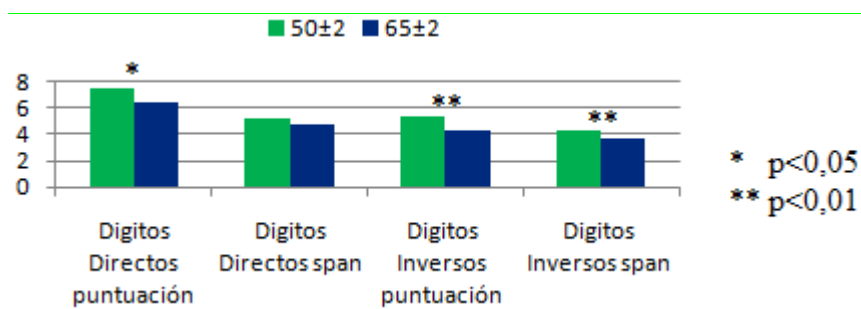


Figura 8. Dígitos. Grupos de edad ajustados sexo (Inversos ajustados también por nivel cultural).

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

Los resultados mostraron diferencias significativas en la puntuación obtenida en la modalidad inversa del Test de Localización Espacial. De este modo, el grupo de 65±2 años tuvo un peor rendimiento que el grupo de 50±2 años (tabla 27).

Tabla 27. Test de Localización Espacial Directo e Inverso. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
LoE Directo puntuación	7,88 (1,48)	6,07 (1,41)	21,673	0,000
LoE Directo span	5,50 (0,91)	4,59 (0,95)	13,324	0,001
LoE Inverso puntuación	7,12 (1,45)	5,17 (1,65)	21,298	0,000
LoE Inverso span	5,12 (0,99)	4,00 (0,93)	18,435	0,000

Se halló una relación significativa entre la variable nivel cultural y las cuatro medidas (Directo puntuación: $r=0,357$; $p=0,008$; Directo span: $r=0,293$; $p=0,031$; Inverso puntuación: $r=0,513$, $p=0,000$; Inverso span: $r=0,408$; $p=0,002$). La variable sexo sólo correlacionó con las dos medidas inversas (puntuación: $r=0,332$, $p=0,013$; Inverso span: $r=0,340$, $p=0,011$). El análisis de covarianza mostró que la covariable sexo fue significativa tanto en LoE Inverso puntuación ($F_{(1,50)}=8,139$; $p=0,006$) como span ($F_{(1,52)}=12,289$; $p=0,001$). La covariable nivel cultural fue significativa sobre LoE Inverso puntuación ($F_{(1,50)}=8,901$; $p=0,004$), pero no sobre las otras tres variables (Directo puntuación: $F_{(1,51)}=3,998$; $p=0,051$; Directo span: $F_{(1,51)}=2,216$; $p=0,143$; Inverso span: $F_{(1,51)}=3,109$; $p=0,084$). Tras controlar estos efectos, se mantienen los resultados obtenidos inicialmente (tabla 28).

Tabla 28. Medias de la ejecución en el Test de Localización Espacial Directo e Inverso para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y sexo.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
LoE Inverso puntuación	7,01 (0,26)	5,24 (0,25)	22,301	0,000
LoE Inverso span	5,15 (0,17)	3,97 (0,16)	24,795	0,000

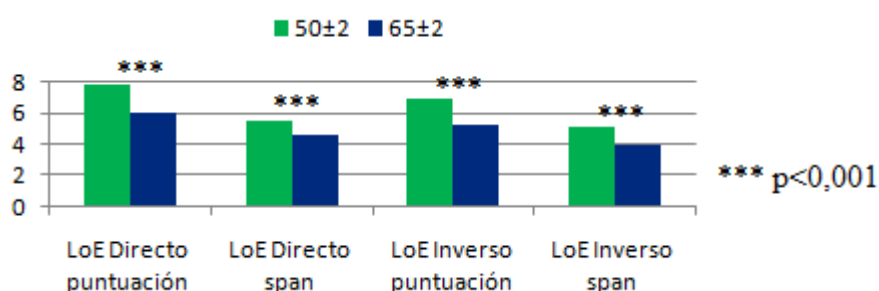


Figura 9. Localización Espacial. Grupos de edad (Inversos ajustados por sexo. En el Inverso puntuación ajustado también por nivel cultural).

Test de Stroop

Los dos grupos de edad se diferenciaron significativamente en las tres láminas de la tarea de Stroop, mostrando el grupo de 65±2 años un peor rendimiento en todos los casos (tabla 29).

Tabla 29. Test de Stroop, láminas 1, 2 y 3. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Lámina 1	102,15 (14,03)	81,24 (18,45)	21,992	0,000
Lámina 2	69,65 (11,28)	51,48 (12,30)	32,354	0,000
Lámina 3	40,23 (8,69)	27,55 (8,55)	29,708	0,000

Atendiendo al análisis de correlación, el nivel cultural se relacionó significativamente con la lámina 1 ($r=0,514$, $p=0,000$), lámina 2 ($r=0,424$, $p=0,001$) y lámina 3 ($r=0,444$, $p=0,001$). Por otro lado, el sexo no correlacionó con ninguna de estas medidas. Por tanto, se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar el efecto de la variable nivel cultural. Dicha covariable mostró un efecto significativo sobre las tres láminas (lámina 1: $F_{(1,52)}=14,320$; $p=0,000$; lámina 2: $F_{(1,52)}=7,372$; $p=0,009$; lámina 3: $F_{(1,52)}=8,692$; $p=0,005$). Una vez controlado dicho efecto, se mantuvieron las diferencias presentadas en el anterior análisis (tabla 30, figura 10).

Tabla 30. Medias de la ejecución en el Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Lámina 1	100,09 (2,95)	83,10 (2,78)	17,014	0,000
Lámina 2	68,53 (2,23)	52,49 (2,11)	26,454	0,000
Lámina 3	39,35 (1,61)	28,34 (1,52)	24,040	0,000

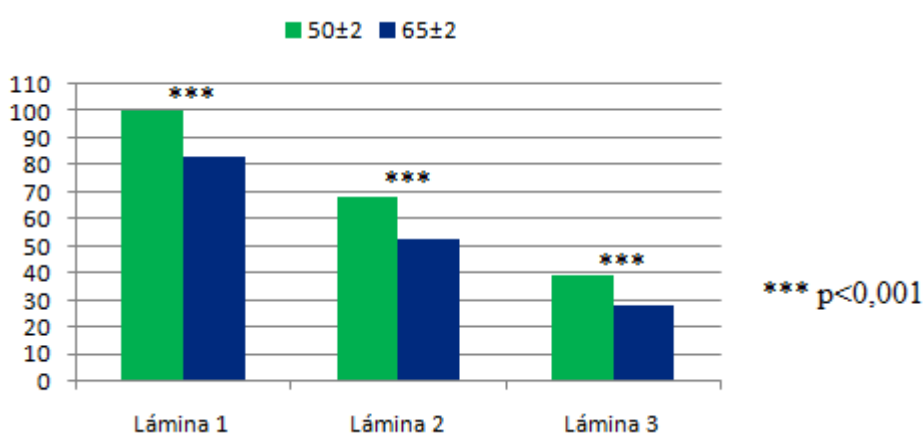


Figura 10. STROOP, número de palabras en Láminas 1, 2 y 3. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

Análisis de la sensibilidad a la interferencia:

El análisis de la sensibilidad a la interferencia a partir del índice de interferencia de Golden mostró que no existían diferencias significativas entre ambos grupos de edad (tabla 31).

Tabla 31. Test de Stroop, Índices de interferencia. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Interferencia Golden	-0,93 (7,54)	-3,63 (6,92)	1,917	NS

No se obtuvo ninguna correlación significativa entre el índice de interferencia y las variables nivel cultural y sexo. Por tanto, no se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar sus efectos.

Sin embargo, como se señaló en el apartado de método, dado el escaso apoyo empírico de este índice, así como el hecho de que no goza de una aceptación generalizada en la literatura científica, se decidió analizar también la sensibilidad a la interferencia a partir del rendimiento en la Lámina 3 controlando el efecto de la velocidad de procesamiento (láminas 1 y 2). En este sentido, tanto la lámina 1 como la lámina 2 mostraron una relación significativa con el rendimiento en la lámina 3 (L1: $r=0,630$, $p=0,000$; L2: $r=0,720$, $p=0,000$). Por tanto, se procedió a controlar su efecto en dos ANCOVAS diferentes. Ambas covariables resultaron significativas (L1: $F_{(1,52)}=13,494$, $p=0,001$; L2: $F_{(1,52)}=23,341$, $p=0,000$), pero no el nivel cultural (junto a L1: $F_{(1,51)}=2,408$, $p=0,127$; junto a L2: $F_{(1,51)}=2,967$, $p=0,091$). Una vez controlado el efecto de las covariables lámina 1 y lámina 2, los ANCOVAS separados mostraron en ambos casos que continuaban existiendo diferencias significativas entre los grupos de edad en la lámina 3 del Stroop (tabla xxx). Estos resultados indican que los sujetos de mayor edad presentan una mayor sensibilidad a la interferencia, y este efecto es independiente de las diferencias entre grupos en la velocidad de procesamiento.

Tabla 32. Medias de la ejecución en la Lámina 3 del Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas el rendimiento en la Lámina 1 o Lámina 2.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Covariable Lámina 1	37,62 (1,68)	29,89 (1,57)	9,637	0,003
Covariable Lámina 2	36,35 (1,63)	31,03 (1,52)	23,341	0,000

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Análisis cuantitativo de la producción total y los errores

Los resultados muestran que el grupo de 65±2 años producía significativamente menos palabras correctas que el grupo de 50±2 años en las tres modalidades de fluidez (tabla 33).

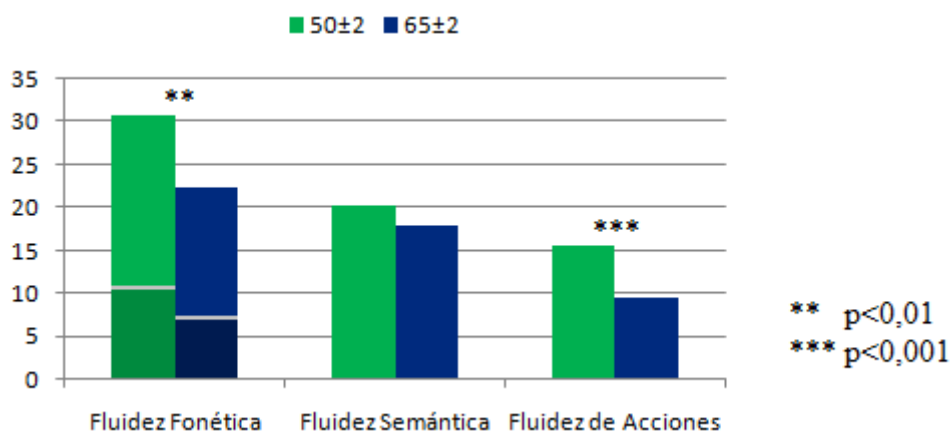
Tabla 33. Fluidez Verbal ante Consignas, puntuación total. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Fluidez Fonética	31,88 (8,62)	21,73 (11,03)	14,400	0,000
Fluidez Semántica	20,96 (4,94)	17,27 (4,91)	7,845	0,007
Fluidez de Acciones	16,23 (6,15)	9,20 (5,26)	21,253	0,000

El rendimiento en las tres modalidades correlacionó con el nivel cultural (Fonética: $r=0,494$; $p=0,000$; Semántica: $r=0,527$; $p=0,000$; Acciones: $r=0,518$; $p=0,000$), pero no con el sexo (Fonética: $r=0,046$; $p=0,739$; Semántica: $r=0,231$; $p=0,087$; Acciones: $r=-0,010$; $p=0,943$). Por tanto, se introdujo el nivel cultural como covariable en un nuevo ANCOVA. Dicha covariable resultó significativa sobre el rendimiento en fluidez fonética ($F_{(1,52)}=12,491$; $p=0,001$), semántica ($F_{(1,52)}=15,897$; $p=0,000$) y de acciones ($F_{(1,52)}=14,761$; $p=0,000$). Los resultados del análisis de covarianza mostraron que, una vez controlado el efecto del nivel cultural, desaparecían las diferencias significativas en fluidez semántica. Por otro lado, sí seguían existiendo diferencias significativas entre ambos grupos en fluidez fonética y de acciones (tabla 34, figura 11).

Tabla 34. Medias de la puntuación total en Fluidez Verbal ante Consignas, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Fluidez Fonética	30,71 (1,79)	22,33 (1,69)	11,183	0,002
Fluidez Semántica	20,31 (0,88)	17,89 (0,83)	3,915	NS
Fluidez de Acciones	15,53 (0,99)	9,46 (0,93)	19,397	0,000



*En Fluidez Fonética: la línea gris representa el promedio de F, A y S para hacer comparables las tres medidas de fluidez (un minuto): 50±2 años: 10,63 (2,87); 65±2 años: 7,24 (3,68).

Figura 11. Fluidez verbal, total de palabras correctas. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

Teniendo en cuenta que las tareas de fluidez verbal ante consignas presentan un límite de tiempo para su ejecución, y que los grupos de edad mostraron ser diferentes en cuanto al tiempo de reacción cognitivo, se analizó la relación de esta última variable con las medidas de fluidez. El tiempo de decisión correlacionó con las tres medidas (fonética: $r=-0,396$, $p=0,003$; semántica: $r=-0,443$, $p=0,001$; acciones: $r=-0,345$, $p=0,010$). Por lo tanto, se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar su efecto. Se incluyó asimismo la covariable nivel cultural teniendo en cuenta los análisis realizados previamente. La covariable tiempo de decisión no resultó significativa para ninguna de las tres modalidades de fluidez verbal (fonética: $F_{(1,50)}= 0,469$, $p=0,497$; semántica: $F_{(1,50)}= 2,864$, $p=0,097$; de acciones: $F_{(1,50)}= 0,151$, $p=0,699$). Por lo tanto, no se procedió a realizar el análisis de covarianza, manteniéndose los resultados del ANOVA anterior.

Análisis cualitativo de las estrategias empleadas

Con el objetivo de profundizar en el efecto de la edad sobre el rendimiento en fluidez verbal, se procedió a realizar un análisis cualitativo de las estrategias de agrupación y cambio utilizadas por los participantes. Únicamente se incluyeron en este análisis las modalidades de fluidez fonética y semántica. Se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas para cada tipo de estrategia.

Con respecto a las estrategias de agrupación, se analizó el **tamaño medio de las agrupaciones**, incluyendo como variable independiente intragrupo la modalidad de fluidez verbal (fonética vs. semántica) y como variable independiente intergrupo la edad. Las variables nivel cultural y sexo no correlacionaron significativamente con el tamaño medio de las agrupaciones. Por tanto, no se incluyeron como covariables.

Se obtuvo un efecto significativo del factor modalidad, de tal manera que se producían agrupaciones de mayor tamaño en la fluidez semántica en comparación con la fonética ($F_{(1, 54)}=32,936$, $p=0,000$). Sin embargo no se obtuvo un efecto significativo del factor edad ($F_{(1, 54)}=0,018$, $p=0,894$) ni de la interacción entre modalidad y edad ($F_{(1, 54)}=2,530$, $p=0,118$) (tablas 35 y 36, figura 12).

Tabla 35. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para las modalidades de fluidez verbal.

	Fluidez Fonética	Fluidez Semántica	F	P
Tamaño medio de las agrupaciones	1,949 (0,237)	3,663 (0,262)	32,936	0,000

Tabla 36. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para los grupos de edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Tamaño medio de las agrupaciones	2,833 (0,293)	2,779 (0,273)	0,018	NS

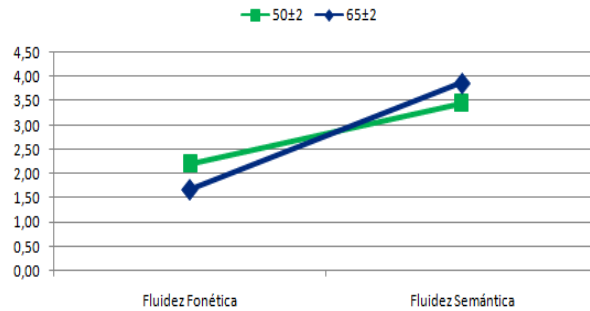


Figura 12. Fluidez verbal, tamaño medio de las agrupaciones para modalidades fonética y semántica.

Con respecto al **número de cambios**, se realizó el mismo análisis multivariado de medidas repetidas utilizado con el tamaño medio de las agrupaciones. En este caso, se introdujo la modalidad de fluidez verbal como variable independiente intragrupo y la edad como variable independiente intergrupo. Además, se incluyó el nivel cultural como covariable, ya que mostró una relación significativa con el número de cambios realizados en fluidez fonética ($r=0,361$, $p=0,007$). No se incluyó el sexo como covariable, ya que no correlacionó significativamente con la producción en ninguna de las dos modalidades.

La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo ($F_{(1,52)}=6,077$; $p=0,017$). Una vez controlado su efecto, el análisis multivariante mostró que no existía un efecto significativo de la interacción entre modalidad de fluidez verbal y grupo de edad ($F_{(1,52)}=0,538$; $p=0,466$) ni del factor modalidad ($F_{(1,52)}=0,001$; $p=0,976$). Por otro lado, la edad sí mostró un efecto significativo ($F_{(1,52)}=13,754$; $p=0,001$). El grupo de 50 ± 2 producía más cambios que el de 65 ± 2 años. (tablas 37 y 38, figuras 13).

Tabla 37. Número de cambios en las distintas modalidades de fluidez verbal.

	Fluidez Fonética	Fluidez Semántica	F	P
Número de cambios	5,674 (0,311)	4,724 (0,256)	0,001	NS

Tabla 38. Número de cambios para los grupos de edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Número de cambios	5,967 (0,296)	4,432 (0,280)	13,754	0,001

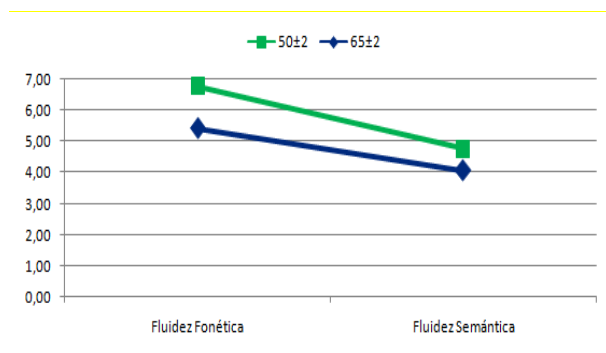


Figura 13. Fluidez verbal, número de cambios por edad para modalidades fonética y semántica.

En resumen, el análisis cualitativo de las estrategias empleadas en fluidez verbal ante consigna fonética y semántica muestra que, únicamente existían diferencias asociadas a la edad en el número de cambios. El grupo de 65±2 años producía menos cambios.

Por último, con el objetivo de estudiar la relación entre las estrategias empleadas con la producción total en cada grupo de edad, se procedió a realizar varios análisis de correlación. Los resultados mostraron un patrón de relaciones similar entre los dos grupos de edad. Con respecto a la fluidez fonética, una mayor producción se relacionaba únicamente con la realización de un mayor número de cambios. En cuanto a la fluidez semántica, el rendimiento no se relacionó con ninguna de las dos estrategias (Tabla 39).

Tabla 39. Correlaciones entre estrategias (agrupación y cambio) y producción (fluidez fonética y semántica) por grupo de edad.

grupos de edad		tamaño medio agrupación	número de cambios
50±2 años	FAS	$r=0,119, p=0,562$	$r=0,839, p=0,000$
	animales	$r=0,320, p=0,111$	$r=0,129, p=0,531$
65±2 años	FAS	$r=0,126, p=0,508$	$r=0,905, p=0,000$
	animales	$r=0,237, p=0,207$	$r=0,087, p=0,649$

Funciones Premotoras

Los resultados obtenidos mostraron que el grupo de 65±2 años realizaba un menor número de alternancias y un menor número de movimientos en coordinación

recíproca, en comparación con el grupo de 50±2 años. Sin embargo, ambos grupos no se diferenciaron en la capacidad de inhibición motora (Tabla 40).

Tabla 40. Funciones Premotoras. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Alternancias total (suma ambas manos)	35,15 (5,38)	12,48 (3,20)	370,070	0,000
Coordinación recíproca	54,62 (18,06)	26,66 (16,13)	36,787	0,000
Inhibición ^{*1}	19,79 (0,42)	19,79 (0,41)	0,000	NS

*¹ 50±2 (n=24), 65±2 (n=29).

Únicamente el nivel cultural correlacionó con la coordinación recíproca ($r=0,358$, $p=0,008$). Una vez controlado el efecto de esta covariable ($F_{(1, 51)}= 4,188$, $p=0,046$), la comparación entre ambos grupos seguía mostrando diferencias significativas (Tabla 41, figura 14).

Tabla 41. Medias de la ejecución en Coordinación recíproca para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Coordinación recíproca	53,43 (3,33)	27,74 (3,21)	30,000	0,000

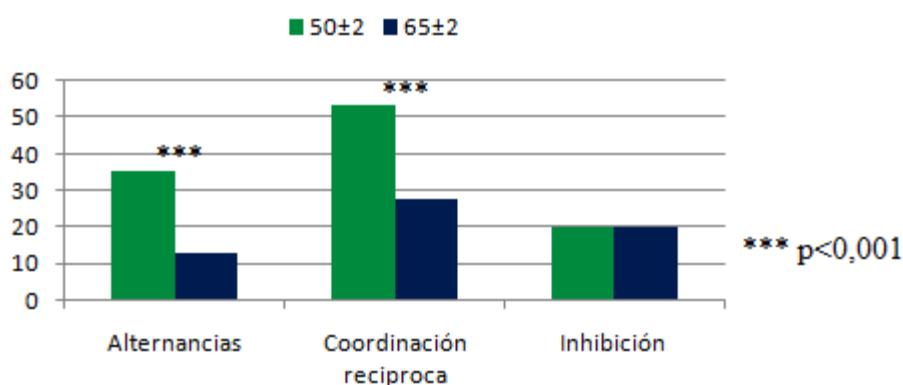


Figura 14. Funciones premotoras, total de movimientos correctos para los grupos de edad (coordinación recíproca ajustada por nivel cultural).

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Subtest de Textos (WMS-III)

La tabla 42 recoge los resultados obtenidos con respecto al efecto de la edad en la tarea de Textos. El grupo de 65±2 años rindió peor que el grupo de 50±2 años en todas las medidas, exceptuando el ensayo de reconocimiento del texto A, en el que ambos grupos no se diferenciaron.

Tabla 42. Subtest de Textos (WMS-III). Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Rdo. Inmediato A	12,88 (2,70)	10,33 (3,42)	9,391	0,003
Rdo. Inmediato B1	10,50 (3,28)	7,90 (3,00)	9,608	0,003
Rdo. Inmediato B2	15,42 (3,46)	11,43 (4,11)	15,199	0,000
Aprendizaje B	4,92 (2,53)	3,53 (2,29)	4,666	0,035
Rdo. Inmediato A+B1	23,38 (5,27)	18,23 (5,84)	11,869	0,001
Rdo. Inmediato A+B1+B2	38,81 (7,88)	29,63 (9,57)	15,034	0,000
Rdo. LP A	10,58 (3,23)	6,37 (4,16)	17,513	0,000
Rdo. LP B	13,88 (3,19)	9,60 (4,40)	16,924	0,000
Rdo. LP A+B	24,46 (5,76)	15,97 (6,98)	24,194	0,000
Reconocimiento A	11,54 (1,75)	10,63 (1,99)	3,219	NS
Reconocimiento B	13,08 (1,47)	11,93 (2,33)	4,948	0,031*
Reconocimiento A+B	24,62 (2,73)	22,57 (3,16)	6,639	0,013
Rdo. LP Porcentaje de retención	86,37 (13,42)	72,48 (18,00)	10,451	0,002

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

El análisis de correlación mostró que la variable sexo se relacionaba únicamente con el ensayo del reconocimiento del texto B ($r=0,278$, $p=0,038$). El nivel cultural, sin embargo, correlacionó con prácticamente todas las medidas (Rdo. Inmediato A: $r=0,379$, $p=0,004$; Rdo. Inmediato B1: $r=0,526$, $p=0,000$; Rdo. Inmediato B2: $r=0,531$, $p=0,000$; Rdo. Inmediato A+B1: $r=0,497$, $p=0,000$; Rdo. Inmediato A+B1+B2: $r=0,538$, $p=0,000$; Rdo. LP A : $r=0,412$, $p=0,002$; Rdo. LP B : $r=0,550$, $p=0,000$; Rdo. LP A+B: $r=0,545$, $p=0,000$; Reconocimiento A: $r=0,268$, $p=0,048$; Reconocimiento B: $r=0,457$, $p=0,000$; Reconocimiento A+B: $r=0,466$, $p=0,000$; Rdo. LP Porcentaje de retención: $r=0,311$, $p=0,021$).

Se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar estos efectos. La covariable sexo no fue significativa sobre el Reconocimiento B ($F_{(1,51)} = 3,130$, $p=0,083$). La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo sobre el Rdo. Inmediato A ($F_{(1,52)} = 5,661$, $p=0,021$), Rdo. Inmediato B1 ($F_{(1, 52)} = 15,468$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato B2 ($F_{(1, 52)} = 15,855$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato A+B1 ($F_{(1, 52)} = 12,801$, $p=0,001$), Rdo. Inmediato A+B1+B2 ($F_{(1, 52)} = 16,596$, $p=0,000$), Rdo. LP A ($F_{(1, 52)} = 6,847$, $p=0,012$), Rdo. LP B ($F_{(1, 52)} = 17,915$, $p=0,000$), Rdo. LP A+B ($F_{(1, 52)} = 17,778$, $p=0,000$), Reconocimiento B ($F_{(1, 52)} = 10,717$, $p=0,002$) y Reconocimiento A+B ($F_{(1, 52)} = 10,911$, $p=0,002$). En la tabla 43 puede observarse cómo tras controlar el efecto del nivel cultural, desaparecen las diferencias en el reconocimiento del texto B. Asimismo, se mantienen las diferencias entre ambos grupos en el resto de las variables.

Tabla 43. Medias de la ejecución en el Subtest de Textos (WMS-II) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato A	12,62 (0,59)	10,44 (0,56)	6,948	0,011
Rdo. Inmediato B1	10,10 (0,55)	8,08 (0,52)	7,054	0,010
Rdo. Inmediato B2	14,92 (0,68)	11,79 (0,64)	10,929	0,002
Rdo. Inmediato A+B1	22,73 (0,99)	18,52 (0,94)	9,181	0,004
Rdo. Inmediato A+B1+B2	37,65 (1,54)	30,28 (1,45)	11,705	0,001
Rdo. LP A	10,23 (0,71)	6,55 (0,67)	13,692	0,001
Rdo. LP B	13,35 (0,68)	10,03 (0,64)	12,151	0,001
Rdo. LP A+B	23,58 (1,13)	16,58 (1,06)	19,798	0,000
Reconocimiento B	12,86 (0,36)	12,06 (0,34)	2,467	NS
Reconocimiento A+B	24,28 (0,54)	22,75 (0,51)	4,122	0,047

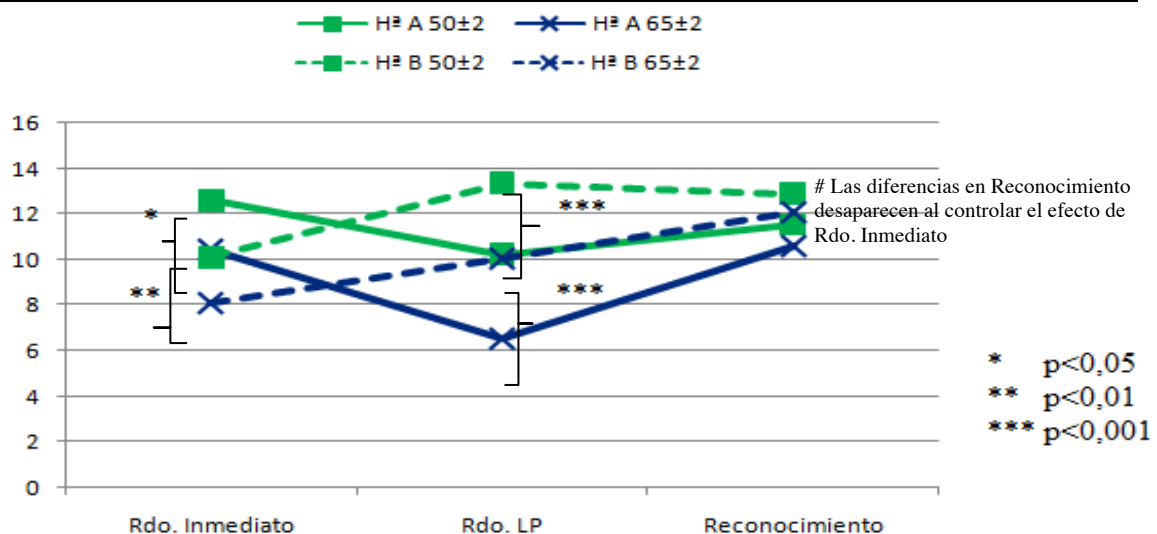


Figura 15. Subtest de Textos (WMS-III), unidades de recuerdo correctas. Grupos de edad ajustados por nivel cultural (excepto H² A Reconocimiento).

Influencia del Recuerdo Inmediato sobre el Recuerdo a LP y por Reconocimiento:

Dadas las diferencias obtenidas en el recuerdo inmediato, como medida de adquisición, nos propusimos estudiar en qué medida el rendimiento en la tarea podía estar contribuyendo a las diferencias obtenidas en las puntuaciones totales de Recuerdo LP y Reconocimiento. El análisis de correlaciones mostró una relación significativa entre el Recuerdo Inmediato con ambas variables: Recuerdo LP ($r=0,865$, $p=0,000$) y Reconocimiento ($r=0,777$; $p=0,000$). Por tanto, se realizaron dos ANCOVAS independientes para controlar su efecto, incluyendo también el nivel cultural como covariable.

En cuanto a la variable **Recuerdo LP**, la covariable nivel cultural no resultó significativa ($F_{(1, 51)}=2,178$; $p=0,146$), con lo cual se extrajo del modelo y se repitió el ANCOVA introduciendo únicamente el Recuerdo Inmediato como covariable. Los resultados mostraron que una vez controlado el efecto del Recuerdo Inmediato ($F_{(1, 53)}=111,900$; $p=0,000$), la edad continuaba teniendo un efecto significativo sobre el rendimiento en Recuerdo LP, mostrando los sujetos 65 ± 2 años un peor rendimiento (tabla xxx). Con respecto a la variable **Reconocimiento**, la covariable nivel cultural no resultó significativa ($F_{(1, 51)}=0,418$; $p=0,521$). Se excluyó del modelo y se realizó un nuevo ANCOVA. Una vez controlado el efecto de la covariable Recuerdo Inmediato ($F_{(1, 53)}=66,699$; $p=0,000$), los resultados mostraron que las diferencias iniciales entre grupos en el Reconocimiento desaparecían (tabla xxx).

Tabla 44. Medias de la ejecución en Recuerdo LP y Reconocimiento de Textos, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en Recuerdo Inmediato.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Recuerdo LP	21,51 (5,76)	18,53 (6,98)	7,105	0,010
Reconocimiento	23,38 (2,73)	23,64 (3,16)	0,175	NS.

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

El grupo de 65 ± 2 años rindió peor que el grupo de 50 ± 2 años en la curva de aprendizaje, el recuerdo a corto y largo plazo (libre y con claves), y en el

reconocimiento. Sin embargo, no se hallaron diferencias entre los dos grupos de edad en el primer ensayo de la curva de aprendizaje ni en la lista B de interferencia (tabla 45).

Tabla 45. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Curva Ensayo 1	6,92 (1,55)	6,17 (1,80)	2,794	NS
Curva Ensayo 2	10,46 (1,86)	8,93 (2,41)	6,907	0,011
Curva Ensayo 3	12,46 (1,73)	10,40 (2,66)	11,430	0,001
Curva Ensayo 4	13,23 (1,84)	11,57 (2,16)	9,468	0,003
Curva Ensayo 5	13,69 (1,83)	12,20 (2,58)	6,061	0,017
Curva Total	56,77 (7,30)	49,20 (10,12)	10,014	0,003
Rdo. Lista B interferencia	6,08 (1,29)	5,63 (2,48)	0,729	NS*
Rdo. CP libre	11,85 (3,04)	9,07 (2,61)	13,537	0,001
Rdo. CP claves	13,54 (2,01)	11,43 (2,90)	9,694	0,003
Rdo. LP libre	14,04 (1,91)	11,00 (3,30)	17,063	0,000
Rdo. LP claves	15,08 (0,98)	12,47 (3,15)	18,560	0,000*
Reconocimiento	15,50 (0,65)	14,73 (1,48)	6,563	0,014*

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

Se halló una relación significativa entre la variable sexo y las variables Curva Ensayo 2 ($r=-0,285$, $p=0,033$), Curva Ensayo 3 ($r=-0,322$, $p=0,015$), Curva Ensayo 4 ($r=-0,397$, $p=0,002$), Curva Ensayo 5 ($r=-0,311$, $p=0,020$), Curva Total ($r=-0,344$, $p=0,009$), Rdo. CP libre ($r=-0,316$, $p=0,018$), Rdo. CP claves ($r=-0,296$, $p=0,027$) y Reconocimiento ($r=-0,330$, $p=0,013$). Por otro lado, el nivel cultural correlacionó con Curva Ensayo 2 ($r=0,294$, $p=0,029$), Curva Ensayo 3 ($r=0,346$, $p=0,010$), Curva Ensayo 4 ($r=0,352$, $p=0,008$), Curva Total ($r=0,321$, $p=0,017$), Rdo. LP libre ($r=0,330$, $p=0,014$) y Rdo. LP claves ($r=0,280$, $p=0,039$).

Por tanto, se realizaron varios análisis de covarianza. La covariable sexo fue significativa sobre las variables Curva Ensayo 2 ($F_{(1,53)}= 4,632$, $p=0,036$), Curva Ensayo 3 ($F_{(1,51)}= 13,492$, $p=0,001$), Curva Ensayo 4 ($F_{(1,51)}= 19,398$, $p=0,000$), Curva Ensayo 5 ($F_{(1,53)}= 5,628$, $p=0,021$), Curva Total ($F_{(1,53)}= 7,454$, $p=0,009$), Rdo. CP libre ($F_{(1,53)}= 6,293$, $p=0,015$), Rdo. CP claves ($F_{(1,53)}= 5,198$, $p=0,027$) y Reconocimiento ($F_{(1,53)}= 6,486$, $p=0,014$). Por otro lado, la covariable nivel cultural también mostró un efecto significativo sobre las variables Curva Ensayo 3 ($F_{(1,51)}= 10,584$, $p=0,002$), Curva Ensayo 4 ($F_{(1,51)}= 13,267$, $p=0,001$). Sin embargo, no resultó significativa para las variables Curva Ensayo 2 ($F_{(1,52)}= 2,863$, $p=0,097$), Curva Total ($F_{(1,52)}= 3,428$,

p=0,070), Rdo. LP libre ($F_{(1,52)}= 3,192$, p=0,080) y Rdo. LP claves ($F_{(1,52)}= 1,790$, p=0,187). Una vez controlado su efecto, se mantuvieron las diferencias significativas entre grupos informadas en el ANOVA anterior (tabla 46, figura 16).

Tabla 46. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Curva Ensayo 2	10,43 (0,41)	8,97 (0,38)	6,716	0,012
Curva Ensayo 3	12,14 (0,40)	10,74 (0,38)	6,143	0,017
Curva Ensayo 4	12,92 (0,34)	11,80 (0,32)	5,523	0,023
Curva Ensayo 5	13,65 (0,43)	12,24 (0,40)	5,904	0,019
Curva Total	56,59 (1,66)	49,36 (1,54)	10,186	0,002
Rdo. CP libre	11,79 (0,53)	9,11 (0,49)	13,766	0,000
Rdo. CP claves	13,49 (0,48)	11,47 (0,44)	9,616	0,003
Reconocimiento	15,48 (0,22)	14,75 (0,20)	5,827	0,019

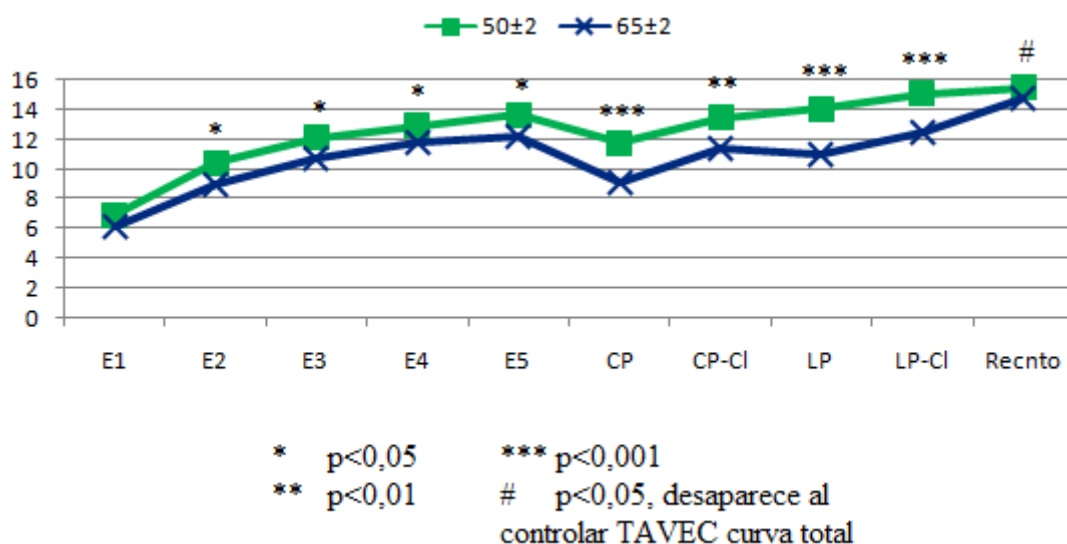


Figura 16. TAVEC, número de palabras correctas. Grupos de edad ajustados por sexo y nivel cultural (excepto E1, LP y LP-Cl).

Influencia de la adquisición en la Curva de Aprendizaje sobre el Recuerdo a CP, LP y por Reconocimiento:

Dadas las diferencias obtenidas en la curva de aprendizaje total, como medida de adquisición, nos propusimos estudiar en qué medida el rendimiento en las variables Recuerdo CP, Recuerdo LP y Reconocimiento dependía de este nivel de adquisición inicial. Con respecto a la curva de aprendizaje total, nos referimos a la suma de los cinco ensayos de dicha curva. El análisis de correlación mostró una correlación

significativa entre Curva de Aprendizaje y las tres variables de recuerdo: Recuerdo CP ($r=0,803$, $p=0,000$), LP ($r=0,781$, $p=0,000$) y Reconocimiento ($r=0,506$; $p=0,000$). Por tanto, se realizaron tres ANCOVAS independientes para controlar su efecto, incluyendo también el nivel cultural y sexo como covariables cuando era necesario.

En cuanto a la variable **Recuerdo CP**, la covariable sexo no resultó significativa ($F_{(1, 52)}=0,481$; $p=0,491$), con lo cual se excluyó del modelo y se repitió el ANCOVA introduciendo únicamente la Curva de Aprendizaje como covariable. Los resultados mostraron que una vez controlado el efecto de la Curva de Aprendizaje ($F_{(1, 53)}=73,729$; $p=0,000$), la edad dejaba de tener un efecto significativo sobre el rendimiento en el Recuerdo CP (tabla 47). Con respecto a la variable **Recuerdo LP**, la covariable nivel cultural no resultó significativa ($F_{(1, 51)}=0,362$; $p=0,550$). Se excluyó del modelo y se realizó un nuevo ANCOVA. Una vez controlado el efecto de la covariable Recuerdo Inmediato ($F_{(1, 53)}=61,871$; $p=0,000$), los resultados mostraron que las diferencias iniciales entre grupos en el Recuerdo demorado se mantenían, mostrando el grupo de mayor edad un peor rendimiento (tabla 47). Por último, en cuanto al análisis del **Reconocimiento**, la covariable sexo no resultó significativa ($F_{(1,52)}=2,391$, $p=0,128$), y por tanto se excluyó del modelo. Una vez controlado el efecto de la curva de aprendizaje ($F_{(1,53)}=12,559$, $p=0,001$), las diferencias iniciales entre los grupos de edad en el Reconocimiento dejaban de ser significativas (tabla 47).

Tabla 47. Medias de la ejecución en Recuerdo CP, Recuerdo LP y Reconocimiento del TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en la Curva de Aprendizaje.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Recuerdo CP	10,87 (3,04)	9,91 (2,61)	3,171	NS
Recuerdo LP	13,12 (1,91)	11,79 (3,30)	5,860	0,019
Reconocimiento	15,27 (0,65)	14,94 (1,48)	1,136	NS

En resumen, a pesar de que inicialmente se obtuvieron diferencias entre los dos grupos de edad en el Recuerdo CP, LP y Reconocimiento, las tres medidas mostraban una relación significativa con el rendimiento en la Curva de Aprendizaje total. De este modo, una vez controlado este efecto, se observaba cómo únicamente las diferencias en el Recuerdo a LP eran independientes del grado de información adquirida inicialmente,

y sin embargo, las diferencias en Recuerdo a CP y el Reconocimiento desaparecían. En este sentido, parece que las diferencias iniciales en el Recuerdo CP y el Reconocimiento se relacionan más con las diferencias en adquisición durante la Curva de Aprendizaje, que con una dificultad en el recuerdo espontáneo a corto plazo o en el componente de consolidación tras demora.

Análisis de los errores:

Por último, con respecto a los errores de perseveración e intrusión y los falsos positivos, los resultados mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en el número de perseveraciones, intrusiones en los ensayos con claves y falsos positivos en el reconocimiento. El grupo de 65±2 años obtuvo un peor rendimiento en estas tres medidas. Por otro lado, los grupos no se diferenciaron en el número de intrusiones cometidas durante el recuerdo libre (tabla 48, figura 17).

Tabla 48. Errores TAVEC. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F	P
Perseveraciones	4,69 (4,43)	8,10 (5,80)	5,949	0,018
Intrusiones libre	3,85 (3,51)	4,20 (4,96)	0,092	NS
Intrusiones claves	1,50 (1,27)	3,10 (4,05)	4,195	0,048*
Falsos positivos	0,77 (0,71)	1,60 (1,71)	5,882	0,020*

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

Dado que se obtuvo una relación significativa entre nivel cultural y las variables Falsos Positivos ($r=-0,384$, $p=0,004$) e intrusiones claves ($r=-0,275$, $p=0,042$), se realizó un análisis de covarianza para controlar su efecto. La covariable nivel cultural resultó significativa sobre los Falsos Positivos ($F_{(1,52)}= 6,399$, $p=0,014$), pero no sobre las intrusiones claves ($F_{(1,52)}= 2,736$, $p=0,104$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural sobre los falsos positivos, desaparecían las diferencias entre grupos (tabla 49).

Tabla 49. Medias de variable Falsos positivos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Falsos Positivos	0,8 (0,26)	1,55 (0,24)	3,424	NS

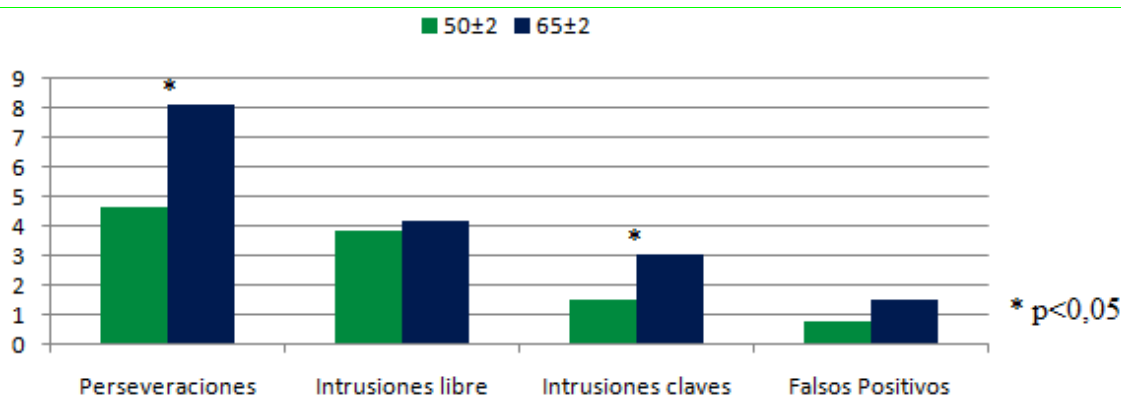


Figura 17. TAVEC, errores de perseveración, intrusión y falsos positivos, para los grupos de edad (Falsos Positivos ajustado por nivel cultural).

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

Los dos grupos de edad sólo se diferenciaron significativamente en la variable recuerdo a corto plazo, mostrando un peor rendimiento el grupo de 65±2 años (tabla 50, figura 18).

Tabla 50. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado 8/30 SRT. Edad

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Curva Ensayo 1	5,35 (1,44)	4,69 (1,29)	3,192	NS
Curva Ensayo 2	6,08 (1,57)	5,34 (1,45)	3,234	NS
Curva Ensayo 3	6,27 (1,61)	5,93 (1,79)	0,536	NS
Curva Ensayo 4	7,00 (1,33)	6,10 (2,01)	3,893	NS*
Curva Ensayo 5	7,15 (1,32)	6,86 (1,27)	,696	NS
Curva Total	31,85 (5,62)	28,90 (6,14)	3,428	NS
Rdo. Lista B interferencia	4,88 (1,48)	4,03 (1,74)	3,761	NS
Rdo. CP	6,77 (1,68)	5,72 (1,91)	4,603	0,037
Rdo. LP* ¹	6,58 (1,60)	5,93 (1,49)	2,373	NS
Reconocimiento	1,88 (0,33)	1,69 (0,66)	1,988	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=28).

Con respecto a la correlación entre las medidas del 8/30 SRT y las variables sexo y nivel cultural, únicamente el Rdo. LP correlacionó significativamente con el nivel cultural ($r=0,289$, $p=0,036$), y Reconocimiento con sexo ($r=0,313$, $p=0,020$) y nivel cultural ($r=0,39$, $p=0,023$). Se incluyó a ambas como covariables para controlar su efecto. El resultado del ANCOVA mostró un efecto significativo de ambas covariables

sobre el Reconocimiento (sexo: $F_{(1,50)} = 9,942$, $p=0,003$; nivel cultural: $F_{(1,50)} = 9,065$, $p=0,004$). Por otro lado, el nivel cultural no resultó significativo sobre la variable Rdo. LP ($F_{(1,50)} = 3,553$, $p=0,065$). Una vez controlado su efecto, se mantiene la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 51).

Tabla 51. Medias de la ejecución en Recuerdo LP 8/30 SRT para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Reconocimiento	1,81 (0,10)	1,75 (0,09)	0,260	NS

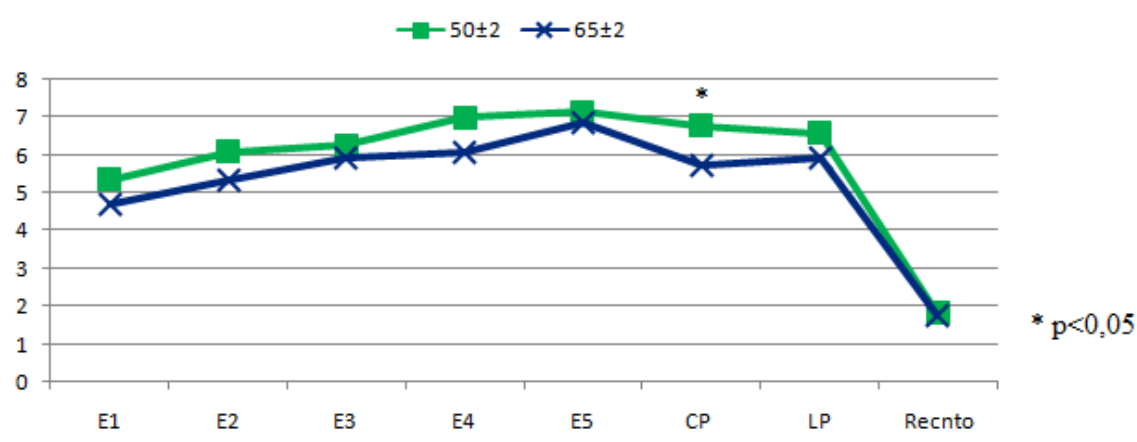


Figura 18. 8/30 SRT, número de fichas colocadas correctamente para los grupos de edad (Reconocimiento ajustado por sexo y nivel cultural).

Subtest de Dibujos (WMS-III)

Los resultados del ANOVA se encuentran en la tabla 52. Como puede observarse, se hallaron diferencias significativas en todas las medidas analizadas, mostrando siempre un peor rendimiento el grupo de 65±2 años.

Tabla 52. Dibujos. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Rdo. Inmediato* ¹	84,35 (10,89)	58,93 (15,43)	49,448	0,000*
Rdo. LP* ¹	70,73 (15,58)	36,71 (15,12)	66,258	0,000
Reconocimiento	44,31 (2,78)	40,17 (2,93)	28,650	0,000
Falsos Positivos	1,85 (1,38)	3,62 (2,54)	10,653	0,002*
Copia	98,96 (2,13)	96,69 (5,23)	4,619	0,038*

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=28).

Dada la correlación significativa entre nivel cultural y las variables Rdo. Inmediato ($r=0,196$, $p=0,050$), Rdo. LP ($r=0,196$, $p=0,050$), Reconocimiento ($r=0,196$, $p=0,050$) y los falsos positivos ($r=-0,219$, $p=0,028$), se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable nivel cultural fue significativa para el rdo. Inmediato ($F_{(1,50)}= 12,677$, $p=0,001$), el Rdo. LP ($F_{(1,97)}= 10,301$, $p=0,002$) y el Reconocimiento ($F_{(1,50)}= 7,094$, $p=0,010$), pero no para los falsos positivos ($F_{(1,50)}= 3,446$, $p=0,069$). Una vez controlado su efecto, los resultados del ANCOVA siguen mostrando diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 53, figura 19).

Tabla 53. Medias de la ejecución en Dibujos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Rdo. Inmediato* ¹	82,80 (2,43)	60,08 (2,38)	43,217	0,000
Rdo. LP* ¹	69,07 (2,82)	38,86 (2,76)	56,761	0,000
Reconocimiento	44,04 (0,54)	40,36 (0,52)	23,151	0,000

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=27).

Teniendo en cuenta las diferencias obtenidas en las variables de Copia, nos planteamos estudiar la posible influencia de esta variable sobre las medidas de recuerdo (inmediato, largo plazo y reconocimiento). Para ello se realizó un ANCOVA introduciendo la covariable Copia, dada su correlación con las medidas de Rdo. Inmediato ($r=0,345$, $p=0,011$), Rdo. LP ($r=0,355$, $p=0,008$) y Reconocimiento ($r=0,436$, $p=0,001$). El ANCOVA mostró que la covariable Copia no tuvo un efecto significativo sobre el Rdo. Inmediato ($F_{(1,49)}= 1,579$, $p=0,215$) y el Rdo. LP ($F_{(1,49)}= 2,037$, $p=0,160$), pero sí sobre el Reconocimiento ($F_{(1,50)}= 5,108$, $p=0,028$). Una vez controlado los efectos del rendimiento en Copia y del nivel cultural ($F_{(1,50)}= 5,289$, $p=0,026$), se mantenían las diferencias significativas entre grupos (tabla 54).

Tabla 54. Medias de la ejecución en reconocimiento para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural y Copia.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=27)	F	P
Reconocimiento	43,82 (0,53)	40,56 (0,51)	18,319	0,000

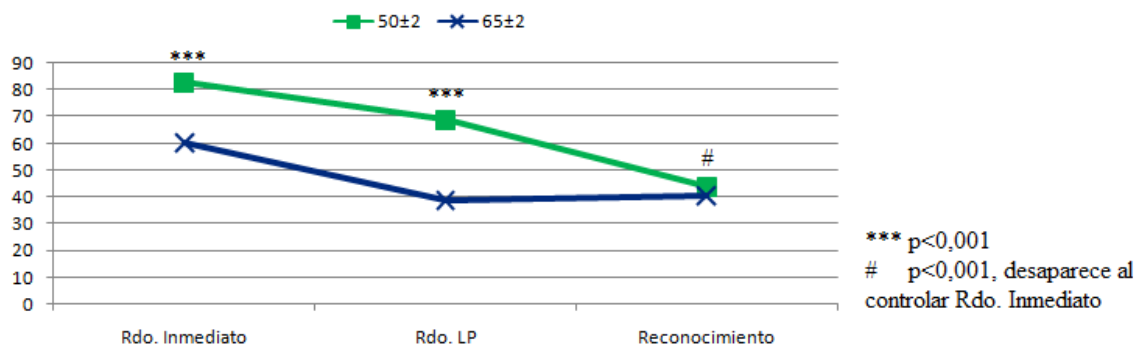


Figura 19. Subtest de Dibujos (WMS-III), puntuación en recuerdo inmediato, LP y reconocimiento. Grupos de edad ajustados por nivel cultural (Reconocimiento también ajustado por rendimiento en Copia).

Influencia de la adquisición en el Recuerdo Inmediato sobre el Recuerdo LP y Reconocimiento:

Dadas las diferencias obtenidas en el Recuerdo Inmediato, como medida de adquisición, nos propusimos estudiar en qué medida el rendimiento en la tarea de Recuerdo LP y Reconocimiento dependían de este nivel de adquisición inicial. Ambas medidas correlacionaban con el Recuerdo Inmediato (Recuerdo LP: $r=0,878$, $p=0,000$; Reconocimiento: $r=0,782$, $p=0,000$). Por tanto se procedió a realizar dos ANCOVAS independientes introduciendo las covariables recuerdo inmediato, nivel cultural y copia (esta última sólo en el caso de Recuerdo LP).

Con respecto al análisis de la variable **Recuerdo Demorado**, las covariables nivel cultural y copia no resultaron significativas (Nivel Cultural: $F_{(1,47)}=0,353$, $p=0,555$; Copia: $F_{(1,47)}=0,452$, $p=0,505$) y, por tanto, se excluyeron del análisis. Una vez controlado el efecto del Recuerdo Inmediato ($F_{(1,50)}=58,936$, $p=0,000$), las diferencias entre los grupos de edad en Recuerdo Demorado seguían siendo significativas (tabla 55). En cuanto a la variable **Reconocimiento**, la covariable nivel cultural no resultó significativa ($F_{(1,49)}=0,407$, $p=0,527$), y por tanto se excluyó del análisis. Una vez controlado el efecto del Recuerdo Inmediato ($F_{(1,51)}=35,650$, $p=0,000$), las diferencias entre los grupos de edad en el reconocimiento dejaban de ser significativas (tabla 55).

Tabla 55. Medias de la ejecución en reconocimiento de Dibujos, para los grupos de edad ajustadas por el rendimiento en el recuerdo inmediato.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=28)	F	P
Rdo. LP* ¹	58,78 (15,58)	48,66 (15,12)	5,774	0,020
Reconocimiento	42,49 (2,78)	41,87 (2,93)	0,548	NS

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=27).

Torre de Hanoi

Ambos grupos se diferenciaron significativamente en el número de errores tipo 1 cometidos en la curva de aprendizaje, en los índices de aprendizaje de tiempo y errores tipo 1, así como en el tiempo empleado en el ensayo de recuerdo a largo plazo. En las tres medidas, el grupo de 65±2 años obtuvo un peor rendimiento (tabla 56 y figuras 20 y 22).

Tabla 56. Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi. Edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=27)	F	P
Curva total movimientos	135,73 (31,93)	126,33 (25,55)	1,405	NS
Curva tiempo total	401,69 (181,95)	511,77 (276,05)	2,914	NS
Curva total errores tipo 1	0,12 (0,33)	1,67 (3,58)	5,015	0,034*
Curva total errores tipo 2	0,77 (1,45)	1,37 (1,90)	1,679	NS
Ind.Aprend. movimientos	1,50 (10,12)	4,86 (10,80)	1,315	NS
Ind.Aprend. tiempos	22,71 (45,22)	55,96 (64,58)	4,565	0,038
Ind.Aprend. errores tipo 1	0,00 (0,14)	0,43 (0,82)	7,118	0,013*
Ind.Aprend. errores tipo 2	0,17 (0,69)	0,33 (0,67)	0,739	NS
LP total movimientos	24,23 (7,22)	27,22 (9,51)	1,654	NS
LP tiempo total	54,81 (21,57)	83,56 (46,40)	8,466	0,006*
LP total errores tipo 1	0,04 (0,20)	0,07 (0,27)	0,305	NS
LP total errores tipo 2	0,04 (0,20)	0,15 (0,36)	1,900	NS*
Ensayos con éxito	4,77 (0,43)	4,81 (0,40)	0,161	NS

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

El análisis de correlaciones mostró que la variable sexo estaba relacionada significativamente con los índices de aprendizaje de errores tipo 1 ($r=-0,273$, $p=0,48$) y

errores tipo 2 ($r=-0,325$, $p=0,018$). Por otro lado, la variable nivel cultural no mostró ninguna relación significativa con las variables de la Torre de Hanoi. Se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar el efecto del sexo. La covariable sexo fue significativa en ambos casos (índice de aprendizaje errores tipo 1: $F_{(1,53)}= 5,502$, $p=0,023$; índice de aprendizaje errores tipo 2: $F_{(1,53)}= 6,342$, $p=0,015$). Una vez controlado el efecto de la covariable sexo, se mantenían las diferencias en el índice de aprendizaje errores tipo 1, mostrando un peor rendimiento el grupo de mayor edad. Por otro lado, se mantiene la ausencia de diferencias en el índice de aprendizaje errores tipo 2 (tabla 57).

Tabla 57. Medias de la ejecución en los índices de aprendizaje de errores tipo 1 y tipo 2 para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=27)	F	P
Índice de aprendizaje errores tipo 1	-0,012 (0,111)	0,437 (0,109)	8,271	0,006
Índice de aprendizaje errores tipo 2	0,159 (0,127)	0,347 (0,124)	1,126	NS

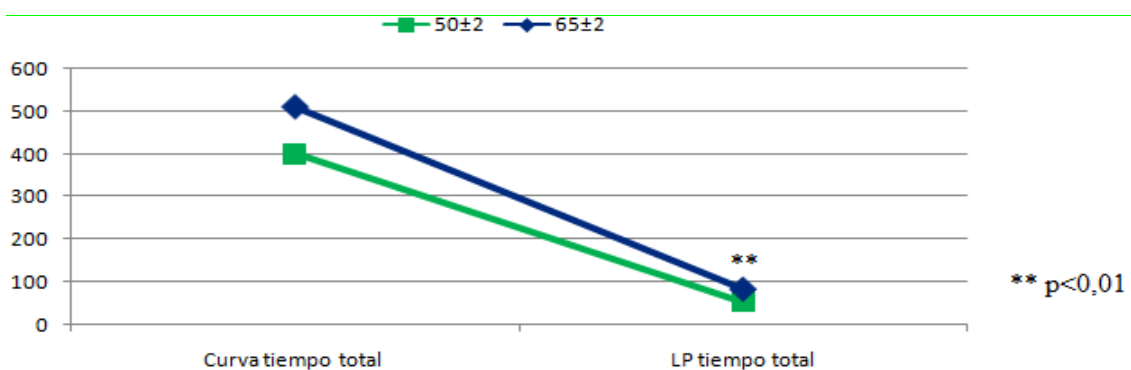


Figura 20. . Torre de Hanoi, tiempo en curva de aprendizaje y recuerdo demorado para los grupos de edad.

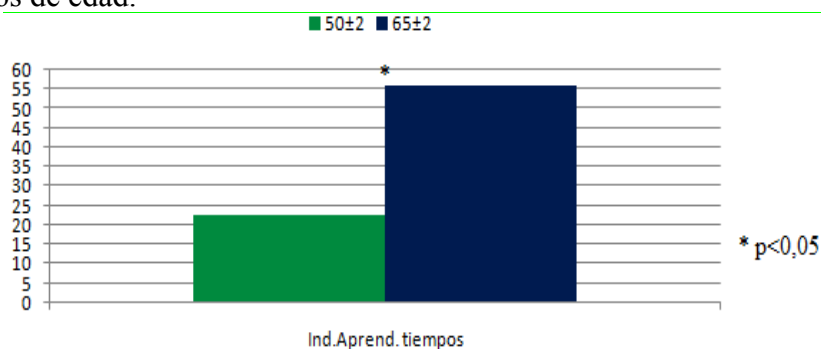


Figura 21. Índice de aprendizaje tiempos para los grupos de edad.

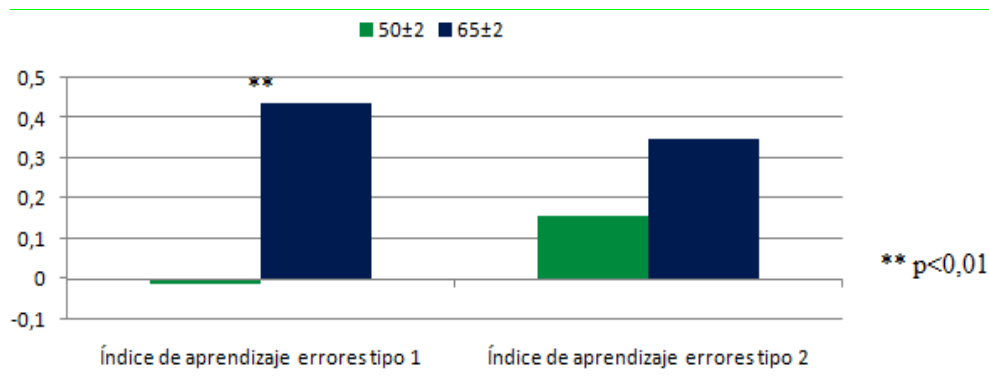


Figura 22. Índice de aprendizaje errores tipo 1 y 2. Grupos de edad ajustados por sexo.

FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

Con respecto a la muestra de 50±2 años, una vez administrada la tarea de TDAS se decidió eliminar un ítem de cada modalidad (sustantivos y acciones), dado el alto porcentaje de errores cometido en los mismos. Para hacer comparables los datos del grupo de 50±2 y 65±2 años, se trabajó sobre el porcentaje de aciertos y errores, y no sobre las puntuaciones directas.

En el análisis de la Denominación de Acciones y Sustantivos nos interesaba estudiar las diferencias entre los grupos de edad, pero también conocer si existían diferencias en el rendimiento según se tratara de la modalidad Acciones o Sustantivos, así como la posible interacción entre ambos factores (edad * modalidad). Para ello, realizamos un análisis de varianza de medidas repetidas. Se tomó la clase gramatical de la tarea (sustantivos vs. acciones) como variable independiente intragrupo y la edad como variable independiente intergrupo. Como variables dependientes se estudiaron el porcentaje de aciertos, el tiempo medio de aciertos y el porcentaje de errores. A continuación se presentan los resultados de estos análisis por separado.

Con respecto al porcentaje de **aciertos**, se introdujo la covariable nivel cultural dada su relación significativa con el porcentaje de aciertos en ambas modalidades (sustantivos: $r=0,430$, $p=0,001$; acciones: $r=0,362$, $p=0,008$). La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo ($F_{(1, 50)}=6,111$; $p=0,017$). Una vez controlada su

influencia, se obtuvo un efecto significativo del factor edad ($F_{(1, 50)} = 8,355$, $p=0,006$, 50 ± 2 años > 65 ± 2 años), pero no de la modalidad ($F_{(1,50)} = 0,106$, $p=0,746$). Además, la interacción entre edad y modalidad resultó significativa ($F_{(1,50)} = 4,967$, $p=0,030$). El grupo de 50 ± 2 años presentaba un mayor porcentaje de aciertos que el grupo de 65 ± 2 años sólo en la modalidad de acciones, y únicamente existían diferencias entre modalidades en el grupo de 65 ± 2 , con un mayor porcentaje de sustantivos que de acciones (tablas 58, 59 y 60, figura 23).

Tabla 58. Efecto principal del factor edad. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=28)	F	p
Aciertos	96,675 (1,400)	90,965 (1,319)	8,355	0,006

Tabla 59. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural.

	Sustantivos	Acciones	F	p
Aciertos	94,837 (0,909)	92,804 (1,153)	0,106	NS

Tabla 60. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad gramatical * grupo de edad. Porcentajes de aciertos ajustados por nivel cultural.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=28)	F	p
Sustantivos	96,632 (1,361)	93,042 (1,282)	3,498	NS
Acciones	96,719 (1,726)	88,888 (1,626)	10,338	0,002
F	0,004	10,686		
p	NS	0,002		

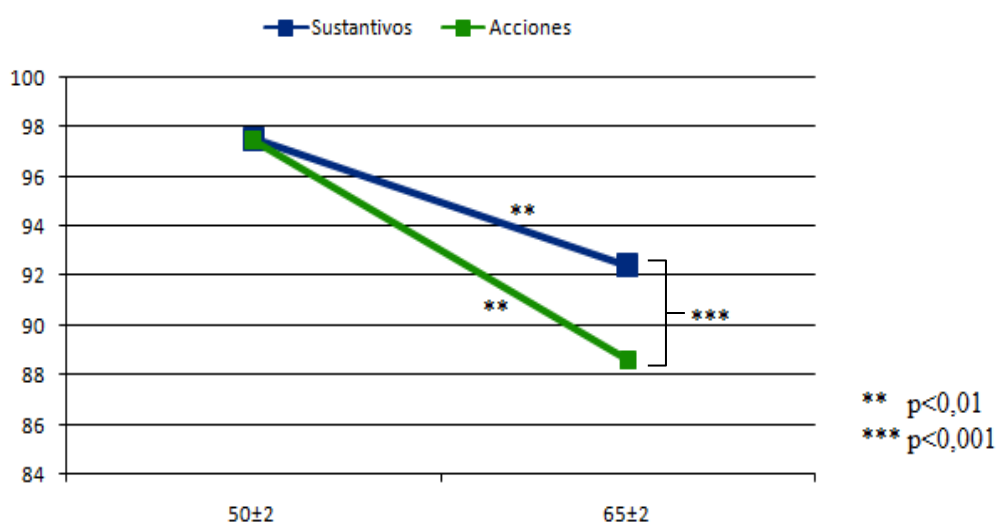


Figura 23. Porcentaje de aciertos en denominación sustantivos y denominación de acciones por grupos de edad.

En cuanto al **tiempo medio de los aciertos**, se introdujo la covariable nivel cultural dada su relación significativa con el porcentaje de aciertos en la modalidad de acciones ($r=-0,447$, $p=0,001$). No obstante, la covariable nivel cultural no resultó significativa ($F_{(1,50)}=0,015$; $p=0,902$). Por lo tanto, se excluyó del modelo y se realizó un nuevo análisis. Los resultados muestran que la edad ejerce un efecto significativo sobre el tiempo medio de los aciertos, de tal manera que los sujetos de 65 ± 2 años presentan un peor rendimiento que los de 50 ± 2 ($F_{(1,52)}=19,743$; $p=0,000$). Por otro lado, no se obtuvo un efecto significativo del factor modalidad ($F_{(1,52)}=0,580$; $p=0,450$) ni de la interacción edad*modalidad ($F_{(1,52)}=0,417$; $p=0,521$).

Tabla 61. Efecto principal del factor edad. Tiempo medio de aciertos.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=29)	F	p
Tiempo	1205,21 (158,28)	2164,90 (146,96)	19,743	0,000

*entre paréntesis error típico

Tabla 62. Efectos simples grupo de edad para las dos modalidades. Tiempo de aciertos.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=29)	F	p
Sustantivos	1217,986 (309,081)	1192,425 (80,940)	6,823	0,012
Acciones	2319,686 (286,975)	2010,103 (75,151)	54,808	0,000

Tabla 63. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Tiempo medio de aciertos.

	Sustantivos	Acciones	F	p
Tiempo	1809,64 (1628,09)	1631,55 (574,51)	0,580	NS

Por último, en el análisis del porcentaje de **errores** se introdujo la covariable nivel cultural dada su relación significativa con el porcentaje de errores en ambas modalidades (sustantivos: $r=-0,422$, $p=0,001$; acciones: $r=-0,350$, $p=0,010$). La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo ($F_{(1,50)}=5,293$; $p=0,026$). Una vez controlada su influencia, se obtuvo un efecto significativo del factor edad ($F_{(1,50)}=12,984$, $p=0,001$), de tal manera que el grupo de 65 ± 2 años cometía más errores, pero no del factor modalidad ($F_{(1,50)}=0,675$, $p=0,415$). Además, la interacción entre edad y

modalidad resultó significativa ($F_{(1,50)} = 4,741$, $p=0,034$). El grupo de 65 ± 2 años presentaba un mayor porcentaje de errores que el grupo de 50 ± 2 años en ambas tareas pero sólo existían diferencias entre modalidades en el grupo de 65 ± 2 , con un mayor porcentaje de errores en acciones (tablas 64, 65 y 66).

Tabla 64. Efecto principal del factor edad. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=28)	F	p
Errores	1,906 (1,179)	7,901 (1,111)	12,984	0,001

Tabla 65. Efecto principal del factor modalidad gramatical. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural.

	Sustantivos	Acciones	F	p
Errores	3,382 (0,766)	6,425 (0,998)	0,675	NS

Tabla 66. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad gramatical * grupo de edad. Porcentajes de errores ajustados por nivel cultural.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=29)	F	p
Sustantivos	1,334 (1,147)	2,478 (1,494)	6,410	0,015
Acciones	5,430 (1,080)	10,372 (1,407)	14,034	0,000
F	0,856	18,003		
p	NS	0,000		

Análisis cualitativo del tipo de error

Con el objetivo de profundizar en el estudio del efecto de la edad sobre la denominación, se realizó un análisis de los errores cometidos por los participantes.

En primer lugar, con respecto a la tarea de **denominación de sustantivos**, se realizó un MANOVA de medidas repetidas donde se introdujo la edad como variable independiente intergrupo y el tipo de error (semántico, visoperceptivo, mixto y otro), como variable independiente intragrupo. Además, se analizó como variable dependiente el porcentaje de error cometido. Por último, dada la relación de la variable nivel cultural con los errores de tipo semántico ($r=-0,272$, $p=0,047$), visoperceptivo ($r=-0,341$, $p=0,012$) y mixto ($r=-0,386$, $p=0,004$), así como la relación entre el sexo y los errores de tipo semántico ($r=0,268$, $p=0,048$), se introdujeron como covariables. Una vez

constatada la ausencia de efecto de las covariables nivel cultural ($F_{(3, 150)}=1,838$, $p=0,143$) y sexo ($F_{(3, 150)}=0,744$, $p=0,527$), se repitió el MANOVA excluyendo ambas covariables.

Se escogió la estimación de la esfericidad de Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,849$) para la corrección de los grados de libertad, dada la no esfericidad de la matriz de covarianza error ($\chi^2_{(5)}=12,618$; $p=0,027$). El factor tipo de error resultó significativo ($F_{(2,548, 135,031)}=4,160$, $p=0,011$). Los sujetos cometían un mayor porcentaje de errores de tipo semántico en comparación con los errores de tipo otro, independientemente del grupo de edad (tabla 67 y figura 24). No se obtuvieron diferencias significativas en otros pares de contrastes post hoc. El factor edad resultó asimismo significativo ($F(1, 53)=5,325$, $p=0,025$), mostrando el grupo de 65 ± 2 años un mayor porcentaje de errores, independientemente del tipo (tabla 68 y figura 25). Por otro lado, no se obtuvo un efecto significativo de la interacción tipo de error por grupo de edad ($F_{(2,548, 135,031)}=2,537$, $p=0,069$).

Tabla 67. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error.

	semántico	viso-perceptivo	mixto	otros	F	P
Porcentajes de error	1,16 (0,29)	1,32 (0,36)	1,02 (0,31)	0,28 (0,13) ^a	4,160	0,011

^a $p<0,05$ entre el tipo de error semántico y otros.

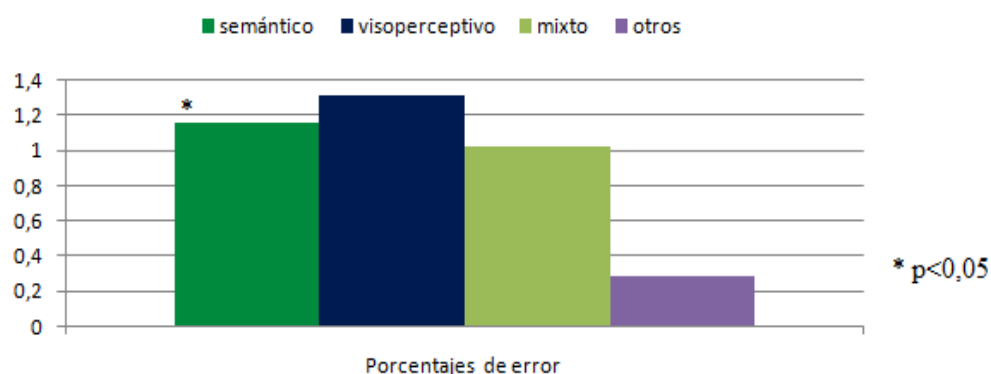


Figura 24. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error.

Tabla 68. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Porcentajes de error	0,47 (0,30)	1,42 (0,28)	5,325	0,025

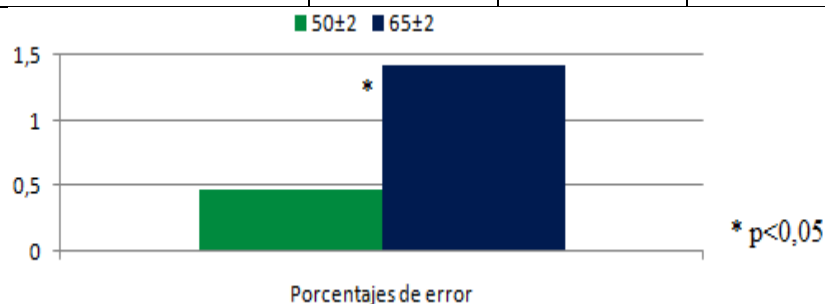


Figura 25. Denominación de sustantivos. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error.

A pesar de que no existía una interacción significativa entre el tipo de error y el grupo de edad en denominación de sustantivos, los contrastes de efectos parciales mostraron que el grupo de 65±2 años cometía un mayor porcentaje de errores exclusivamente en el tipo visoperceptivo y mixto, y no en el tipo de error semántico y “otros”. Dado que la categoría mixto incluye errores que pueden ser clasificados tanto semánticamente como visoperceptivamente, se analizó en qué medida las diferencias constatadas en el tipo de error visoperceptivo podían influir en el tipo de error mixto. Ambas medidas correlacionaban significativamente ($r=0,697$, $p=0,000$). Esta relación también era significativa cuando se controlaba el efecto de la variable nivel cultural ($r=0,649$, $p=0,000$). Por tanto, se realizó un ANCOVA controlando el efecto de la covariable tipo de error visoperceptivo ($F_{(1,52)}=42,192$, $p=0,000$). El nivel cultural se excluyó como covariable dado que no resultó significativo ($F_{(1,50)}=2,311$, $p=0,135$). Los resultados del ANCOVA mostraron que las diferencias entre grupos en cuanto al porcentaje de errores de tipo mixto desaparecían una vez controlado el efecto de la covariable porcentaje de errores de tipo visoperceptivo (tabla xxx).

Tabla 69. Medias del porcentaje de errores de tipo mixto en sustantivos del TDAS, para los grupos de edad ajustadas por el porcentaje de errores de tipo visoperceptivo.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=29)	F	P
Errores de tipo mixto	0,89 (0,34)	1,19 (0,33)	0,391	NS

En segundo lugar, con respecto a la tarea de **denominación de acciones**, se realizó el mismo MANOVA de medidas repetidas que para los sustantivos, incluyendo la edad como variable independiente intergrupo y el tipo de error (semántico, visoperceptivo, mixto, sustantivación, oración y otro), como variable independiente intragrupo. Como variable dependiente se incluyó el porcentaje de errores cometidos. Además, dada la relación de la variable nivel cultural con los errores de tipo visoperceptivo ($r=-0,367$, $p=0,007$) y mixto ($r=-0,302$, $p=0,028$), se procedió a introducirla como covariable. Se escogió la estimación de la esfericidad de Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,347$) para la corrección de los grados de libertad, dada la no esfericidad de la matriz de covarianza error ($\chi^2_{(14)}=215,245$; $p=0,000$). La covariable resultó significativa ($F_{(1,737, 86,847)}=3,299$, $p=0,048$).

Una vez controlado el efecto de la covariable nivel cultural, el factor tipo de error resultó significativo ($F_{(1,737, 86,847)}=10,880$, $p=0,000$). Los sujetos cometían un mayor porcentaje de errores de tipo visoperceptivo en comparación con los otros 5 tipos de error, independientemente del grupo de edad (tabla 70 y figura 26). No se obtuvieron diferencias significativas en otros pares de contrastes post hoc. El factor edad resultó asimismo significativo ($F(1, 50)=8,999$, $p=0,004$), mostrando que el grupo de 65 ± 2 años cometía un mayor porcentaje de errores, independientemente del tipo (tabla 71 y figura 27). Por otro lado, no se obtuvo un efecto significativo de la interacción tipo de error por grupo de edad ($F_{(1,737, 86,847)}=2,609$, $p=0,087$).

Tabla 70. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error, ajustadas por nivel cultural.

	semán- tico	viso- percepti vo	mixto	sustanti - vación	oración	otros	F	P
Porcen- taje de error	0,36 (0,23)	3,93 (0,67) ^a	0,72 (0,23)	0,09 (0,09)	0,54 (0,21)	0,11 (0,10)	10,88 0	0,000

^a $p<0,05$ entre el tipo de error visoperceptivo y semántico, mixto, sustantivación, oración y otros.

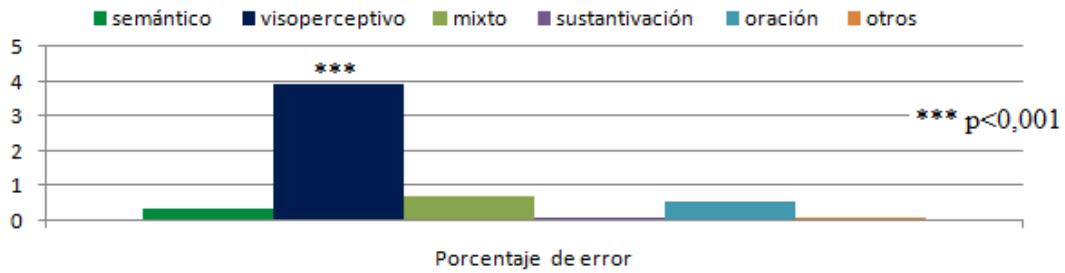


Figura 26. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los distintos tipos de error, ajustadas por nivel cultural.

Tabla 71. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad, ajustadas por nivel cultural.

	50±2 (n=25)	65±2 (n=28)	F	P
Porcentajes de error	0,50 (0,22)	1,42 (0,21)	8,999	0,004

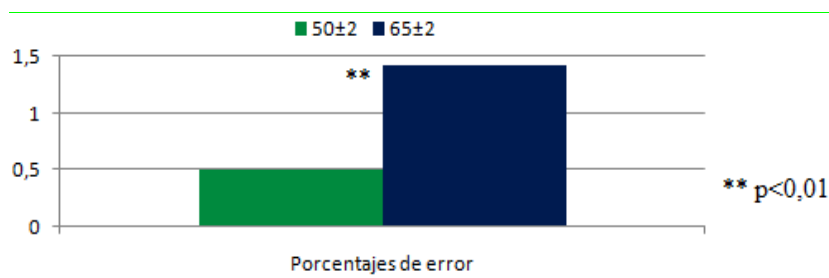


Figura 27. Denominación de acciones. Medias del porcentaje de error para los grupos de edad, ajustadas por nivel cultural.

En resumen, el grupo de 65±2 años presentó un peor rendimiento en las tareas de denominación de sustantivos y acciones. Por un lado, obtienen un menor porcentaje de aciertos y además tardan más tiempo en dar respuestas acertadas. Por otro lado, cometen un mayor porcentaje de errores. Además, los errores parecen relacionarse especialmente con un componente visoperceptivo, aunque en denominación de sustantivos también parece influir un componente semántico.

RESUMEN DE RESULTADOS COMPARACIÓN *MIDDLE-AGE* (50±2 AÑOS) vs. VEJEZ (65±2 AÑOS)

La tabla 72 resume los resultados obtenidos entre los dos grupos de edad tras controlar la influencia del nivel cultural y el sexo. Cuando los contrastes son significativos, se presenta asimismo el tamaño del efecto (η^2 par), siguiendo para su interpretación la convención pequeño (0,10), mediano (0,25) y grande (0,40).

El grupo de 65±2 años mostró un rendimiento significativamente inferior al del grupo de 50±2 años en la mayoría de variables analizadas: puntuación total del MMSE, tiempos de reacción (Tiempo de Decisión, Tiempo Motor y Tiempo Total), lámina A del TMT, Cubos (diseños de 4 cubos, diseños de 9 cubos, puntuación total según WAIS), Dígitos, Localización Espacial, STROOP, Fluidez verbal ante consigna fonética y de acciones, alternancias y coordinación motora, Textos (recuerdo inmediato y demorado libre), TAVEC (curva de aprendizaje, recuerdo largo plazo (libre y con claves), intrusiones recuerdo con claves, perseveraciones), Recuerdo a corto plazo del 8/30 SRT, Dibujos (Inmediato, LP y copia), Torre de Hanoi (número de errores tipo 1 en curva de aprendizaje, índices de aprendizaje tiempo y errores tipo 1 tiempo en el ensayo a LP), y Test de denominación de acciones y sustantivos (sustantivos: errores y tiempo medio aciertos; acciones: aciertos, errores y tiempo medio aciertos).

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en el PASAT, FRT, JLOT, Fluidez verbal ante consigna semántica, Índice de interferencia de Golden en la tarea de Stroop, inhibición motora, reconocimiento historia A e historia B en Textos, TAVEC (Curva ensayo 1, Curva Índice de ganancia, historia B interferencia, Recuerdo CP, Intrusiones Recuerdo libre, Reconocimiento, Falsos Positivos en el reconocimiento), 8/30 SRT (curva de aprendizaje, recuerdo LP, reconocimiento, historia B interferencia), Dibujos (Reconocimiento), Torre de Hanoi (movimientos curva de aprendizaje y LP, número de ensayos con éxito) y en el Test de denominación de acciones y sustantivos (aciertos sustantivos).

Tabla 72. Resumen de los resultados obtenidos al comparar *middle-age* y envejecimiento (50±2 vs. 65±2). Mayor (>) significa mejor rendimiento.

Medidas estudiadas	Post hoc	η^2 par
MMSE Puntuacion total	50±2 > 65±2	0,09
PC VIENNA Tiempo de Decisión	50±2 > 65±2	0,32
PC VIENNA Tiempo de Motor	50±2 > 65±2	0,25
PC VIENNA Tiempo Total	50±2 > 65±2	0,41
PASAT	NS.	-
TMT-A	50±2 > 65±2	0,33
FRT	NS.	-
JLOT 1-15	NS.	-
JLOT 16-30	NS.	-
JLOT total	NS.	-
CUBOS Puntuación Total según manual del WAIS	50±2 > 65±2	0,23
CUBOS diseños 4 bloques	50±2 > 65±2	0,08
CUBOS diseños 9 bloques	50±2 > 65±2	0,11
Dígitos Directos puntuación	50±2 > 65±2	0,11
Dígitos Directos span	NS.	-
Dígitos Inversos puntuación	50±2 > 65±2	0,14
Dígitos Inversos span	50±2 > 65±2	0,13
LoE Directos puntuación	50±2 > 65±2	0,29
LoE Directos span	50±2 > 65±2	0,20
LoE Inversos puntuación	50±2 > 65±2	0,31
LoE Inversos span	50±2 > 65±2	0,32
STROOP lámina 1	50±2 > 65±2	0,25
STROOP lámina 2	50±2 > 65±2	0,34
STROOP lámina 3	50±2 > 65±2	0,32
STROOP Índice de Interferencia de Golden	NS.	-
Fluidez fonética	50±2 > 65±2	0,18
Fluidez fonética número de cambios	50±2 > 65±2	0,14
Fluidez fonética tamaño medio de la agrupación	NS.	-
Fluidez semántica	NS.	-
Fluidez semántica número de cambios	50±2 > 65±2	0,09
Fluidez semántica tamaño medio de la agrupación	NS.	-
Fluidez acciones	50±2 > 65±2	0,27
Alternancias motoras	50±2 > 65±2	0,88
Coordinación recíproca	50±2 > 65±2	0,37
Inhibición motora	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato A	50±2 > 65±2	0,12
TEXTOS Rdo. Inmediato B1	50±2 > 65±2	0,12
TEXTOS Rdo. Inmediato B2	50±2 > 65±2	0,17
TEXTOS Aprendizaje B	50±2 > 65±2	0,08
TEXTOS Rdo. Inmediato total (A+B1)	50±2 > 65±2	0,15
TEXTOS Rdo. Inmediato total (A+B1+B2)	50±2 > 65±2	0,18
TEXTOS Rdo. LP A	50±2 > 65±2	0,21
TEXTOS Rdo. LP B	50±2 > 65±2	0,19
TEXTOS Rdo. LP total (A+B)	50±2 > 65±2	0,28
TEXTOS Porcentaje retención	50±2 > 65±2	0,16

TEXTOS Reconocimiento A	NS.	-
TEXTOS Reconocimiento B	NS.	-
TEXTOS Reconocimiento total (A+B)	50±2 > 65±2* ¹	0,11* ¹
TAVEC Curva ensayo 1	NS.	-
TAVEC Curva ensayo 2	50±2 > 65±2	0,11
TAVEC Curva ensayo 3	50±2 > 65±2	0,11
TAVEC Curva ensayo 4	50±2 > 65±2	0,10
TAVEC Curva ensayo 5	50±2 > 65±2	0,10
TAVEC Curva total	50±2 > 65±2	0,16
TAVEC Lista B interferencia	NS.	-
TAVEC Rdo. CP libre	50±2 > 65±2* ²	0,21* ²
TAVEC Rdo. CP con claves semanticas	50±2 > 65±2	0,15
TAVEC Rdo. LP libre	50±2 > 65±2	0,24
TAVEC Rdo. LP con claves semanticas	50±2 > 65±2	0,23
TAVEC Reconocimiento	50±2 > 65±2 * ²	0,10* ²
TAVEC Falsos positivos en el reconocimiento	NS.	-
TAVEC Intrusiones rdo. libre	NS.	-
TAVEC Intrusiones rdo. con claves semanticas	50±2 > 65±2	0,06
TAVEC Perseveraciones	50±2 > 65±2	0,10
8/30 Curva ensayo 1	NS.	-
8/30 Curva ensayo 2	NS.	-
8/30 Curva ensayo 3	NS.	-
8/30 Curva ensayo 4	NS.	-
8/30 Curva ensayo 5	NS.	-
8/30 Curva total	NS.	-
8/30 Lámina B interferencia	NS.	-
8/30 Rdo. CP	50±2 > 65±2	0,08
8/30 Rdo. LP	NS.	-
8/30 Reconocimiento	NS.	-
Dibujos Rdo. Inmediato	50±2 > 65±2	0,46
Dibujos Rdo. LP	50±2 > 65±2	0,53
Dibujos Reconocimiento	50±2 > 65±2 * ³	0,31* ³
Dibujos Falsos positivos en reconocimiento	50±2 > 65±2	0,16
Dibujos Copia	50±2 > 65±2	0,07
HANOI Curva movimientos	NS.	-
HANOI Curva tiempo	NS.	-
HANOI Curva errores tipo 1	50±2 > 65±2	0,09
HANOI Curva errores tipo 2	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje movimientos	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje tiempo	50±2 > 65±2	0,09
HANOI Índice aprendizaje errores tipo 1	50±2 > 65±2	0,14
HANOI Índice aprendizaje errores tipo 2	NS.	-
HANOI LP movimientos	NS.	-
HANOI LP tiempo	50±2 > 65±2	0,14
HANOI LP errores tipo 1	NS.	-
HANOI LP errores tipo 2	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. aciertos	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. errores	50±2 > 65±2	0,11

DENOMIN. SUSTANT. tiempo medio aciertos	50±2 > 65±2	0,12
DENOMIN. ACCIONES aciertos	50±2 > 65±2	0,17
DENOMIN. ACCIONES errores	50±2 > 65±2	0,22
DENOMIN. ACCIONES tiempo medio aciertos	50±2 > 65±2	0,51

*¹ Las diferencias entre grupos en TEXTOS Reconocimiento total desaparecen al controlar la variable TEXTOS Recuerdo Inmediato total; *² Las diferencias entre grupos en TAVEC Rdo. CP libre y TAVEC Reconocimiento desaparecen al controlar la variable TAVEC Curva total; *³ Las diferencias entre grupos en DIBUJOS Reconocimiento desaparecen al controlar la variable DIBUJOS Rdo. Inmediato.

2.4. DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente estudio es conocer los cambios cognitivos que tienen lugar entre la etapa de *middle-age* y el inicio de la vejez. Para ello, hemos contrastado un grupo de sujetos de 50 ± 2 años, como punto intermedio del periodo de *middle-age*, frente a un grupo de 65 ± 2 años, representando el inicio de la vejez. Con ello, hemos minimizado los efectos de cohorte en las comparaciones transversales, ya que los grupos de edad que no distan más de 15 años entre sí. Se ha realizado una exploración de un amplio espectro de funciones cognitivas, controlando la influencia de los factores moduladores nivel cultural y sexo. A continuación se discuten los resultados obtenidos en la comparación de ambos grupos de edad, una vez controlada la influencia de estos factores.

En el **screening global**, todos los participantes mostraban normalidad en el nivel de desempeño cognitivo, conductual y funcional, y ambos grupos no difirieron en la BDRS y el FAQ. Además, eran comparables en cuanto al nivel de habilidad y/o de conocimientos generales estimado a partir del subtest de Información (WAIS-III). Con respecto al estado emocional, ningún participante mostraba indicios de depresión, y los dos grupos eran comparables en la escala aplicada (GDS-Yessavage).

Aunque, todos los participantes presentaban una puntuación normal en el MMSE, se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de edad mostrando el grupo de 65 ± 2 años un peor rendimiento. Sin embargo, el pequeño tamaño de efecto obtenido (η^2 par = 0,09) indica que existe un gran solapamiento entre ambos grupos de edad en esta tarea, con lo cual, dicho resultado debe ser interpretado con cautela. De cualquier manera, el efecto de la edad sobre la puntuación del MMSE es un hallazgo frecuente en la literatura científica (Bleecker et al., 1988; Tombaugh y McIntyre, 1992; Crum et al., 1993; Bravo et al., 1998, Lezak et al., 2004). En este sentido, el declive del estado cognitivo general apresado por el MMSE, dentro del contexto de la normalidad, parece ser una característica definitoria del propio proceso de envejecimiento normal.

En cuanto a la **velocidad de procesamiento**, el grupo de 65 ± 2 años rindió significativamente peor que el grupo de 50 ± 2 años, tanto en el tiempo de respuesta

cognitivo, como en el tiempo de respuesta motor y tiempo de respuesta total. Por tanto, nuestros hallazgos indican que en el rango de edad estudiado, la edad influye negativamente tanto sobre la toma de decisión a nivel cognitivo como sobre la ejecución de la respuesta motora. Estos resultados se ven apoyados por dos estudios recientes llevados a cabo con grupos de edad muy similares a los nuestros. En el trabajo de Gautam et al. (2011), el grupo de mayor edad (64-68 años) presentó un peor rendimiento que el grupo de *middle-age* (44-48 años) en tres medidas de velocidad de procesamiento: tiempo de respuesta simple, tiempo de respuesta de elección y SDMT. Asimismo, Anstey et al. (2005) describieron un peor rendimiento en el grupo de mayor edad (60-64 años) frente al grupo de *middle-age* (40-44 años) en las mismas medidas de tiempos de respuesta simple y de elección. En ambos estudios, la medida de tiempo de respuesta de elección es similar a la utilizada en nuestro trabajo. Sin embargo, los autores no detallan si se trata de una medida “pura” de respuesta de decisión cognitiva, o incluye también el componente de respuesta motora. De cualquier manera, en ninguno de los dos estudios los autores disociaron los componentes cognitivo y motor. Esta disociación tampoco se ha tenido en cuenta en otros estudios que incluyen participantes en fase de *middle-age* y vejez (Hultsch et al., 1992; Cerhan et al., 1998; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Brickman et al., 2006). Por tanto, nuestros resultados suponen una aportación novedosa en cuanto a que disociamos los componentes cognitivo y motor en la velocidad de procesamiento, y las diferencias de edad obtenidas. Por otro lado, el deterioro de la velocidad de procesamiento asociado a la edad también ha sido descrito en estudios centrados específicamente en la etapa de la vejez (Wilson et al., 2004; Van Hooren et al., 2007), así como en estudios que incluyen muestras con un amplio rango de edad (Baltes et al., 1999; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Bunce y Macready, 2005; Brickman et al., 2006; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009).

Con respecto a las **funciones atencionales**, hallamos un efecto significativo de la edad en la Lámina A del TMT, de tal manera que el grupo de 65±2 años mostraba un peor rendimiento que el grupo de 50±2 años. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en la tarea del PASAT. Con respecto al TMT, nuestros resultados se ven respaldados por los obtenidos por Gautam et al. (2011) con esta misma tarea y con grupos de edad similares a los nuestros (44-48 vs. 64-68 años). Este efecto de la edad sobre el TMT-A también ha sido descrito en estudios incluyendo muestras con un

amplio rango de edad (Brickman et al., 2006). En cuanto al PASAT, no obtuvimos un efecto de la edad sobre esta tarea de mantenimiento atencional. Nuestros resultados contrastan con los obtenidos por Thompson et al. (2012), quienes encontraron diferencias significativas al comparar un grupo de *middle-age* (40-64) frente a sujetos en fase de vejez (65-89 años). No obstante, como puede observarse, en ambos grupos el rango de edad era mayor que el utilizado en nuestro trabajo, incluyendo sujetos hasta los 89 años. Asimismo, hay que recordar que en nuestra versión del PASAT simplificamos la tarea original sustituyendo el componente de cálculo mental por respuestas de tipo mayor-menor. Estas diferencias metodológicas pueden explicar la discrepancia en los resultados.

Las diferencias obtenidas en nuestro estudio en el TMT, junto a la ausencia de diferencias significativas en la tarea del PASAT, sugieren que el déficit apresado entre los 50 y 65 años podría relacionarse más con deterioro en el componente de rastreo y coordinación visomotora de la tarea de TMT, que con un déficit en la focalización y mantenimiento atencional.

Por tanto, nuestros resultados apoyarían el que el mantenimiento atencional no se deteriora en el intervalo de edad estudiado. No obstante, estudios como el de Thompson et al. (2012) sugieren que el mantenimiento atencional podría estar alterado cuando se incluyen amplios rangos de edad, o por lo menos, sujetos de muy avanzada edad (>85 años) y, especialmente, en las tareas atencionales más complejas. Los resultados obtenidos por Zhou et al. (2011) y Andrés et al. (2006) apoyan esta idea de la complejidad de la tarea en otros componentes de la atención. En ambos trabajos, los sujetos de mayor edad rendían peor en las tareas atencionales más complejas, pero no en el componente más básico de orientación. Sin embargo, algunos autores han encontrado que, independientemente de la complejidad de la tarea atencional, cuando se controla la velocidad de procesamiento, la edad parece dejar de tener un efecto al comparar muestras de adultos jóvenes y sujetos en fase de vejez (Fernández-Duque y Black, 2006; Jennings et al., 2007).

En cuanto a las funciones **visoperceptivas** y **visoespaciales**, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de 50±2 años y 65±2 años en el FRT y el JLOT. La literatura científica con respecto al efecto de la edad en estas funciones no es

abundante. Con respecto a las capacidades visoperceptivas, varios autores han sugerido que el rendimiento en tareas simples y pasivas, como la comparación de la forma, color o la luminosidad, no parece verse muy afectada por la edad (Bäckman et al., 2004; Iachini et al., 2009). Con respecto al FRT, esta tarea requiere la puesta en marcha de procesos más complejos para integrar una gran cantidad de información visoperceptiva y visoespacial específica. Nuestros resultados se ven apoyados por los obtenidos en estudios con diferentes rangos de edad (Benton et al., 1981; Ardila y Roselli, 1989; Searcy et al., 1999; Habak et al., 2008). En el caso del estudio de Benton et al. (1981) se obtuvo un deterioro en el FRT únicamente a partir de los 80 años, al ser comparados con sujetos menores de 65 años. Con respecto a las funciones visoespaciales, nuestros resultados van en la línea de lo defendido por autores como Ivnik et al. (1996), Finkel et al. (2003), Lezak et al. (2004) y Salthouse (2009), quienes no encuentran cambios en el funcionamiento espacial, o cuando estos están presentes, parecen producirse sólo en las fases tardías de la vejez.

En las **funciones visoconstructivas**, sin embargo, sí obtuvimos un efecto de la edad tanto en el subtest de Cubos del WAIS como en la Copia de Dibujos de la WMS. Con respecto a la tarea de Cubos, el grupo en etapa de vejez rendía significativamente peor que el grupo de *middle-age*, tanto en la puntuación total según el procedimiento estandar del WAIS, como en el número de cubos colocados correctamente en los diseños sencillos (4 bloques) y complejos (9 bloques). Estas diferencias, además, se mantenían una vez controlado el efecto de la destreza manipulativa. Estos resultados indican que existe un deterioro claro en la capacidad visoconstructiva en el rango de edad estudiado, y que estas diferencias no pueden atribuirse a factores como la destreza manipulativa. Además, estas diferencias se obtuvieron con la modalidad de tiempo prolongado, esto es, en una condición donde se reducen las exigencias temporales, equiparando así las oportunidades entre los sujetos más jóvenes y de mayor edad. Por lo tanto, las diferencias tampoco pueden atribuirse a la velocidad de procesamiento. Este deterioro en el rendimiento en Cubos coincide con los datos aportados por Finkel et al. (2003) en una muestra de 44 a 80 años, quienes describieron un declive en el rendimiento hasta los 65 años y una importante aceleración en el deterioro a partir de dicha edad. También se ha descrito el deterioro en la tarea de Cubos en estudios que incluyen únicamente sujetos en fase de vejez (Ardila y Roselli, 1989) y en muestras con amplio rango de edad (Wechsler, 1997a; Ryan et al., 2000). Con respecto a la copia de

Dibujos, las diferencias encontradas no estaban relacionadas con las variables sexo, nivel cultural, ni con la capacidad visoperceptiva medida a partir de FRT. No hemos encontrado ningún estudio en la literatura científica que compare el rendimiento en esta tarea entre *middle-age* y vejez. De cualquier manera, el pequeño tamaño del efecto obtenido (η^2 par = 0,07) indica que existe un alto solapamiento en el rendimiento entre ambos grupos, con lo cual, este resultado debe ser interpretado con cuidado. Comparando este dato con el tamaño del efecto obtenido en el caso de CUBOS (η^2 par = 0,23), podemos sugerir que las diferencias entre *middle-age* y vejez eran mayores en la tarea visoconstructiva tridimensional (CUBOS) que en la bidimensional (DIBUJOS).

Con respecto a la **memoria de trabajo**, encontramos un claro efecto de la edad en prácticamente todas las medidas de Dígitos y Localización Espacial de la WMS. El grupo de 65±2 años presentaba un peor rendimiento que el grupo de *middle-age* en la modalidad directa de Dígitos (puntuación) e inversa (puntuación y span), así como en la modalidad directa e inversa de Localización Espacial (puntuación y span). Estas diferencias permanecían, además, una vez controlado el efecto de las variables nivel cultural y sexo. Por tanto, existe un efecto de la edad, tanto en la amplitud de la memoria de trabajo como en la manipulación de la información, y este efecto se produce tanto con material verbal como visual o espacial. Estos resultados se ven apoyados por trabajos con nuestros mismos rangos de edad (Gautam et al., 2011) y estudios incluyendo rangos de edad amplios (Finkel et al., 2003; Brickman et al., 2006; Ferstl, 2006; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Soederberg-Miller y Lachman, 2000). Por ejemplo, Rodríguez-Aranda y Sundet (2006), describieron un peor rendimiento en Dígitos inversos en el grupo de 60-69 años comparado con los grupos de *middle-age* (40-59) y adultos jóvenes (20-39). Soederberg-Miller y Lachman (2000) también encontraron un peor rendimiento del grupo de vejez (60-75) con respecto al de *middle-age* (40-59) en un índice de memoria que incluía el rendimiento en Dígitos directo, Dígitos inverso y una tarea de cálculo hacia atrás de 7 en 7. Resulta interesante además que en este estudio, los autores no hallaron diferencias significativas entre el mismo grupo de vejez y un grupo de adultos jóvenes (25-39). Además, los grupos de *middle-age* y de adultos jóvenes no diferían significativamente. Según interpretaron los autores, parecía existir un pico de rendimiento en esta tarea de memoria de trabajo en la etapa de *middle-age*.

Por tanto, nuestros resultados muestran que existe un deterioro de la memoria de trabajo verbal y visual en la transición de *middle-age* a la vejez, apresado a través de las tareas de Dígitos y Localización espacial de la WMS. Tal y como señalan las revisiones realizadas por Baltes et al. (1999) y recientemente por Luo y Craik (2008) y Braver y West (2008), este deterioro parece estar presente en otras tareas de memoria de trabajo.

Atendiendo a la **tarea de Stroop**, el grupo de mayor edad presentó un peor rendimiento en las tres láminas pero no en el índice de interferencia de Golden. Dado que el índice de Golden carece de un apoyo empírico claro, y que no goza de una aceptación generalizada, decidimos estudiar la sensibilidad a la interferencia a partir del rendimiento en la tercera lámina. En este sentido, comprobamos si las diferencias entre grupos obtenidas en esta lámina se debían a la velocidad lectora (lámina 1) y/o nombrado de colores (lámina 2). En caso contrario podían atribuirse a diferencias en la propia capacidad de inhibición de la interferencia. Los resultados mostraron que, una vez controlado el efecto de las láminas 1 y 2, seguían existiendo diferencias entre ambos grupos en la lámina 3. Estos resultados indican que las diferencias en la lámina 3, se deben a la dificultad para inhibir la interferencia, más que a la influencia de la velocidad lectora y la denominación de colores. Nuestros hallazgos coinciden con los obtenidos por Rodríguez-Aranda y Sundet (2006), quienes describieron un efecto de la edad en las tres láminas del Stroop al comparar sujetos en etapa de vejez (60-69 años) y un grupo de *middle-age* (40-59 años). En esta línea, Obler et al. (1991) también hallaron un efecto de la edad en la lámina de nombrado de colores y una tendencia a la significación en la lámina de interferencia en una muestra de 30 a 79 años. Además, no obtuvieron diferencias en un índice de interferencia a partir del ratio entre la lámina de color y de interferencia.

En cuanto a la **fluidez verbal**, el grupo de 65 ± 2 años mostraba un peor rendimiento en fluidez fonética y de acciones, pero no en fluidez semántica. Además, este efecto era independiente de la velocidad de procesamiento cognitivo. El deterioro de la fluidez verbal en el envejecimiento normal está ampliamente documentado (McCrae et al., 1987; Hultsch et al., 1992; Parkin y Walter, 1992, estudio 1; Troyer et al., 1997; Bolla et al., 1998; Kempler et al., 1998; Tombaugh et al., 1999; Auriacombe et al., 2001; Kemper y Sumner, 2001; Loonstra et al., 2001; Brickman et al., 2005; Rodríguez-Aranda y Martinussen, 2006; Singh-Manoux et al., 2012). Sin embargo,

según nuestros resultados, este deterioro no es generalizado, sino que parece afectar especialmente a las modalidades fonética y de acciones. Algunos autores también describen una afectación diferencial entre las modalidades (Troyer et al., 1997; Parkin et al., 1999; Kemper y Sumner, 2001; Foldi et al., 2003; Brickman et al., 2006). No obstante, otros informan de una afectación similar entre las modalidades fonética y semántica (Bolla et al., 1998; Álamo et al., 2002). La gran variabilidad en los rangos de edad de estos estudios podría estar influyendo en los resultados obtenidos.

En cuanto a la fluidez fonética, nuestros resultados son coincidentes con las revisiones realizadas por Lezak et al. (2004) y Rodríguez-Aranda y Martinussen (2006). Ambas concluyen que la fluidez verbal ante consigna fonética ya experimenta un deterioro a partir de los 60 años aproximadamente, aunque leve y progresivo, y que alrededor de los 80 años este deterioro parece precipitarse. También en concordancia con nuestros hallazgos, Bolla et al. (1990) describieron un deterioro en la fluidez fonética en un trabajo incluyendo adultos en fase *middle-age* y vejez (55-94 años). Por último, se ha descrito un efecto de la edad en fluidez fonética tanto en estudios con amplio rango de edad (Tombaugh et al., 1999; Ardila et al., 2000; Singh-Manoux et al., 2012), como en trabajos comparando adultos en fase de vejez frente a adultos jóvenes (Parkin y Walter, 1992). Sin embargo, también hay que señalar que algunos autores no han encontrado un efecto de la edad en fluidez fonética utilizando muestras con amplio rango de edad (Troyer et al., 1997; Troyer, 2000; Foldi et al., 2003; Kosmidis et al. 2004; Brickman et al., 2006; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006).

Con respecto a la fluidez semántica, no hemos encontrado estudios que utilicen grupos de edad similares a los nuestros. Los que más guardan relación son los realizados por Bolla et al. (1990), Kempler et al. (1998), Foldi et al. (2003) y Singh-Manoux et al. (2012), quienes encontraron un efecto de la edad sobre la fluidez semántica también incluyendo sujetos en *middle-age* y vejez. Sin embargo, estos autores seleccionaron un rango de edad más amplio, incluyendo edades más avanzadas (55-94, 54-99, 40-74 y 45-70, respectivamente). En estudios con amplio rango de edad también se ha obtenido un efecto de la edad sobre la fluidez semántica (Troyer et al., 1997; Tombaugh et al., 1999; Ardila et al., 2000; Troyer, 2000; Kosmidis et al., 2004; Brickman et al., 2006).

Como podemos observar, un buen número de estudios encuentran un deterioro de esta capacidad. Ahora bien, Lezak et al. (2004) defienden que la tasa de deterioro en fluidez semántica parece ser más estable que la de la fluidez fonética. Es posible que a pesar de sufrir un deterioro más lento o gradual, este declive sea suficiente para que las comparaciones de rangos de edad amplios detecten diferencias significativas. Por otro lado, intervalos como el utilizado por nosotros, de 15 años o menos, quizás no sean lo suficientemente grandes como para apresar tales diferencias. Otro factor importante que puede explicar la discrepancia entre nuestros resultados y los señalados es el efecto del nivel educativo, variable que ha demostrado tener una importante influencia en el rendimiento en fluidez verbal. Según Backman y Nilsson (1996), cuando se controla el efecto del nivel educativo, el rendimiento en fluidez semántica no parece variar significativamente entre los 35 y 75 años, siendo a partir de entonces cuando se produce un deterioro significativo. Nuestros van en la línea de lo defendido por estos autores. En el análisis inicial obtuvimos un efecto de la edad sobre la fluidez semántica, pero una vez controlado la influencia del nivel cultural desaparecían las diferencias entre nuestros grupos de 50 y 65 años. En este sentido, los estudios referidos anteriormente de Bolla et al. (1990), Kempler et al. (1998), Foldi et al. (2003) y Singh-Manoux et al. (2012), no controlan el efecto del nivel educativo o nivel cultural sobre la fluidez semántica.

En cuanto a la fluidez de acciones, existen pocos estudios en la literatura científica. Los únicos resultados disponibles son contrarios a los obtenidos por nosotros (Piatt et al., 2004). No obstante, las discrepancias en los resultados pueden ser atribuidas nuevamente a las diferencias en el rango de edad. En este caso, los autores seleccionaron un rango más amplio y de edad avanzada con respecto a nuestro trabajo (56-92 años). Además, se estudió el efecto de la edad mediante análisis de correlación lineal, y no mediante contraste de grupos. Por otro lado, en un trabajo previo llevado a cabo en nuestro grupo de investigación, no se obtuvo un efecto de la edad sobre la fluidez de acciones entre los 65 y 75 años (± 2) (Correia, 2010). Integrando todos estos datos, es posible que se produzca un declive significativo de esta capacidad entre los 50 y los 65 años, y que posteriormente permanezca invariable o con un mínimo deterioro hasta edades avanzadas, de tal manera que al estudiar un rango de edad amplio como el de Piatt et al., no se aprese un efecto de la edad. No obstante, dada la escasez de datos al respecto en la actualidad, es necesaria la realización de estudios futuros para confirmar estos resultados.

Por último, nos propusimos profundizar en el estudio de la fluidez fonética y semántica mediante un acercamiento más cualitativo siguiendo las directrices de Troyer et al. (1997). Para ello, analizamos el posible efecto de la edad sobre las estrategias de producción empleadas por los participantes, teniendo en cuenta tanto las estrategias de agrupación como de cambio. Los resultados mostraron que únicamente existían diferencias asociadas a la edad en el número de cambios. El grupo de 65 ± 2 años producía menos cambios independientemente de la modalidad de fluidez. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias asociadas a la edad en el tamaño de las agrupaciones. Por último, se estudió la relación entre las estrategias empleadas y la producción total en cada grupo de edad. Los resultados mostraron un patrón de relaciones similar entre los dos grupos. Con respecto a la fluidez fonética, una mayor producción se relacionaba únicamente con la realización de un mayor número de cambios. En cuanto a la fluidez semántica, el rendimiento no se relacionó con ninguna de las dos estrategias.

No tenemos constancia de trabajos que hayan comparado las estrategias de agrupamiento y cambio en un grupo de vejez frente a un grupo de *middle-age*. Los estudios sobre el análisis cualitativo de la fluidez verbal en el envejecimiento normal incluyen muestras con amplios rangos de edad. Nuestros resultados indicaron que el grupo de 65 ± 2 años producía menos cambios tanto en fluidez fonética como en semántica. Este hallazgo se ve apoyado por los trabajos de Troyer (2000) y Kosmidis et al. (2004) con amplio rango de edad. Al comparar adultos de edad avanzada y adultos jóvenes, Troyer et al. (1997) obtuvieron un efecto de la edad en el número de cambios en fluidez semántica, pero no en fonética. Con respecto al tamaño de las agrupaciones, no obtuvimos diferencias asociadas a la edad en ninguna de las modalidades. En este sentido, aunque los sujetos de mayor edad producían agrupaciones ligeramente mayores en el estudio de Troyer (2000), la edad no resultó predecir significativamente el tamaño de las agrupaciones en fluidez fonética ni semántica. Troyer et al. (1997) tampoco encontraron diferencias en el tamaño de las agrupaciones en fluidez semántica, pero sí en fluidez fonética, al comparar sujetos en fase de vejez (60-89 años) frente al grupo de adultos jóvenes (18-35 años). El grupo de mayor edad realizaba agrupaciones de mayor tamaño. Asimismo, Kosmidis et al. (2004) describieron una relación positiva entre edad y tamaño de las agrupaciones en fluidez semántica en una muestra de 18 a 79 años. Como podemos observar, nuestros resultados coinciden parcialmente con los estudios anteriores. Las diferencias en los rangos de edad podrían contribuir a las discrepancias.

Por otro lado, nuestros resultados mostraron que al comparar agrupaciones y cambios en ambas modalidades, se producían agrupaciones de mayor tamaño en fluidez semántica. Un mayor tamaño de las agrupaciones en fluidez semántica también ha sido descrito por Kosmidis et al. (2004). Por último, con respecto a la relación entre las estrategias empleadas y la producción total en cada grupo de edad, nuestros resultados mostraban que en ambos grupos, una mayor producción en fluidez fonética se relacionaba únicamente con la realización de un mayor número de cambios. Kosmidis et al (2004) también refieren una mayor producción cuando se realizan más cambios en una muestra con amplio rango de edad. Sin embargo, en este estudio, un mejor rendimiento también se asoció con la generación de agrupaciones de mayor tamaño. El mismo resultado fue publicado por Troyer et al (1997) en una muestra con sujetos en fase de vejez (60-89 años). Por otro lado, nuestros resultados indicaron que el rendimiento en fluidez semántica no correlacionaba con ninguna de las dos estrategias. En cambio, tanto Kosmidis et al. como Troyer et al. obtuvieron una relación significativa entre la producción en fluidez semántica y el número de cambios y tamaño de agrupaciones. De nuevo los rangos de edad difieren notablemente entre los trabajos discutidos. Por ello, parece importante la realización de trabajos futuros que analicen estos aspectos en una misma muestra, tanto a nivel intra en diferentes etapas, como en la transición de unas a otras. Estudios de este tipo ayudarán a aclarar la discrepancia de resultados presente en la literatura científica hoy en día.

Respecto a las **funciones premotoras**, nuestros resultados mostraron que el grupo de 65 ± 2 años realizaba un menor número de alternancias y un menor número de movimientos en coordinación recíproca, en comparación con el grupo de 50 ± 2 años. Asimismo, ambos grupos mostraban un rendimiento equiparable en la capacidad de inhibición motora. La bibliografía sobre las funciones premotoras en el envejecimiento normal es escasa. Ardila (2000) también describió un efecto de la edad en la coordinación motora. Sin embargo, sus resultados en alternancias e inhibición son opuestos a los nuestros. Es decir, no obtuvo un efecto de la edad en alternancias, pero sí en inhibición motora. No obstante, este autor incluyó en su estudio una muestra con rango de edad amplio, y no indicó entre qué grupos existían tales diferencias (16-30 / 31-50 / 51-65 / 66-85 años). Por otro lado, en la etapa de vejez, Ruchinkas et al. (2003) no encontraron un efecto significativo de la edad sobre la coordinación motora. La muestra estaba formada por pacientes sin daño neurológico con media de edad igual a

70,1 (Dt: 5,6). Por tanto, los datos disponibles con respecto a la evolución de las funciones premotoras en el envejecimiento normal son limitados y se precisan estudios futuros que aclaren la situación actual.

En cuanto a la **memoria verbal**, inicialmente obtuvimos un efecto de la edad en todas las variables analizadas del subtest de Textos, excepto para el recuerdo por reconocimiento de la historia A. Sin embargo, una vez controlado el efecto del nivel cultural, desaparecieron las diferencias también en el recuerdo por reconocimiento de la historia B. No obstante, después de estos análisis seguían existiendo diferencias en la puntuación total de reconocimiento. Dadas las diferencias obtenidas entre grupos en el recuerdo inmediato, nos propusimos estudiar en qué medida, el rendimiento en las tareas de recuerdo demorado (recuerdo LP y reconocimiento) estaba relacionado con el nivel de adquisición inicial (Haaland et al., 2003). El análisis de la correlación entre las medidas mostró que el rendimiento en el recuerdo LP y reconocimiento se relacionaba con el número de elementos recordados en el recuerdo inmediato. Una vez controlado este efecto, las diferencias entre los grupos de edad en recuerdo a LP seguían siendo significativas, pero se perdía la significación en el caso del reconocimiento. Por tanto, integrando estos resultados, el grupo de 65 ± 2 años presentaba un peor rendimiento en las medidas de recuerdo inmediato, aprendizaje de la lista B, recuerdo a largo plazo y porcentaje de retención, en comparación con el grupo de 50 ± 2 años. Por otro lado, ambos grupos mostraban un rendimiento equiparable en el recuerdo por reconocimiento. En resumen, los resultados sugieren un deterioro del aprendizaje y el recuerdo espontáneo tras demora, pero no en la capacidad de consolidación de la información aprendida.

En el TAVEC no se obtuvieron diferencias entre ambos grupos en el primer ensayo de la curva de aprendizaje ni en la lista B. Sin embargo, se halló un efecto de la edad en el resto de variables. En este sentido, el grupo de 65 ± 2 años presentaba un peor rendimiento en los ensayos desde el segundo al quinto de la curva de aprendizaje, así como en el total de la misma, en el recuerdo a corto y largo plazo, tanto libre como mediante ayudas semánticas, y también en el reconocimiento. En cuanto a los errores, el grupo de 65 ± 2 años cometía más perseveraciones, intrusiones en los ensayos con ayudas semánticas. Estos resultados refuerzan la idea de deterioro en los componentes de adquisición y recuerdo espontáneo tras demora en los sujetos de mayor edad, en la

línea de lo comentado con respecto a la tarea de textos. Sin embargo, sugieren también dificultades en la consolidación de la información aprendida, como indican las diferencias significativas en la tarea de reconocimiento. Por tanto, este dato discrepa con los resultados obtenidos en la tarea de textos. Sin embargo, de nuevo, un análisis más minucioso del rendimiento en el reconocimiento del TAVEC nos permite matizar y aclarar los resultados obtenidos inicialmente. Dadas las diferencias obtenidas entre grupos en la curva de adquisición, nos propusimos estudiar en qué medida, el rendimiento en la tarea de reconocimiento estaba relacionado con el nivel de adquisición inicial. El análisis de la correlación entre ambas medidas mostró que el rendimiento en el reconocimiento se relacionaba con el número de palabras adquiridas durante la curva de aprendizaje. Una vez controlado este efecto, las diferencias entre los grupos de edad en el reconocimiento dejaban de ser significativas. Por tanto, tanto los resultados en la tarea de textos como en el TAVEC, muestran un efecto diferencial de la edad sobre los componentes de adquisición y recuperación espontánea de la información, estando conservado el componente de consolidación en la transición del *middle-age* a la vejez.

Con respecto al deterioro en el recuerdo inmediato y demorado, nuestros hallazgos coinciden con los aportados por diversos autores. En un trabajo utilizando grupos de edad similares a los nuestros, Gautam et al. (2011) encontraron que el grupo de vejez presentaba un peor rendimiento que el de *middle-age*, tanto en el recuerdo inmediato como a largo plazo en el CVLT. Asimismo, en trabajos con amplio rango de edad, se ha descrito frecuentemente un declive en el recuerdo inmediato de listas de palabras (Hultsh et al., 1992; Cerhan et al., 1998; Ardila, 2000; Davis et al., 2003; Singh-Manoux et al., 2012) y textos (Hultsh et al., 1992; Haaland et al., 2003), en el recuerdo demorado de listas de palabras (Ardila, 2000; Davis et al., 2003; Brickman et al., 2006) y textos (Haaland et al., 2003; Debette et al., 2011), así como en índices incluyendo tareas de recuerdo inmediato y demorado (Sternäng et al., 2003). Sin embargo, estos trabajos con amplio rango de edad por lo general no suelen indicar entre qué grupos se producen las diferencias. Es decir, describen un efecto global de la edad pero la mayoría no define entre qué edades se producen las diferencias. Davis et al. (2003) y Haaland et al. (2003) sí han aportado datos en este sentido. Davis et al. (2003) analizaron el recuerdo demorado mediante el AVLT en una muestra incluyendo los siguientes grupos de edad: 30-45 / 46-60 / 61-75 / 76-90 años. Sus resultados mostraron

que el grupo de 75-90 rendía significativamente peor que el resto de grupos, y que el grupo de 61-75 rendía peor que el grupo de 30-45 años. Sin embargo, no obtuvieron diferencias en la comparación de edad más similar a la de nuestro trabajo (46-60 vs. 61-75). En cualquier caso, los grupos de edad no son completamente comparables con los nuestros y, además, utilizaron una medida de recuerdo demorado muy diferente a la nuestra (la ejecución a los 20 minutos y al día siguiente). De cualquier manera, el deterioro de los componentes de recuerdo inmediato y demorado de la memoria episódica es un hallazgo bien documentado en la bibliografía sobre envejecimiento normal (Nyberg et al., 1996; Nilsson et al., 1997, 2004; Nilsson, 2003; Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003). Los autores han descrito un declive continuo de la memoria episódica durante el periodo de adultez. En este sentido, los estudios transversales sugieren que este declive parece ser lineal desde los 35 años. Sin embargo, los estudios longitudinales indican estabilidad hasta los 60. Después de esta edad, ambos tipos de diseños refieren aproximadamente la misma tasa de deterioro (Nilsson, 2003; Rönnlund et al., 2005). En este línea, hay que señalar que, por lo general, los estudios longitudinales detectan el declive cognitivo más tarde, en la fase de vejez, mientras que los estudios transversales lo hacen antes, en la fase de *middle-age* (Finkel et al., 2003).

Por otro lado, en cuanto a la capacidad de aprendizaje valorada mediante la curva de adquisición de palabras, nuestro grupo de mayor edad recordó menos palabras que el de 50±2 años, tanto en el total de la curva, como del segundo al quinto ensayo. Sin embargo, ambos grupos no diferían en el primer ensayo de la curva. Opler et al. (1991) tampoco encontraron un efecto de la edad en el primer ensayo de la curva de aprendizaje del CVLT al comparar 4 grupos de edad (30-39, 50-59, 60-69 y 70-79 años). En cambio, tampoco encontraron diferencias entre grupos en el ensayo 5. Por el contrario, nuestros resultados indican un deterioro en la capacidad de aprendizaje entre los 50 y 65 años. Estos hallazgos se ven apoyados por los obtenidos por Davis et al. (2003) en una muestra de sujetos entre 30 y 90 años. Utilizando el AVLT, obtuvieron un efecto de la edad en todos los ensayos de la curva, así como en el total, aunque no indican entre qué grupos de edad existían tales diferencias.

Por último, nuestros resultados respecto al reconocimiento tras demora indicaron normalidad en la tarea de textos y en la lista de palabras, una vez controladas las diferencias en la adquisición. Este resultado va en la línea de los obtenidos por Davis et

al. (2003), utilizando el AVLT, por Ardila (2000), utilizando una lista de seis palabras, y por Haaland et al. (2003), en una tarea de textos.

En resumen, los resultados obtenidos tanto en la tarea de textos, como en el TAVEC, nos llevan a coincidir con los autores que defienden que la afectación de la memoria verbal en el envejecimiento normal está más relacionada con los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información aprendida, que con los procesos de consolidación de la información (Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003; Haaland et al., 2003; Luo y Craik, 2008; Pansky et al., 2009). En este sentido, las dificultades presentadas por los sujetos de mayor edad en las tareas de reconocimiento parecen deberse a un deterioro inicial de la adquisición de la información y no a un problema en la consolidación. En otras palabras, los sujetos de edad avanzada recuerdan menos información por reconocimiento porque en su momento también adquirieron menos.

Respecto a la **memoria visual**, los resultados obtenidos en el 8/30 SRT señalaron que los grupos de 65 ± 2 y 50 ± 2 años mostraban un rendimiento básicamente comparable. Únicamente se obtuvo un efecto de la edad en el recuerdo a corto plazo, de manera que el grupo de mayor edad presentaba un peor rendimiento, que desaparecía en el recuerdo tras demora. Estos hallazgos sugieren que no existe un deterioro en la adquisición y consolidación de información visoespacial entre los 50 y 65 años. No hemos encontrado ningún estudio en la bibliografía que incluya alguna tarea de aprendizaje visoespacial tipo 8/30 SRT en este rango de edad, aunque, a partir de nuestros propios resultados sabemos que es una tarea sensible a la edad, observándose un deterioro a partir de los 65 años (Correia, 2010).

Con respecto al subtest de Dibujos de la WMS, inicialmente nuestros resultados mostraban que el grupo de mayor edad rendía peor en todas las variables analizadas. Es decir, se obtuvieron diferencias significativas en el recuerdo inmediato, demorado y reconocimiento. Dado que los dos grupos también diferían en la copia, se decidió controlar su efecto para tratar de aislar así las diferencias en memoria. El rendimiento en el ensayo de copia únicamente mostró un efecto significativo sobre el reconocimiento. Una vez controlado este efecto, los resultados permanecían invariables. Sin embargo, tras controlar las diferencias en el recuerdo inmediato las diferencias entre los grupos de edad en el reconocimiento dejaban de ser significativas. Por tanto, teniendo en cuenta

esta matización, al igual que en memoria verbal, los resultados obtenidos en la tarea del 8/30 SRT y, especialmente, en el subtest de Dibujos, coinciden en un efecto diferencial de la edad sobre los componentes de adquisición y recuperación espontánea de la información, estando conservado el componente de consolidación en el rango de edad estudiado.

No hemos encontrado ningún trabajo que compare *middle-age* y vejez en esta tarea. No obstante, Debette et al. (2011) aportan algunos resultados sobre la relación significativa entre la edad y el rendimiento en el recuerdo demorado de dibujos en sujetos entre 52 y 70 años. Por otro lado, Haaland et al. (2003) estudiaron el efecto de la edad sobre el subtest de Dibujos en una muestra de amplio rango de edad. La edad mostró tener un efecto significativo en el recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento. Sin embargo, en el recuerdo inmediato, se establecieron los siguientes grupos de rendimiento homogéneo: 16-39, 30-49 y 40-89. En el recuerdo demorado: 16-49, 50-69 y 60-89. Por último, en el reconocimiento todos los grupos mostraron un rendimiento similar. En este sentido, la similitud en el rendimiento entre los 50 y 65 años contrasta con nuestros datos en el recuerdo inmediato y demorado, pero coincide con los resultados obtenidos en el reconocimiento. No obstante hay que tener en cuenta las diferencias metodológicas con nuestro trabajo a la hora de comparar estos resultados. Ardila (2000) también describió un efecto de la edad en una tarea de memoria visoconstructiva similar al CFT-Rey-Osterrieth (Rey, 1941; Osterrieth, 1944), tanto en el recuerdo inmediato como demorado. Sin embargo, no se indicó entre qué grupos existían tales diferencias (16-30 / 31-50 / 51-65 / 66-85 años).

En este sentido, nuestros hallazgos en memoria visual también van en la línea de la afectación diferencial asociada a la edad referida para la memoria verbal. Es decir, la afectación de la memoria visual parece estar más relacionada con los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información aprendida, que con los procesos de consolidación de la misma. Además, al igual que en memoria verbal, conviene recordar que las dificultades presentadas por los sujetos de edad más avanzada en las tareas de reconocimiento, dentro del contexto de normalidad en la consolidación, pueden estar influenciadas por el deterioro inicial de la adquisición de la información.

En la Torre de Hanoi, como tarea de **aprendizaje procedimental**, la edad no mostró tener un efecto significativo. Únicamente, el grupo de mayor edad cometía más errores de tipo 1 (mover más de una ficha a la vez), y tardaba más tiempo en completar el ensayo de recuerdo a largo plazo con respecto al grupo de *middle-age*. Además, estos resultados no estaban influidos por el efecto del sexo ni del nivel cultural. En la revisión realizada no hemos encontrado estudios que comparen el rendimiento en la Torre de Hanoi entre sujetos en *middle-age* y vejez, aunque encontramos antecedentes de un deterioro en la ejecución de esta tarea entre adultos jóvenes (18-27) y mayores (60-79) (Vakil et al., 1998). Por otro lado, en un estudio cubriendo un amplio rango de edad, Rönnlund et al. (2001) encontraron que, si bien el efecto de la edad puede ser significativo sobre el rendimiento de la Torre de Hanoi, éste desaparecía al controlar otras variables demográficas y cognitivas. En diseños longitudinales tampoco se ha encontrado un efecto significativo de la edad sobre el número de movimientos, necesarios para completar esta tarea, aunque sí se observó sobre los errores y el tiempo (Rönnlund et al., 2008). Estos resultados van en la línea de los obtenidos en nuestro trabajo, esto es, que no parece haber un declive en la capacidad de aprendizaje procedimental entre los 50 y 65 años. Además, el hecho de que los adultos de edad avanzada cometieran un mayor número de errores, y precisaran de más tiempo para completar el ensayo de recuerdo a largo plazo, sugiere que el tipo de deterioro observado en adultos mayores en la Torre de Hanoi podría encontrarse más relacionado con el deterioro de factores ejecutivos, como el control inhibitorio y de la velocidad de procesamiento, que con una merma en la capacidad de aprendizaje procedimental (Rönnlund et al., 2001; Nilsson, 2003; Lezak et al., 2004).

En último lugar, la edad mostró tener un efecto significativo en la capacidad de **denominación por confrontación visual**. Los sujetos de mayor edad tenían menos aciertos al nombrar acciones y eran más lentos y cometían más errores al nombrar tanto sustantivos como acciones. El deterioro de la capacidad de denominación por confrontación visual de estímulos pictóricos ha sido frecuentemente informada en trabajos incluyendo sujetos en *middle-age* y vejez (Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002), adultos jóvenes y vejez (Tsang y Lee, 2003) y rangos de edad amplios (Nicholas et al., 1985). Nuestros datos señalan, además, que la edad tiene un efecto significativo tanto sobre la denominación de sustantivos como de acciones, coincidiendo con lo informado por los pocos trabajos que han explorado estas tareas conjuntamente

(Nicholas et al., 1985). En general, se ha propuesto que las dificultades en denominación no comiezan hasta los 70 años (Albert et al., 1988; Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002; Nicholas et al., 1985; Tombaugh y Hubley, 1997) o incluso los 80 (Kent y Luszcz, 2002). Nuestros resultados, sin embargo, indican que el deterioro en denominación puede ser más temprano, apreciándose ya en la transición entre la *middle-age* y el inicio de la vejez.

Con el objetivo de profundizar en el estudio del efecto de la edad sobre la denominación por confrontación visual, y recabar así más información acerca de las variables que pueden estar contribuyendo a las diferencias encontradas, se realizó un análisis cualitativo de los errores cometidos por los participantes. Con respecto a la denominación de sustantivos, se obtuvo un efecto significativo de la variable tipo de error. Los sujetos cometían más errores de tipo semántico en comparación con los errores de tipo “otros”. Además, también se observa un alto número de errores de tipo visoperceptivo, aunque en este caso no resultó significativo en el análisis post hoc. Sin embargo no se obtuvo una interacción significativa entre el tipo de error y el grupo de edad. Con respecto a la denominación de acciones, también se obtuvo un efecto significativo de la variable tipo de error. Los sujetos cometían más errores de tipo visoperceptivo en comparación con los otros cinco tipos de error, también, independientemente del grupo de edad.

En suma, el grupo de 65 ± 2 años presentó un peor rendimiento en las tareas de denominación de sustantivos y acciones. Por un lado, obtienen un menor porcentaje de aciertos y, además, tardan más tiempo en dar respuestas acertadas. Por otro lado, realizan un mayor porcentaje de errores. Además, los errores parecen relacionarse especialmente con un componente visoperceptivo, aunque en la denominación de sustantivos también parece influir un componente semántico. En esta línea, autores como Morrison et al. (2003) han indicado la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre jóvenes y mayores como posible fuente explicativa de las diferencias en denominación. En este sentido, a pesar de que no existía una interacción significativa entre el tipo de error y el grupo de edad en denominación de sustantivos, los contrastes de efectos parciales mostraron que el grupo de 65 ± 2 años cometía un mayor porcentaje de errores exclusivamente en el tipo visoperceptivo y mixto, y no en el tipo de error semántico y “otros”. Además, las diferencias entre grupos en cuanto al

porcentaje de errores de tipo mixto desaparecían una vez controlado el efecto de la covariable porcentaje de errores de tipo visoperceptivo. Por tanto, en la línea de la afirmación de Morrison et al. (2003), nuestros resultados demuestran que los sujetos de mayor edad cometen exclusivamente más errores de tipo visoperceptivo, pudiendo estar por tanto el peor rendimiento en denominación de sustantivos relacionado con este hallazgo. En la tarea de denominación de acciones obteníamos resultados similares. Los contrastes de efectos parciales mostraron que el grupo de 65 ± 2 años cometía un mayor porcentaje de errores de tipo visoperceptivo, mixto y de oración.

Otro aspecto relevante es la existencia de un deterioro diferencial en función de la categoría gramatical de las palabras a denominar (p.ej. sustantivos vs. verbos). Cuando se controla la equiparabilidad entre estas categorías gramaticales, trabajos como el de Mackay et al. (2002) confirman que existe un deterioro asociado a la edad en la denominación por confrontación visual de estímulos pictóricos (sustantivos y verbos), que no se ve afectado diferencialmente por la clase gramatical del estímulo presentado. Sin embargo, nuestros resultados de la interacción modalidad gramatical por grupo de edad mostraron que, aunque en el grupo de 50 ± 2 años no parecía haber un efecto diferencial de la clase gramatical, en el grupo de 65 ± 2 años los sujetos producían más aciertos en la modalidad de sustantivos en comparación con la modalidad de acciones. Dada la discrepancia con los resultados obtenidos por Mackay et al. (2002), con el rango de edad utilizado por estos autores (50-59, 60-69 y 70-88), así como la ausencia de estudios en envejecimiento normal sobre la modalidad gramatical en denominación, se precisan aún estudios futuros que aclaren estos hallazgos.

En **resumen**, la comparación entre el grupo de sujetos en el inicio de la vejez (65 ± 2 años), frente a los sujetos del “punto medio” de la *middle-age* (50 ± 2 años), mostró diferencias significativas en el rendimiento en las siguientes tareas: PC-Vienna, TMT-A, CUBOS, Dígitos, Localización Espacial, STROOP, Fluidez verbal ante consigna fonética y de acciones, Alternancias motoras, Coordinación recíproca, TEXTOS, TAVEC, 8/30 SRT, Dibujos, Torre de Hanoi y en la tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS). En todas estas medidas, un 77% del conjunto, el grupo en fase de vejez mostró un peor rendimiento que el grupo de *middle-*

age. Además, estas diferencias mostraron un tamaño del efecto mediano o grande, en casi todas las variables estudiadas (ver tabla 72, pág. 167). Por otro lado, no se observaron diferencias entre ambos grupos de edad en el PASAT, JLOT, FRT, Fluidez verbal ante consigna semántica y en la tarea de Inhibición motora. Teniendo en cuenta estos resultados, podríamos señalar que las siguientes funciones cognitivas se muestran sensibles a la influencia de la edad en este intervalo: velocidad de procesamiento, funciones atencionales, capacidad visoconstructiva, funciones ejecutivas, funciones premotoras, capacidad de aprendizaje verbal, visual y procedimental, recuerdo demorado verbal y visual, y los procesos de acceso y/o recuperación léxica.

Como hemos observado a lo largo de esta sección, un análisis más cuidadoso y en profundidad de la ejecución de los sujetos, comparando los distintos componentes y tratando de integrar los hallazgos entre las distintas tareas, nos permite precisar mejor estas conclusiones. El análisis de la velocidad de procesamiento muestra que la edad influye negativamente tanto sobre la toma de decisión a nivel cognitivo como sobre la ejecución de la respuesta motora. En cuanto a las funciones atencionales, la disociación TMT-A y PASAT sugiere que las diferencias encontradas parecen explicarse mejor por dificultades en el componente de rastreo y coordinación visomotora que por dificultades en la focalización y mantenimiento atencional. Resulta especialmente interesante la apreciación con respecto a las funciones mnésicas. En la memoria episódica, tanto en la modalidad verbal como visual, la edad mostró un efecto sobre los componentes de adquisición y/o recuperación espontánea de la información aprendida. Con respecto al componente de consolidación, los resultados iniciales resultaron discrepantes para el rendimiento en las tareas de reconocimiento. En este sentido, la edad parecía tener un efecto significativo en las tareas de TAVEC y Dibujos, pero no en Textos y el 8/30 SRT. Un análisis más minucioso de la ejecución en el ensayo de reconocimiento del TAVEC y Dibujos demostró que las diferencias entre grupos se explicaban por el deterioro inicial de la adquisición, y no por un déficit en la consolidación de la información aprendida. Por tanto, aunque hay una alteración de los componentes de adquisición y/o recuperación espontánea, la edad no parece tener un efecto sobre el componente de consolidación. En este sentido, la dificultad mnésica descrita estaría más asociada a una afectación de los procesos ejecutivos relacionados con la memoria, que a un deterioro de los sistemas neurales vinculados directamente a los procesos de consolidación (Gabrieli, 1996; Eskes et al., 2003; Davidson et al., 2006). En la misma

línea, con respecto a la memoria procedimental, la edad mostró un efecto significativo sobre el rendimiento en la Torre de Hanoi, pero un análisis más detenido revela que las diferencias entre grupos no se producían en los indicadores relacionados con el aprendizaje, sino en el número de errores cometidos y en el tiempo de ejecución. Por tanto, parece que el peor rendimiento mostrado por el grupo de vejez se corresponde, de nuevo, con el deterioro de componentes ejecutivos, como el control inhibitorio, y de la velocidad de procesamiento, más que con una merma en la capacidad de aprendizaje procedimental en sí misma (Rönnlund et al., 2001; Nilsson, 2003; Lezak et al., 2004).

Con respecto a las funciones ejecutivas, como comentamos en el marco teórico, engloba un complejo conjunto de procesos que incluye multitud de funciones. En ocasiones, las funciones ejecutivas han sido tratadas como una función global, sin separar sus componentes. Vamos a tratar de precisar qué tareas de las relacionadas con estas funciones resultaron sensibles al efecto de la edad en nuestro trabajo y cuáles no. En primer lugar, la edad mostró una influencia significativa en la memoria de trabajo verbal y visual, tanto en el componente de amplitud como en el de manipulación de la información, en la tarea de Stroop y la tarea de fluidez verbal, el análisis por modalidades nos permitió seguir matizando los resultados. En este sentido, la edad parecía tener un efecto únicamente sobre la fluidez fonética y de acciones, las dos modalidades de fluidez con mayor carga ejecutiva o implicación de los circuitos frontales, córtico-subcorticales (Troyer et al., 1998, Piatt et al., 1999b). Además, el análisis cualitativo de las estrategias de producción demostró que únicamente existían diferencias asociadas a la edad en el número de cambios, una medida relacionada con el lóbulo frontal, pero no en el tamaño de las agrupaciones, más asociada al lóbulo temporal. Por último, considerando las funciones premotoras, también como tareas con cierto componente ejecutivo de planificación, secuenciación, alternancia o inhibición, los resultados mostraron que el grupo de 65 ± 2 años presentaba un deterioro en las alternancias y la coordinación recíproca, pero no en la inhibición motora.

Finalmente, se observó un efecto de la edad en la capacidad de denominación de sustantivos y acciones. Sin embargo, la magnitud del deterioro no es generalizada, sino que parece afectar en mayor medida a la denominación de acciones en comparación con la denominación de sustantivos. Asimismo, la ejecución en ambas modalidades parece estar asociada a la complejidad visoperceptiva de los estímulos pictóricos más que a un

déficit en la memoria semántica y/o acceso al léxico. Desafortunadamente, con los datos disponibles en este estudio no podemos esclarecer si el deterioro objetivado en esta y en otras pruebas que implican un procesamiento visual, se relaciona con una mayor afectación en el procesamiento cognitivo del material visoperceptivo y visoespacial, o si en cambio, se debe a la afectación sensorial visual asociada al envejecimiento normal, como han sugerido algunos autores (Baltes y Lindenberger, 1997; Stankov y Anstey, 1997; Valentijn et al., 2005). De cualquier manera, esta mayor dificultad para material visual no resultó ser de gran magnitud, y no fue apresada en las pruebas diseñadas para la valoración específica de las capacidades visoperceptivas y visoespaciales incluidas en nuestro protocolo de evaluación.

A partir de estos resultados, el **perfil de afectación** observado se caracteriza por un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cognitivo y motor, por una alteración en el rastreo y coordinación visomotora, la alteración de la mayoría de componentes ejecutivos (control inhibitorio cognitivo, memoria de trabajo, fluidez verbal ante consignas fonéticas y de acciones, estrategias de cambio en la fluidez verbal, coordinación recíproca y alternancias motoras), la pérdida de eficiencia en los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información tras demora, las habilidades visoconstructivas, y una afectación de la denominación, en gran medida relacionada con la mayor complejidad visoperceptiva de los estímulos utilizados.

Algunos autores ha propuestos que los cambios asociados a la edad podrían deberse a la alteración en la velocidad de procesamiento (Birren y Fisher, 1995; Salthouse, 1996, 2000; Madden, 2001), o en el procesamiento visual (Baltes y Lindenberger, 1997; Stankov y Anstey, 1997; Anstey et al., 2001; 2003) o en el funcionamiento ejecutivo/prefrontal (West, 1996; 2001; Tisserand y Jolles, 2003). En cambio, nuestros hallazgos sugieren que no existe un único factor explicativo a la base de las diferencias encontradas, sino que es la conjunción de estos factores lo que puede estar provocando los cambios objetivados en la transición del *middle-age* a la vejez. En concreto, nuestros resultados ponen de manifiesto la influencia de la velocidad de procesamiento (diferencias obtenidas en el Pc-Vienna, en los tiempos de ejecución del TDAS, tareas de control de CUBOS y la Torre de Hanoi –LP), y del funcionamiento ejecutivo (tareas ejecutivas específicas; pérdida de eficiencia en los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información, errores en tareas como la Torre

de Hanoi, TAVEC o Dibujos, y el peor rendimiento en CUBOS). El papel del funcionamiento visual resultó menos destacado, aunque puede estar relacionado con las diferencias obtenidas en el TMT-A, CUBOS y el mayor número de errores visoperceptivos en el TDAS.

Con respecto al efecto modulador de las variables **nivel cultural** y **sexo**, nuestros resultados indican cómo el rendimiento en las siguientes tareas correlacionaba con la variable nivel cultural: PC-Vienna, TMT-A, JLOT, CUBOS, Dígitos, Localización Espacial, STROOP, Fluidez verbal ante consigna fonética, semántica y de acciones, Coordinación recíproca, TEXTOS, TAVEC (curva, LP y errores), 8/30 SRT (LP y reconocimiento), Dibujos y tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS). Es decir, nuestros resultados indican que existe una relación significativa entre rendimiento cognitivo y nivel cultural en 16 de las 21 tareas administradas (76%). Además, al tratar el nivel cultural como covariable junto al factor principal edad, resultaba significativa en todas las tareas menos en el Pc-Vienna. Asimismo, el rendimiento cognitivo también correlacionó con la variable sexo, pero en menos tareas que el nivel cultural: Pc-Vienna, JLOT, CUBOS (diseños 9 bloques), Dígitos directos, Localización Espacial, TEXTOS (reconocimiento lista B), TAVEC (curva, CP y reconocimiento), 8/30 SRT (reconocimiento), Torre de Hanoi (índice de aprendizaje errores) y variable tipo de error en la tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS). En este sentido, se constató una relación significativa entre el rendimiento cognitivo y el sexo en 10 de las 21 tareas administradas (48%). Además, al tratar el sexo como covariable en el análisis del efecto de la edad, ésta mostraba un efecto significativo en todas las tareas señaladas menos en CUBOS, Textos y el TDAS.

Por tanto, teniendo en cuenta la relación mostrada por el nivel cultural y el sexo con el rendimiento cognitivo, así como su efecto modulador objetivado sobre las diferencias asociadas a la edad en fluidez verbal y el reconocimiento en memoria verbal, resulta evidente la importancia de estas dos variables en el estudio del efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo y el envejecimiento normal. De hecho, si la edad mostró un efecto significativo sobre el 77% de las tareas incluidas en nuestro amplio protocolo de evaluación neuropsicológica, el nivel cultural correlacionó significativamente con el 76% y el sexo con el 48%. En este sentido, algunos autores

han informado que el nivel cultural es la variable que mayor influencia tiene sobre el rendimiento cognitivo en sujetos de edad avanzada (Ardila y Roselli, 1989; Ardila et al., 2000). Si bien, los estudios que persiguen profundizar en la relación entre el nivel cultural y/o educativo y el funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal, en sujetos alfabetizados, son aún escasos (Rodríguez-Aranda y Sundet, 1996). En este sentido, el trabajo previo realizado en nuestro grupo de investigación por Correia (2010) es uno de los pocos estudios que examinan esta influencia de manera detallada, en una muestra de envejecimiento (65-75 años), a lo largo de un extenso rango de funciones cognitivas y mediante la utilización de diferentes técnicas de análisis. Las conclusiones de dicho trabajo señalan que ambas variables, aunque especialmente el nivel cultural, muestran una importante influencia sobre el rendimiento en las funciones atencionales, memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas, el procesamiento visoperceptivo, visoespacial y visoconstructivo, la memoria y el aprendizaje de material verbal y visual, y algunos aspectos del lenguaje como la denominación y la fluidez verbal. Sin embargo, no mostraron un efecto sobre la velocidad de procesamiento y el aprendizaje procedimental. Además, el efecto del sexo sobre el rendimiento cognitivo en el envejecimiento normal se encontraba mediatizado en gran medida por el nivel cultural, siendo frecuente en estos grupos de edad un mayor nivel cultural y/o educativo en los hombres. Por último, la aparente influencia de la edad sobre algunos dominios cognitivos se explicaba en mayor medida por la influencia del sexo y el nivel cultural. Los resultados obtenidos en este trabajo previo mostraron que en el envejecimiento normal, entre los 65 ± 2 y 75 ± 2 años, el nivel cultural es una variable con más poder explicativo que la propia edad para predecir el rendimiento cognitivo en los distintos dominios (Correia, 2010).

El presente trabajo refuerza, por tanto, la idea acerca de la necesidad de tener en cuenta las variables nivel cultural y sexo en el estudio del funcionamiento cognitivo en el envejecimiento normal. Tras la revisión bibliográfica realizada, podemos observar que no todos los trabajos recogen estos datos demográficos en el estudio cognitivo del envejecimiento. Además, pocos examinan el efecto modulador que estas variables ejercen sobre la relación entre la edad y el funcionamiento cognitivo (Christensen y Anstey, 2000). Asimismo, con frecuencia, estos estudios abordan el funcionamiento cognitivo desde una perspectiva general, sin precisar suficientemente el estado de los distintos dominios cognitivos y subcomponentes de manera específica (Rodríguez-

Aranda y Sundet, 2006; Van Hooren et al., 2007). Estas carencias son las que estamos tratando de suplir en nuestra línea de investigación, y que, por tanto, subyacen también al presente trabajo. Pretendemos, en este sentido, que nuestros hallazgos con respecto al efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo puedan ser difícilmente atribuidos a la influencia de estos factores extrínsecos: nivel cultural y sexo.

Una vez definidos los cambios cognitivos que tienen lugar en la transición del *middle-age* a la vejez, queda aún pendiente la cuestión de qué ocurre antes de este periodo. En la literatura científica se ha realizado un gran esfuerzo por definir el perfil cognitivo del envejecimiento normal, así como situar el momento de la fase de envejecimiento en el que se produce el declive en las diferentes funciones cognitivas. Sin embargo, aún a día de hoy no se ha definido suficientemente los cambios neuropsicológicos que se producen en la fase anterior a la vejez, esto es, en la etapa de *middle-age*.

2.5. CONCLUSIONES

- 1) Entre los 50±2 y 65±2 años se producen importantes cambios cognitivos que abarcan a la mayoría de las funciones cognitivas. Este perfil de deterioro se caracteriza por: un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cognitivo y motor; la alteración de múltiples componentes ejecutivos (control inhibitorio cognitivo; amplitud y manipulación de la información en memoria de trabajo; fluidez verbal ante consignas fonéticas, de acciones y estrategias de cambio; coordinación recíproca y alternancias motoras); la alteración en el rastreo y coordinación visomotora; la pérdida de eficiencia en los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información; la alteración de las funciones visoconstructivas y una afectación de la denominación, en gran medida relacionada con el componente visoperceptivo.
- 2) Este perfil de deterioro cognitivo no repercute significativamente sobre la actividad funcional y autonomía personal, ni en la esfera emocional-comportamental.
- 3) Por otro lado, entre los 50±2 y 65±2 años, no se produce deterioro en el mantenimiento atencional, las funciones visoperceptivas y visoespaciales, la fluidez verbal ante consigna semántica y la capacidad de inhibición motora.
- 4) El perfil observado puede ser explicado como el resultado de la afectación de la velocidad de procesamiento, del funcionamiento ejecutivo y, en menor medida, de algunos componentes del funcionamiento visual. Por tanto, podría tratarse del resultado de una afectación del lóbulo frontal y sus conexiones.
- 5) El sexo y, especialmente, el nivel cultural, tienen una importante relación con el funcionamiento cognitivo, aunque en esta etapa no modifican el efecto de la edad.

3. ESTUDIO II:

“CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS,
Y LA RELACIÓN ENTRE AMBOS, DURANTE EL
PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE* (40-50 AÑOS)”

3.1. OBJETIVOS

A partir de los resultados obtenidos en el estudio anterior, en el que la edad mostraba un efecto significativo en el rendimiento de la mayoría de las funciones estudiadas en la comparación de grupos de 50 y 65 años, nos preguntamos, a su vez, si el deterioro podría haber tenido un inicio más temprano aún, antes de los 50 años. Además, nos planteamos estudiar los cambios neuroanatómicos, así como su relación con los cambios cognitivos en una muestra de *early-middle-age* (40-50 años). Para ello, nos planteamos el presente estudio, con los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar el efecto de la edad sobre el funcionamiento cognitivo en la etapa de *early-middle-age* (40-50 años).
2. A partir de la comparación de los grupos extremos (40 y 50 años), estudiar la variabilidad de los cambios producidos en la etapa de *early-middle-age*, a nivel inter-tarea, inter-funciones e inter-individual.
3. Estudiar el efecto de la edad sobre el sustrato neuroanatómico durante el periodo de *early-middle-age*.
4. Explorar la relación entre los cambios cognitivos asociados a la edad y los cambios neuroanatómicos producidos durante la etapa de *early-middle-age*.
5. Conocer en qué medida las variables sexo y nivel cultural se relacionan con los cambios cognitivos y anatómicos asociados a la edad en la etapa de *early-middle-age*.

3.2. MÉTODO

3.2.1. APARTADO COGNITIVO

3.2.1.1. Sujetos

Para este estudio se seleccionó una muestra de *early-middle-age* con un rango de edad entre 40 y 50 años (± 2). Se partió de un total de 125 personas procedentes de diferentes municipios de las islas Canarias, aunque principalmente de la isla de Tenerife. Se contactó con los voluntarios por diferentes vías: personas conocidas del personal investigador, familiares y conocidos del alumnado de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, accediendo a diferentes centros de educación primaria y secundaria de la isla, así como mediante anuncios en el periódico y otros medios. Inicialmente, todos los participantes completaron por teléfono una entrevista semiestructurada de selección. Los criterios de inclusión en este caso fueron: a) personas entre 38 y 52 años de edad; b) aparente normalidad cognitiva e independencia funcional. Con respecto a los criterios de exclusión, se descartaron para este estudio aquellas personas con: a) enfermedades del sistema nervioso con posibles implicaciones neuropsicológicas; b) enfermedades o trastornos psiquiátricos; c) enfermedades sistémicas que pudiera afectar a las funciones cognitivas; y d) abuso de alcohol u otras sustancias.

De la muestra inicial de 125 sujetos, aplicados los criterios de exclusión, 2 sujetos fueron eliminados por haber sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE), 2 por proceso expansivo intracraneal, 1 por sintomatología y rendimiento cognitivo sugestivo de enfermedad neurológica y un último participante por enfermedad sistémica acompañado de un rendimiento cognitivo sugestivo de deterioro. Asimismo, se excluyó del estudio a 5 sujetos por presentar sintomatología sugestiva de trastorno depresivo (puntuación igual o superior a 5 en la GDS-VE y/o puntuación igual o superior a 15 en el BDI).

En una segunda fase, una vez completada la evaluación neuropsicológica de los 114 sujetos restantes, 10 fueron excluidos por presentar un rendimiento inferior a dos

desviaciones típicas con respecto a la media de la propia muestra en más de 8 variables cognitivas. Otros 6 sujetos presentaron un rendimiento inferior a dos desviaciones típicas en 5 o 6 variables. Se consideró cuidadosamente el rendimiento de cada uno de estos sujetos en cada una de estas variables y se decidió anular únicamente dos pruebas en dos de ellos (rendimiento inferior a 3 desviaciones típicas). 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. Finalmente, se eliminaron 3 sujetos más por presentar un estudio de Resonancia Magnética no válido para los objetivos de la investigación.

Los 101 sujetos restantes quedaron clasificados en tres grupos de edad: 1) el grupo de 40 ± 2 años, compuesto por 30 voluntarios entre 38 y 42 años; 2) el grupo de 45 ± 2 , formado por 40 sujetos entre 43 y 47 años; y 3) el grupo de 50 ± 2 años, compuesto por 31 personas entre 48 y 52 años. Este grupo de 50 ± 2 años era del que partió la muestra final de *middle-age* utilizada en el Estudio I. En la tabla 73, se recogen las principales características demográficas.

No se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad en la puntuación total del Mini-Mental State Examination (MMSE). Por tanto, los grupos no difieren en cuanto a su estado cognitivo general.

Con respecto al subtest de Información (WAIS-III), dado que mostró una relación significativa con la variable sexo ($r=0.494$; $p=0.000$), se procedió a controlar el efecto de esta última mediante un análisis de covarianza. La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre la puntuación total en Información ($F_{(1,101)}=34,995$; $p=0.000$). Una vez controlado este efecto, no se obtuvieron diferencias en Información entre los distintos grupos de edad. En este sentido, no parecen existir diferencias en cuanto al nivel de habilidad y/o de conocimientos generales entre los grupos.

No se encontraron diferencias en la puntuación total de la escala de demencia de Blessed (BDRS, Blessed, 1975), ni en la puntuación total del cuestionario de actividad funcional (FAQ, Pfeffer, 1982). Por tanto, no se encuentran diferencias en el nivel de desempeño cognitivo, conductual y funcional, informado por los participantes.

Por último, tampoco se hallaron diferencias entre los grupos en la puntuación total de la escala de depresión geriátrica (GDS-Yessavage), ni en el inventario de depresión de Beck (BDI).

Tabla 73. Características demográficas de la muestra de *early-middle-age*, por grupos de edad.

	40±2 años (n=30)	45±2 años (n=40)	50±2 años (n=31)	F/ χ^2	P
Edad	40,33 (1,30)	45,33 (1,40) ^c	49,84 (1,29) a, b	384,48 0	0,000
Sexo (M/H)	12/18	21/19	19/12	2,794	NS
Información* ¹	14,35 (0,91)	16,41 (0,78)	16,55 (0,90)	1,886	NS
MMSE	29,33 (1,06)	29,43 (0,84)	28,90 (1,04)	2,707	NS
BDRS * ²	0,48 (0,89)	0,55 (0,93)	0,45 (0,85)	0,116	NS
FAQ	0,33 (0,66)	0,50 (0,91)	0,58 (0,85)	0,720	NS
GDS * ³	1,37 (1,42)	1,68 (1,60)	2,18 (1,33)	1,059	NS
BDI * ⁴	3,62 (2,90)	4,00 (3,53)	5,64 (3,42)	1,995	NS

^a p<0,05 entre los grupos de edad 50±2 y 40±2; ^b p<0,05 entre los grupos de edad 50±2 y 45±2; ^c p<0,05 entre los grupos de edad 45±2 y 40±2; *¹ Medias estimadas controlando el efecto del sexo; *² 40±2 (n=30), 45±2 (n=39), 50±2 (n=30); *³ 40±2 (n=19), 45±2 (n=19), 50±2 (n=11); *⁴ 40±2 (n=13), 45±2 (n=27), 50±2 (n=22).

3.2.1.2. Material

Se administró el mismo protocolo de exploración neuropsicológica utilizado en la primera investigación. No obstante, se añadieron cuatro instrumentos nuevos. En primer lugar, el BDI (*Beck Depression Inventory*), una escala para evaluar el estado de ánimo, más adecuada que la GDS para el rango de edad incluido en este estudio. En segundo lugar, dentro del apartado de Velocidad de Procesamiento y Atención, el TMT-Color. Dadas las dificultades mostradas por los participantes en la primera investigación con respecto a la Lámina B del TMT, se decidió incluir asimismo esta versión del TMT, exenta del componente de automatización del abecedario. Por último, la valoración de las Funciones Lingüísticas se completó con el TGAAS (Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica). A continuación se describen estas tres tareas.

Beck Depression Inventory – BDI

Se trata de un inventario de 21 ítems desarrollados originariamente para investigación (Beck et al., 1961), aunque posteriormente ha recibido un amplio uso clínico. Hemos utilizado la versión en lengua española adaptada y validada por C. Vázquez y J. Sanz (1997). Cada ítem se refiere 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). Cada ítem contiene cuatro alternativas (0, 1, 2 y 3) que representan el grado en el que la persona pudiera sentir o pensar sobre el aspecto que se menciona. El sujeto debe elegir la alternativa que mejor haya definido su estado de ánimo en la última semana. La puntuación total se calcula mediante la suma 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 sugestiva de posible estado depresivo leve, y a partir de los 15 puntos se considera depresión moderada.

Trail Making Test-Color – TMT-Color

El TMT Color (D'Elia y Satz, 1989) fue desarrollado como parte de la batería neuropsicológica de la WHO para el estudio transcultural de la infección del VIH-1 (Maj et al, 1991). Fue diseñado para minimizar la influencia del lenguaje y las diferencias transculturales, dado que los números y colores tienen una menor dependencia cultural, en comparación con la versión original, que incluye números y letras. La tarea es similar a la original, también de fácil administración. 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 lámina A contiene 25 números representados dentro de unos círculos y distribuidos por todo el papel, en este caso pintados alternamente de color rojo o amarillo. El sujeto tiene que unirlos con líneas desde el 1 al 25 de manera consecutiva. En la lámina B se presentan números, pero de cada número hay dos colores, excepto del 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, ...). Además, se da la instrucción al sujeto de que realice 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 segunda a su vez incluye el componente ejecutivo de flexibilidad cognitiva y atención dividida. Como medida del rendimiento se tomó el tiempo de ejecución de los sujetos en segundos para cada una de las láminas.

Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS)

Esta tarea fue diseñada en nuestro grupo de investigación. Se trata de 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 permitían tal asociación derivada (por ejemplo, ante el sustantivo “*campana*”, no es posible decir “*campanear*”, si no 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*”,

si no, 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.

La presentación de los ítems se realiza, 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”).

Por tanto, las tres tareas nuevas descritas en este apartado se añadieron al protocolo anterior utilizado en el Estudio I, quedando clasificadas como se muestra a continuación.

Tabla 74. Listado de pruebas neuropsicológicas agrupadas por funciones (*early-middle-age*).

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> Versión española de <i>Geriatric Depression Scale- GDS-VE</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>Trail Making Test-Color</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>

3.2.1.3. Procedimiento

La administración del protocolo de investigación se realizó exactamente igual que en la primera investigación. Se utilizaron dos órdenes alternativos (forma A y B), con el objetivo de contrabalancear la administración de las tareas. En todos los casos, la evaluación se llevó a cabo en dos sesiones efectuadas en distintos días. La duración de cada sesión fue de aproximadamente tres horas, realizándose una pausa de 30 minutos transcurrida la primera hora y media de evaluación. La única diferencia se debe a la inclusión de las tres tareas nuevas comentadas en el apartado anterior. En la siguiente tabla puede consultarse dónde fueron añadidas las pruebas mencionadas.

Tabla 75. Orden de presentación de las pruebas (forma A y forma B) (*early-middle-age*).

<i>Forma A</i>		<i>Forma B</i>	
PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN	PRIMERA SESIÓN	SEGUNDA SESIÓN
Entrevista inicial	TAVEC (curva de aprendizaje)	Entrevista inicial	MMSE
MMSE	Localización Espacial	TAVEC (curva de aprendizaje)	MMSE (LP)
MMSE (LP)	Información	Localización Espacial	8/30 SRT
8/30 SRT	Test de Stroop	Información	Dígitos
Dígitos	JLOT	Test de Stroop	PASAT
PASAT	TAVEC (LP)	JLOT	COWAT
COWAT	Torre de Hanoi (curva de aprendizaje)	TAVEC (LP)	8/30 SRT (LP)
8/30 SRT (LP)		Torre de Hanoi (curva de aprendizaje)	Funciones premotoras
Funciones premotoras		BDS	FRT
FRT			
BDS			

FAQ GDS-VE / BDI		FAQ GDS-VE / BDI	
Descanso 30 min.			
Textos I Fluidez de verbos TDAS (sustantivos) TDAS (acciones) TMT-Color 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) TMT-Color Textos II (LP)

3.2.2. APARTADO DE NEUROIMAGEN

3.2.2.1. Sujetos

Con respecto a la muestra incluida en el apartado de neuroimagen, 90 sujetos del grupo de *middle-age* completaron el estudio de Resonancia Magnética. Todas las imágenes fueron revisadas visualmente en dos pasos. En primer lugar, en colaboración con nuestro grupo de investigación, el Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife, España), seleccionó los casos sugestivos de patología y estas imágenes fueron excluidas del estudio. En segundo lugar, dos miembros de nuestro grupo de investigación revisaron las imágenes restantes para excluir aquellos estudios que presentaban algún tipo de artefacto. Una vez realizada esta revisión, se descartó a 8 sujetos para los análisis realizados a partir de la secuencia estructural 3D y 12 sujetos para los análisis a partir de la secuencia de Tensor de Difusión. Por tanto, la muestra final es de 82 sujetos en los estudios estructurales y 78 sujetos en el estudio de Tensor de Difusión (tabla 76). En ambas muestras, los grupos de edad eran comparables en la distribución del sexo, las puntuaciones en Información y MMSE, en las escalas de demencia de Blessed (BDRS), el cuestionario de actividad funcional (FAQ) y de estado de ánimo (BDI) (tablas 77 y 78).

Tabla 76. Muestra final del apartado de neuroimagen por grupos de edad. Número de participantes.

	40±2	45±2	50±2	Total
Estudio estructural (3D)	25	33	24	82
Estudio Tensor de Difusión	23	32	23	78

Tabla 77. Muestra estudio estructural (3D), características demográficas. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F/ χ^2	P
Edad	40,28 (1,31)	45,27 (1,40)	49,79 (1,22)	318,776	0,000
Sexo (M/H)	10/15	17/16	15/9	2,483	NS
Información	15,00 (5,58)	16,12 (6,26)	14,83 (5,49)	0,423	NS
MMSE	29,32 (1,11)	29,36 (0,90)	28,83 (1,13)	2,091	NS
BDRS* ¹	0,46 (0,80)	0,47 (0,81)	0,52 (0,96)	0,037	NS
FAQ	0,24 (0,60)	0,48 (0,91)	0,54 (0,93)	0,938	NS
BDI* ²	3,62 (2,90)	3,74 (3,44)	5,63 (3,50)	1,861	NS

*¹ 40±2 (n=25), 45±2 (n=32), 50±2 (n=23); *² 40±2 (n=13), 45±2 (n=23), 50±2 (n=16).

Tabla 78. Muestra estudio de DTI, características demográficas. Edad.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F/ χ^2	P
Edad	40,22 (1,28)	45,25 (1,34)	49,83 (1,30)	308,418	0,000
Sexo (M/H)	10/13	16/16	14/9	1,428	NS
Información	15,65 (5,59)	16,38 (6,07)	15,57 (5,96)	0,160	NS
MMSE	29,48 (0,90)	29,34 (0,90)	28,87 (1,06)	2,667	NS
BDRS* ¹	0,46 (0,82)	0,39 (0,77)	0,52 (0,98)	0,165	NS
FAQ	0,22 (0,52)	0,44 (0,88)	0,52 (0,95)	0,872	NS
BDI* ²	3,42 (2,937)	3,91 (3,53)	5,06 (3,07)	1,026	NS

*¹ 40±2 (n=23), 45±2 (n=31), 50±2 (n=22); *² 40±2 (n=12), 45±2 (n=23), 50±2 (n=17).

3.2.2.2. Material: Resonancia Magnética (RM)

5.3.1. 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.

3.2.2.3. Procedimiento

Protocolo de adquisición

Se diseñó un protocolo de adquisición de IRM siguiendo las directrices del *European NeuroImaging Repository* (ENIR, *Final Book*, 2007). En colaboración con nuestro grupo de investigación, el Dr. Lucio Díaz-Flores Varela realizó las

modificaciones necesarias para adaptar el protocolo a las características de nuestra máquina de RM. En primer lugar, se obtiene una secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D (Fast Spoiled Gradient Echo), en plano sagital. Se realizan cortes continuos de 1 milímetro de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=8,728/1,74, TI=650, FOV=25x25, matriz de 250x250, flip angle 12°). En segundo lugar, se adquiere una secuencia ponderada en T2 FLAIR 3D, en plano sagital. Se realizan, asimismo, cortes continuos de 1,5 milímetros de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR: 6500, FOV=25x25, matriz de 256x256). Por último, hemos incluido una secuencia de Tensor de Difusión, adquirida en plano axial. Se realizan cortes continuos de 2,4 milímetros de grosor, nuevamente, hasta completar el volumen total del cerebro (TR: 15.000, FOV: 25.6, matriz: 128x128, direcciones: 31, B: 1000).

Todas las imágenes adquiridas se almacenan en formato DICOM, organizadas en carpetas independientes para cada sujeto. Se localizan las secuencias FSPGR y de Tensor de Difusión (DTI) y se convierten a formato Niftii (Nii), preparándolas así para su posterior procesamiento. Se detalla a continuación el procesamiento de las imágenes, atendiendo a los requisitos de las distintas técnicas implementadas. La formación en el manejo de estas técnicas fue realizada inicialmente durante dos estancias llevadas a cabo en el centro IDIBAPS de la Universidad de Barcelona, bajo la dirección de la Dra. Carme Junqué (Laboratorio de Neuroimagen, Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica), y en el centro Karolinska Institutet (Estocolmo, Suecia), bajo la dirección del Dr. Lars-Olof Wahlund (SMILE Lab, Departamento de Neurobiology, Care and Society, Division of Clinical Geriatric).

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

Se seleccionaron las imágenes estructurales T1 FSPGR 3D y se procedió a realizar un análisis de grosor cortical y volumen mediante el programa FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). En primer lugar se pre-procesaron las imágenes siguiendo los siguientes pasos (figura 30, págs. 217-218): 1) Corrección del movimiento; 2) Extracción del tejido no cerebral (Segonne et al., 2004); 3) Transformación automática a espacio Talairach; 4) Segmentación subcortical de la sustancia blanca y estructuras de sustancia gris (p.ej. hipocampo, amígdala, caudado, putamen y cuerpo calloso) (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a); 5) Normalización

de la intensidad (Sled et al., 1998); 6) Teselado del límite entre sustancia blanca y sustancia gris; 7) Corrección topológica automática (Fischl et al., 2001; Segonne et al., 2007); 8) Deformación de las superficies siguiendo los gradientes de intensidad para localizar los límites gris/blanca y gris/líquido cefalorraquídeo, detectando las zonas donde el mayor cambio de intensidad define la transición de una clase de tejido a otra (Dale et al., 1999; Dale and Sereno, 1993; Fischl and Dale, 2000). Una vez que los modelos corticales están completos, se pueden ejecutar varios procedimientos de deformación para el procesamiento y análisis, incluyendo el inflado de las superficies (Fischl et al., 1999a); 9) Registro a un atlas esférico que utiliza patrones de plegamiento cortical individuales para encajar la geometría cortical inter-sujeto (Fischl et al., 1999b); 10) Parcelación del cortex 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.

Los algoritmos implementados en el FreeSurfer utilizan información sobre intensidad y continuidad en los procedimientos de segmentación y deformación, a partir de todo el volumen tridimensional de RM, para producir 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 and Dale, 2000). Los mapas se crean utilizando gradientes de intensidad espacial a lo largo de las diferentes clases de tejido y, por tanto, no depende simplemente de la intensidad de señal absoluta. Además, los mapas no se restringen a la resolución del *voxel* original de los datos, si no que son capaces de detectar diferencias submilimétricas entre grupos.

Se revisó cuidadosamente el output del procesamiento para cada sujeto, especialmente la extracción cerebral, la transformación a Talairach, la reconstrucción de las superficies y la segmentación subcortical. Se realizaron modificaciones manuales en aquellos casos en los que existía un claro error en el procesamiento. Se detectaron dos tipos de errores:

- Extracción cerebral deficiente. Tanto en los casos en los que la extracción automática del cerebro incluía tejido no cerebral, como cuando se obviaban áreas cerebrales excluyéndolas de la extracción, se corrigió manualmente mediante edición de la *brainmask.mgz*, siguiendo las recomendaciones de los diseñadores del programa.

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

Una vez procesadas las imágenes se obtienen medidas procedentes de dos rutinas distintas. Por un lado, la rutina de segmentación aporta medidas de volumen de estructuras subcorticales, cerebelo y medidas globales, entre otras (output paso 4, ver tabla 79 y figura 28) (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a). Por otro lado, la rutina de parcelación ofrece medidas basadas en la superficie cortical sobre diferentes regiones definidas en su mayoría por giros y surcos (output paso 10 y 11, ver tabla 80 y figura 29) (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b). En este caso, las medidas aportadas son de volumen, grosor cortical, área y curvatura.

Se seleccionaron las medidas de volumen obtenidas en la rutina de segmentación, así como las medidas de volumen y grosor cortical obtenidas a partir de la rutina de parcelación. Se extrajeron los datos numéricos correspondientes según indican los diseñadores del programa y se exportaron al programa SPSS para su análisis estadístico.

Tabla 79. Medidas basadas en la segmentación empleadas en nuestra investigación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).

Sustancia Gris
SG cortical (D/I) SG cerebelo (D/I)
Sustancia Gris subcortical
Tálamo (D/I) Caudado (D/I) Putamen (D/I) Pálido (D/I) Hipocampo (D/I) Amígdala (D/I) Acumbens (D/I) SG subcortical
Sustancia Blanca
SB global (D/I) SB cerebelo (D/I) Cuerpo Caloso anterior Cuerpo Caloso medio-anterior Cuerpo Caloso central Cuerpo Caloso medio-posterior Cuerpo Caloso posterior
Otros
Volumen intracraneal

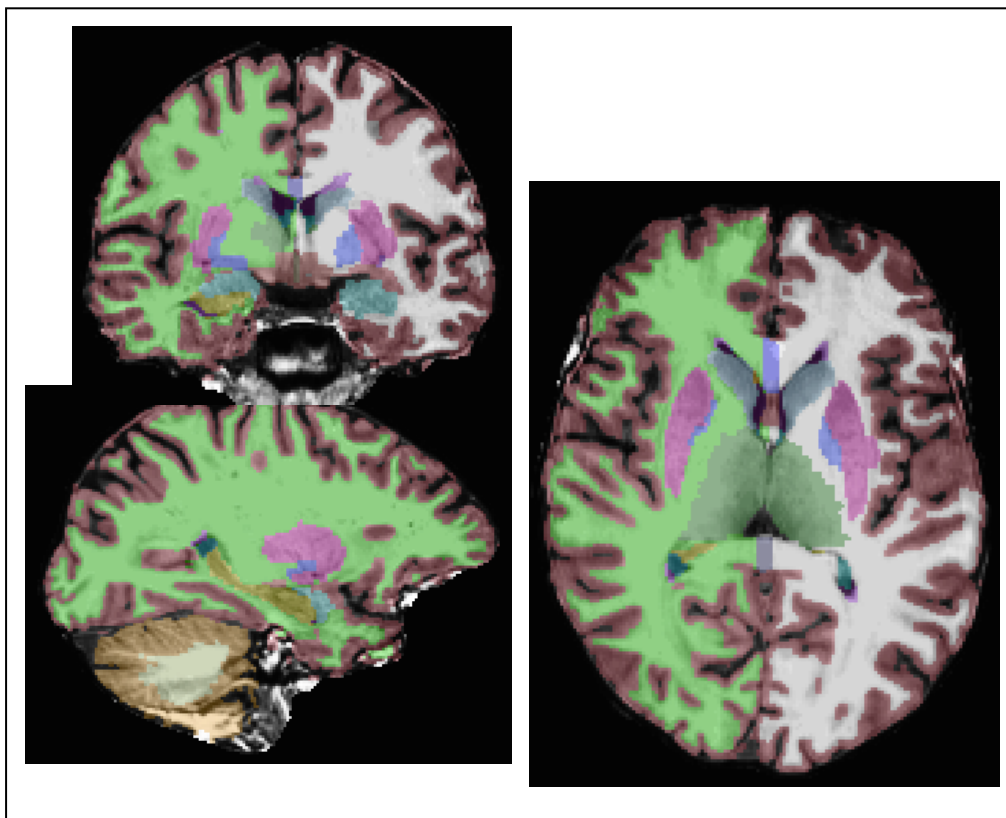


Figura 28. Medidas basadas en la segmentación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).

Tabla 80. Medidas basadas en la parcelación cortical empleadas en nuestra investigación (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b).

Lóbulo frontal
g. superior g. medio rostral g. medio caudal pars opercularis pars triangularis pars orbitalis g. orbital lateral g. orbital medial g. precentral g. paracentral polo frontal cingulado anterior rostral cingulado anterior caudal ínsula
Lóbulo temporal
g. superior g. medio g. inferior g. fusiforme c. transversal c. entorrinal c. parahipocampal polo temporal
Lóbulo parietal
g. superior g. inferior g. supramarginal g. postcentral precuña g. cingulado posterior g. cingulado istmo
Lóbulo occipital
g. lateral c. lingual cuña c. pericalcarina

Todas las medidas tanto para hemisferio derecho como para hemisferio izquierdo.

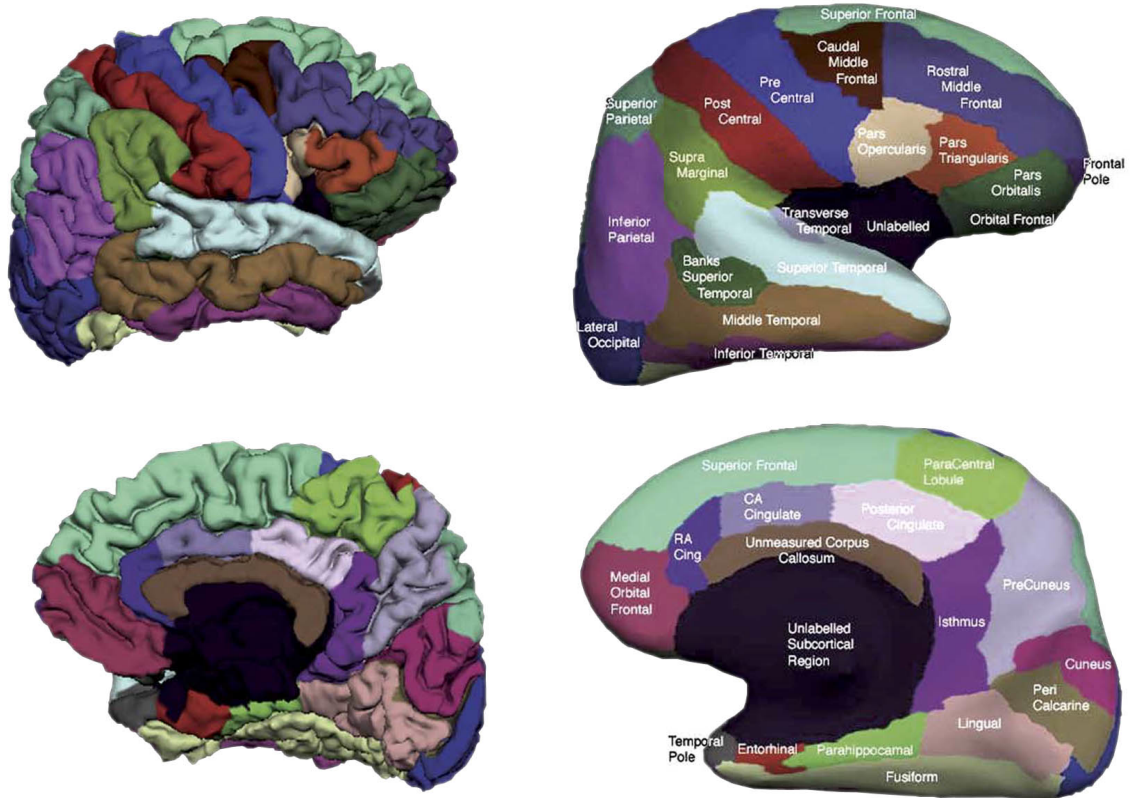


Figura 29. Medidas basadas en la parcelación cortical.

Voxel-Based Morphometry (VBM)

Las imágenes estructurales T1 FSPGR 3D fueron también seleccionadas para analizarlas con el paquete informático FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>). Concretamente, se realizó un análisis de Voxel-Based Morphometry (VBM, “morfometría basada en el *voxel*”) (Ashburner y Friston, 2000; Good et al, 2001) mediante la herramienta FSL-VBM (Smith et al, 2004). El procesamiento de las imágenes incluye varios pasos (figura 31, pág. 219): 1) Extracción del cerebro separándolo del cráneo y los tejidos no cerebrales mediante la herramienta BET (Smith, 2002). Los parámetros de extracción fueron ajustados manualmente para cada sujeto con el objetivo de optimizar la extracción de cada uno de ellos; 2) Segmentación cerebral mediante la herramienta FAST4 (Zhang et al, 2001), separando los diferentes componentes cerebrales (sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo); 3) Normalización de los segmentos de sustancia gris al espacio estándar MNI152 mediante un registro lineal afín (FLIRT, Jenkinson y Smith, 2001; Jenkinson et al, 2002), y posteriormente mediante un registro no lineal (FNIRT, Andersson et al, 2007a, 2007b);

4) Promediado de las imágenes resultantes para crear una plantilla (*template*) específica del estudio, sobre la cual se registrarán las imágenes individuales en espacio nativo; 5) Normalización de las imágenes mediante transformación no lineal a plantilla propia; 6) Las imágenes normalizadas resultantes son moduladas dividiendo el valor de cada *voxel* por los valores Jacobianos del campo de transformación (*warping field*), corrigiendo así los efectos a nivel local de expansión y/o contracción de la imagen; 7) Suavizado de las imágenes moduladas (*smoothing*) con un *kernel* gaussiano isotrópico de una sigma de 3 milímetros (FWHM 7mm). El output de cada fase se revisó visualmente para detectar posibles errores en el procesamiento; 8) Finalmente, se realiza el análisis estadístico mediante el Modelo Lineal General, utilizando pruebas no paramétricas basadas en permutaciones. Se estableció el número de permutaciones en 5000 siguiendo las recomendaciones de los autores del programa, y una significación de $p=0,05$, corrigiendo el error de comparaciones múltiples mediante el estadístico Family-wise Error (FWE). A nivel exploratorio, también se realizaron análisis sin corregir el error de comparaciones múltiples, utilizando en tal caso una significación de $p=0,001$.

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Las DTI se analizaron también mediante el paquete informático FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>). En este caso utilizamos las herramientas FDT (*FMRIB's Diffusion Toolbox*, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fdt/>) y TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*, Smith et al., 2006). El pre-procesamiento inicial de las imágenes se realizó con el módulo FDT, que incluye (figura 32, pág 220): 1) Corrección de las distorsiones producidas durante la adquisición de las imágenes y de los artefactos de movimiento de cabeza (*eddy current correction*); 2) Separar el volumen T2 de los volúmenes restantes correspondientes a las direcciones de la secuencia de Tensor de Difusión (*fslroi*); 3) Extracción del cerebro mediante BET (Smith, 2002). Los parámetros de extracción se ajustaron de manera manual para cada sujeto, al igual que en el caso de la VBM, con el objetivo de optimizar la extracción en cada uno de ellos; 4) Extracción de los mapas de FA (Anisotropía Fraccional) mediante DTIFIT. El output de cada una de las fases fue revisado visualmente para tratar de detectar cualquier error de procesamiento.

Una vez terminado el pre-procesamiento, como resultado obtenemos los mapas de FA para cada sujeto en su espacio nativo. En una segunda fase del procesamiento, se utilizó el módulo TBSS para preparar los datos para el análisis estadístico grupal. TBSS incluye los siguientes pasos (figura 33, pág. 221): 1) Registro no lineal de los datos individuales de FA a un espacio estándar común mediante FNIRT (Andersson et al, 2007a, 2007b); 2) Creación de una imagen de FA media de toda la muestra y extracción del esqueleto de FA medio. Este esqueleto de FA es una reconstrucción a partir de los datos de todos los sujetos que representa el centro de los tractos comunes a los sujetos. Es decir, se construye un esqueleto a partir de los *voxels* compartidos en todos los sujetos. Se revisó el esqueleto de cada sujeto para confirmar que los tractos estaban bien alineados con respecto al esqueleto medio, y se decidió utilizar el valor del *threshold* de 0,2 para el siguiente paso; 3) Proyección de los datos de FA individuales registrados previamente sobre el esqueleto de FA medio. Mediante este paso, los datos de FA de todos los sujetos se encontrarán en un espacio común, permitiendo así el análisis estadístico basado en el *voxel*. Por último, se realizó el análisis estadístico de las diferentes medidas de difusión mediante el Modelo Lineal General, utilizando pruebas no paramétricas basadas en las permutaciones. Al igual que en el apartado de VBM, se estableció el número de permutaciones en 5000, siguiendo las recomendaciones de los autores del programa, y una significación de $p=0,05$, corrigiendo el error de comparaciones múltiples mediante el estadístico Family-wise Error (FWE). A nivel exploratorio, también se realizaron análisis sin corregir el error de comparaciones múltiples, utilizando en tal caso una significación de $p=0,001$.

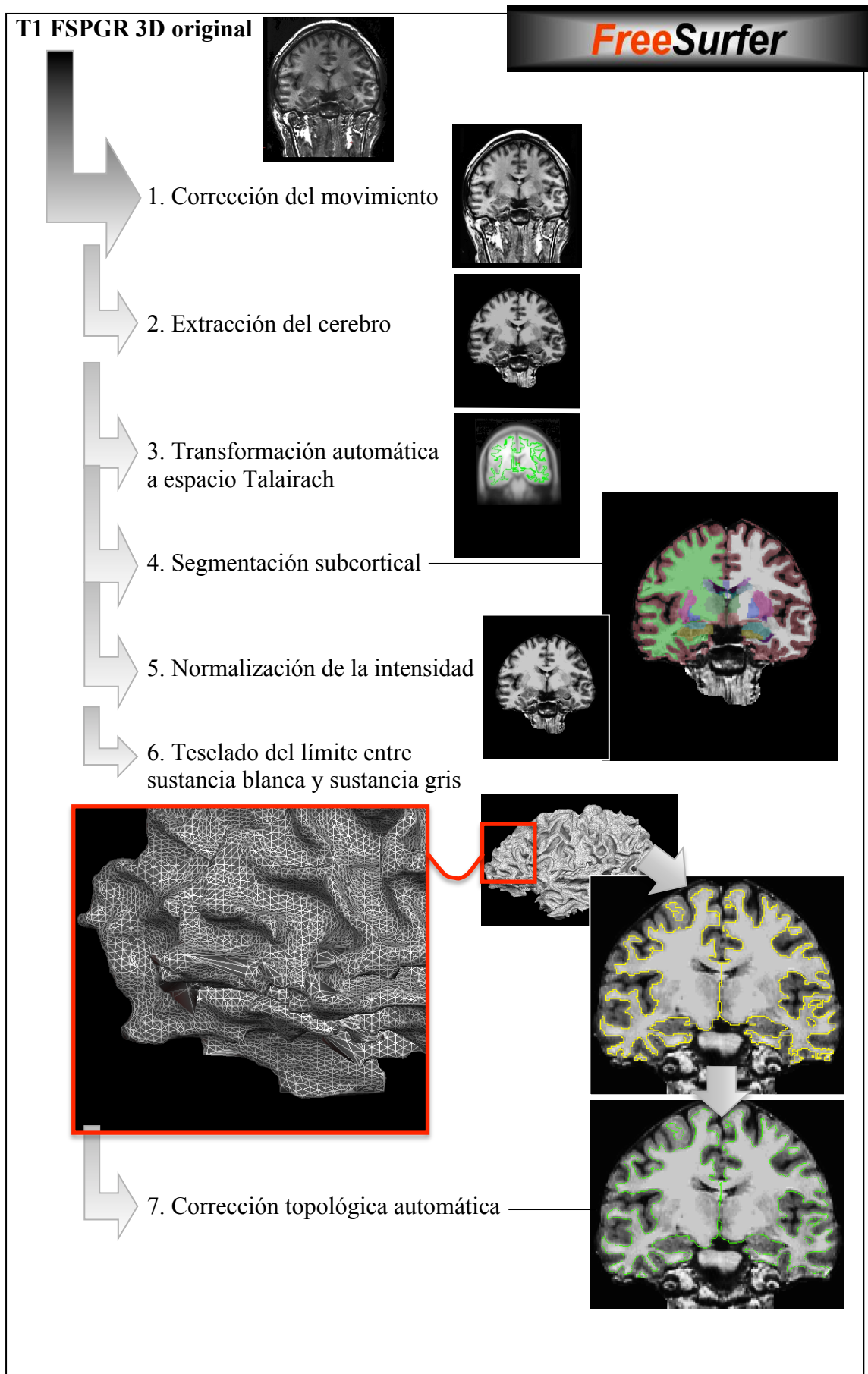


Figura 30a. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical.

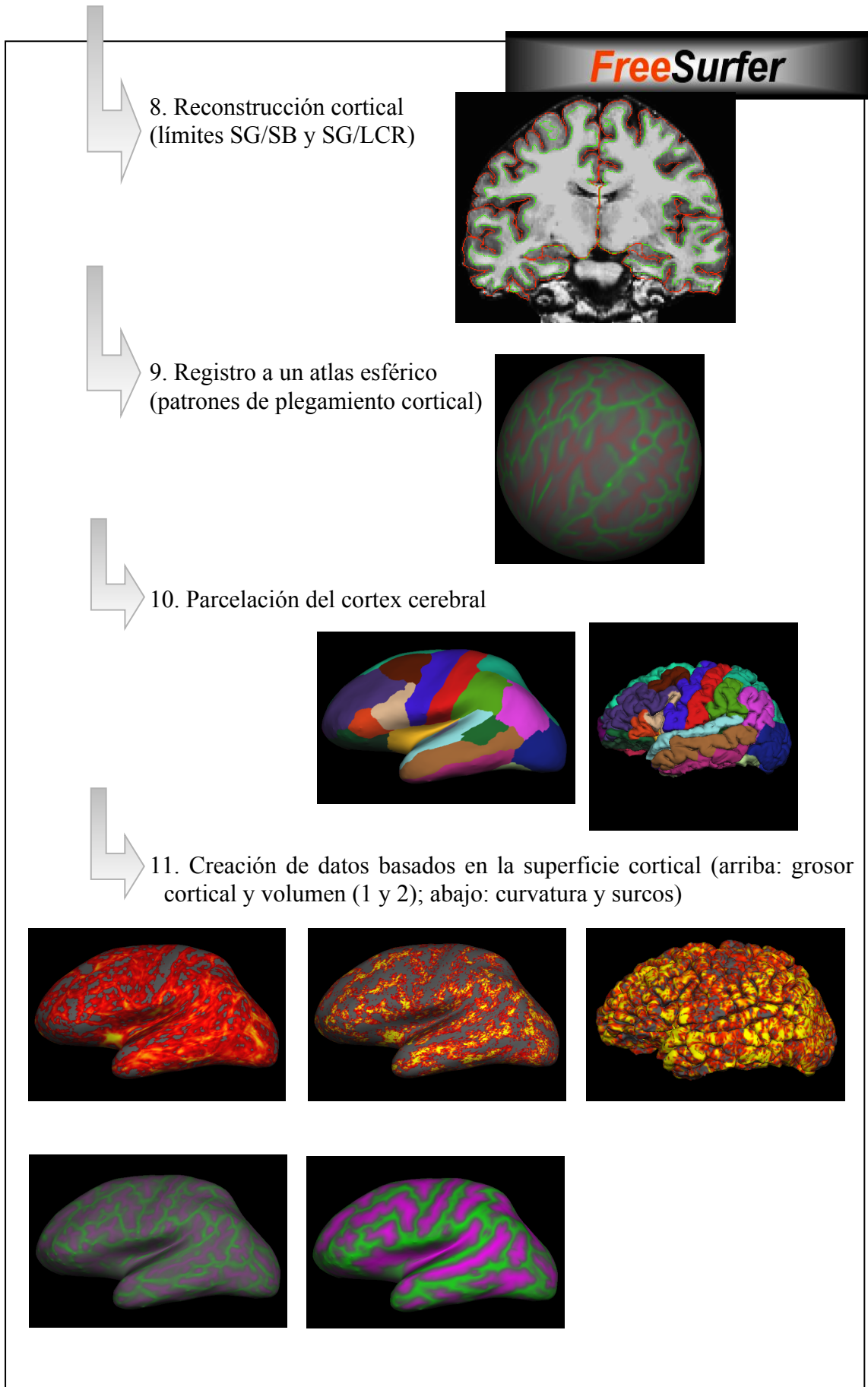


Figura 30b. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical.

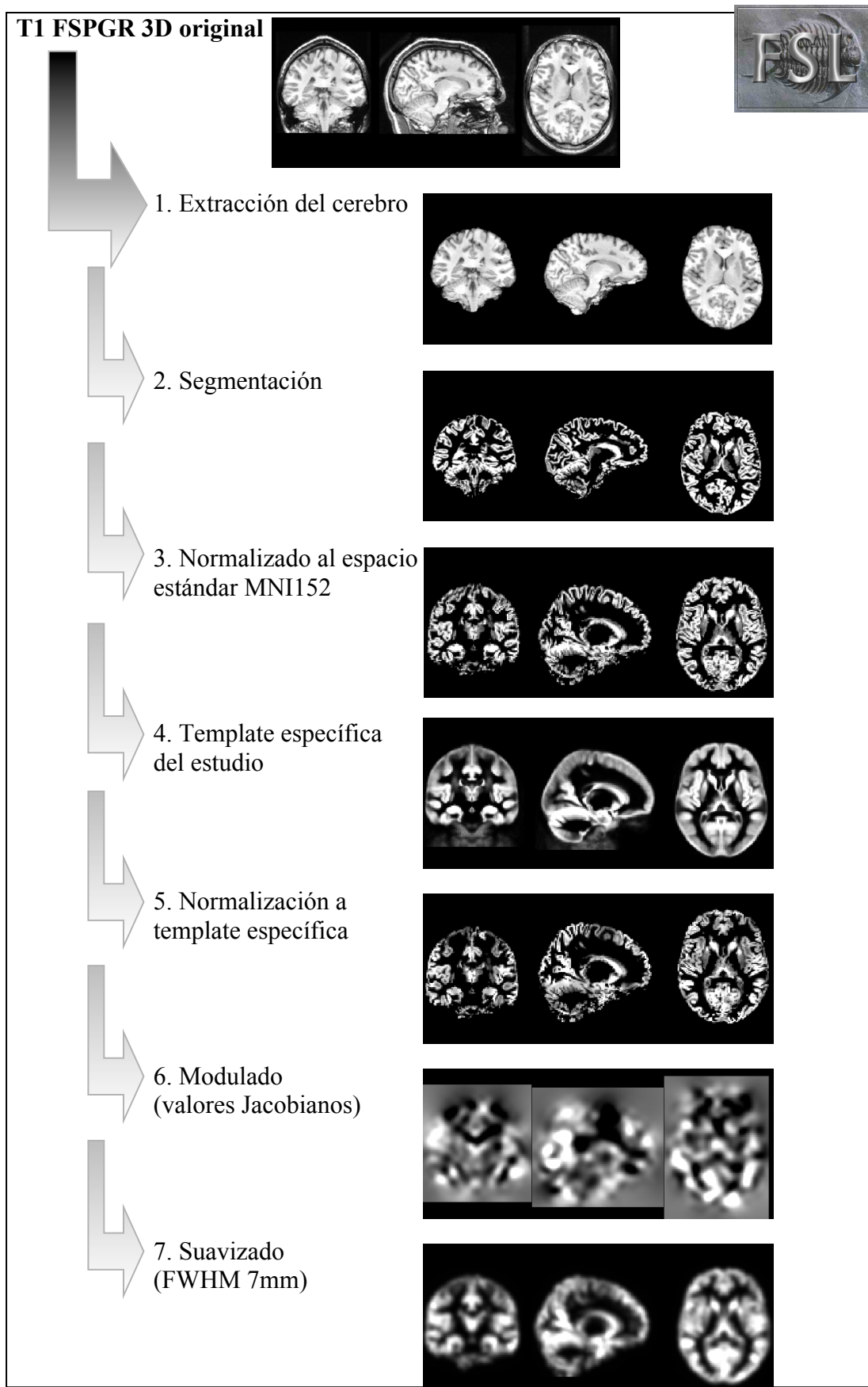


Figura 31. Protocolo VBM.

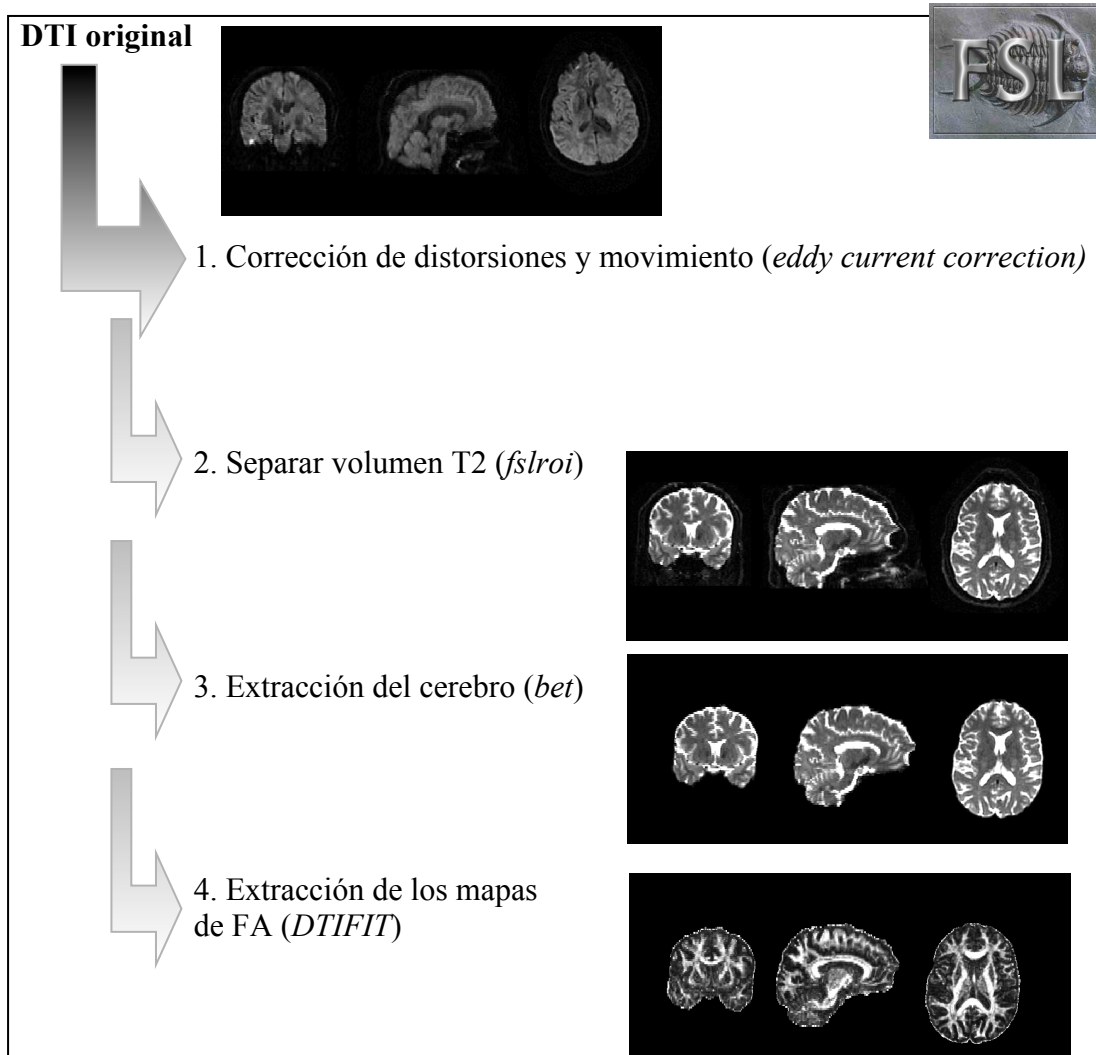


Figura 32. Protocolo DTI: módulo FDT.

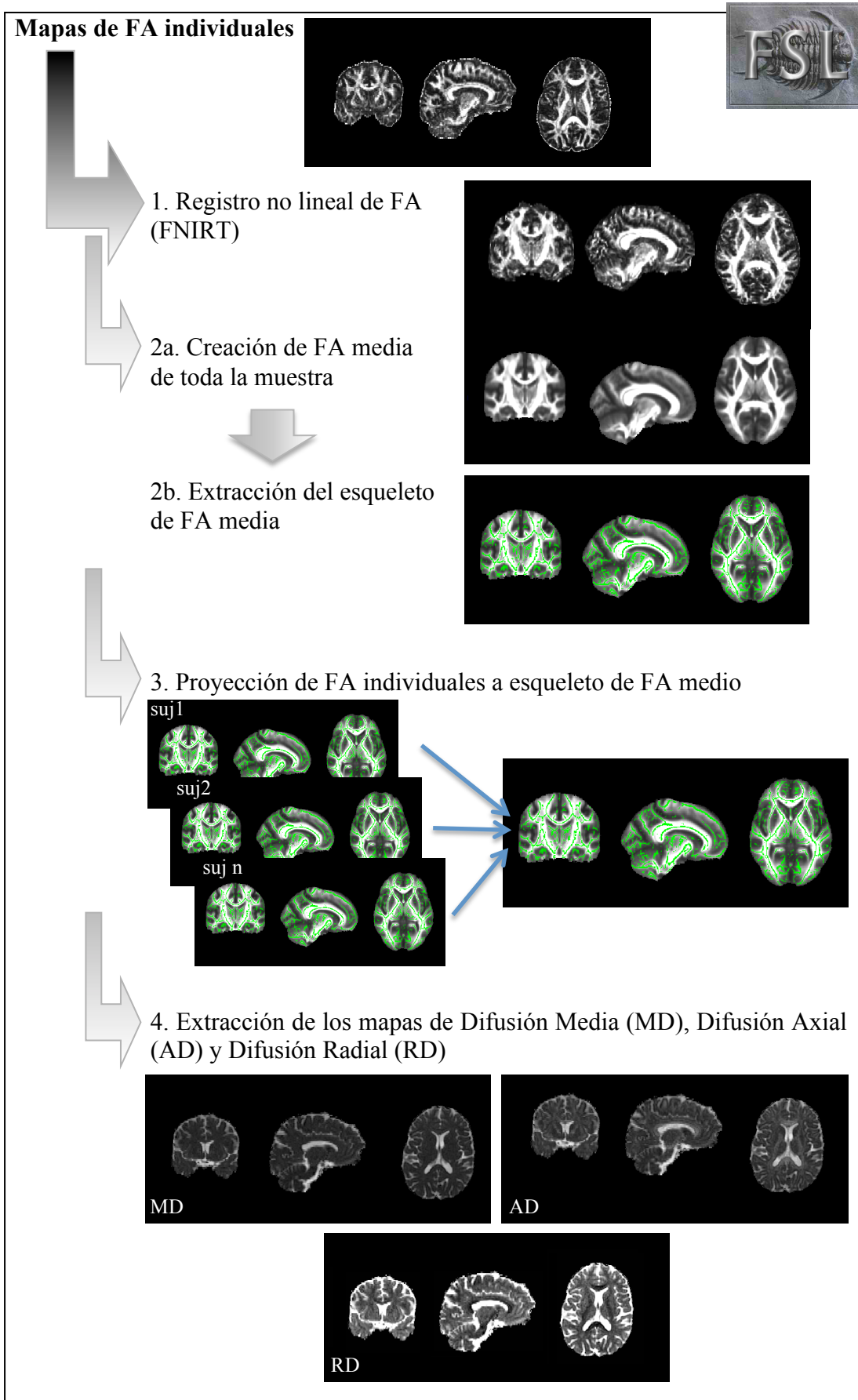


Figura 33. Protocolo DTI: módulo TBSS

3.3. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos. Los dos primeros apartados detallan los hallazgos a nivel cognitivo. En el primero de ellos se profundiza en los cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de *early-middle-age*. Para ello, se comparan tres grupos de edad de 40 ± 2 , 45 ± 2 y 50 ± 2 años. En el segundo apartado cognitivo, se estudia la variabilidad en los cambios producidos entre el grupo de 50 ± 2 años y el grupo de referencia de 40 ± 2 años. Seguidamente, en el tercer apartado se presentan los resultados obtenidos a nivel neuroanatómico. En el cuarto y último apartado, se analiza la relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante el periodo de *early-middle-age*.

Se realizaron análisis de varianza (univariados y multivariados) para comparar los distintos grupos en las variables cognitivas y neuroanatómicas detalladas en el apartado de Método. Cuando la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene resulta significativa, se recurre a la prueba robusta de igualdad de medias de Welch para comprobar si existen diferencias significativas entre las medias (Camacho-Rosales, 2002). En las tablas se presentan las medias y desviaciones estándar, la T ó F y la probabilidad de error o nivel de significación del análisis. Cuando el análisis no resulta significativo, se sustituye la probabilidad de error específica por las siglas NS (no significativo). Para el análisis *post hoc* de comparaciones múltiples se eligió el índice de Bonferroni. Por distintos motivos, se carece de datos de algunos de los sujetos en determinadas pruebas. En las tablas correspondientes se refleja el número de sujetos 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 fin de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las diferentes variables.

Todos los análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS, S.L.) utilizando $p < 0,05$ como nivel de significación. Para la valoración de los tamaños de efecto de los ANOVA y ANCOVA se utilizó el índice eta

cuadrado parcial (η^2 par), siguiendo la convención establecida por Becker et al. (1993) y Coe (2002) para su interpretación (0,1 pequeño; 0,25 mediano; 0,40 grande).

Al margen del SPSS, únicamente realizamos los análisis de neuroimagen basados en el *voxel*, tanto del apartado de VBM, como del análisis de DTI. Ambos se llevaron a cabo con el programa FSL mediante el comando *randomise*. Tal y como se detalló en el apartado de Método, se realizan contrastes de dos o más medias o correlaciones mediante el Modelo Lineal General, utilizando pruebas no paramétricas basadas en permutaciones (5000). Se estableció una significación de $p=0,05$, corrigiendo el error de comparaciones múltiples mediante el estadístico Family-wise Error (FWE). A nivel exploratorio, también se realizaron análisis sin corregir el error de comparaciones múltiples, utilizando en tal caso una significación de $p=0,001$.

3.3.1. CAMBIOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN

Tiempos de Reacción (*Pc-Vienna System*)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el Tiempo Motor. Por otro lado, sí se hallaron diferencias significativas en el Tiempo de Decisión y en el tiempo de Reacción Total, mostrando el grupo de 45 ± 2 años un enlentecimiento con respecto al grupo de 40 ± 2 años (tabla 81).

Tabla 81. Tiempos de Reacción (mseg) del *Pc-Vienna System*. Edad.

	40±2 (n=28)	45±2 (n=38)	50±2 (n=30)	F	P
Tiempo Decisión	425,39 (28,66)	468,39 (57,15) ^a	451,43 (50,28)	8,992	0,000 *
Tiempo Motor	170,64 (37,67)	182,92 (48,35)	191,07 (47,59)	1,491	NS
Tiempo Reacción Total	596,04 (51,70)	651,32 (83,02) ^a	642,50 (89,58)	6,583	0,003 *
Aciertos	15,79 (0,79)	16,00 (0,00)	15,97 (0,18)	.	. [¥]

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas; ^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 45±2; [¥]No se pueden realizar las pruebas robustas de la igualdad de medias para Aciertos porque al menos un grupo tiene varianza cero.

Dada la relación significativa entre las variables sexo y nivel cultural con las medidas de Tiempo de Decisión (sexo: r=-0,206, p=0,044; nivel cultural: r=-0,218, p=0,033), Tiempo Motor (sexo: r=-0,347, p=0,001; nivel cultural: r=-0,307, p=0,002) y Tiempo de Reacción Total (sexo: r=-0,327, p=0,001; nivel cultural: r=-0,312, p=0,002), se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar su efecto.

La covariable sexo no mostró efecto significativo sobre ninguna de las tres variables (Tiempo de Decisión: $F_{(1,91)} = 2,837$; p=0,095; Tiempo Motor: $F_{(1,91)} = 3,767$; p=0,055; Tiempo de Reacción Total: $F_{(1,91)} = 2,139$; p=0,147). La covariable nivel cultural tampoco mostró un efecto significativo sobre el Tiempo Motor ($F_{(1,91)} = 3,530$; p=0,063), pero sí sobre el Tiempo de Decisión ($F_{(1,91)} = 6,417$; p=0,013) y el Tiempo de Reacción Total ($F_{(1,91)} = 5,486$; p=0,021). Una vez controlado su efecto, se mantienen las diferencias entre los grupos de edad en el Tiempo de Decisión ($F_{(2,92)} = 7,327$; p=0,001) y en el Tiempo de Reacción Total ($F_{(2,91)} = 4,472$; p=0,014). En el Tiempo de Decisión, el grupo de 45±2 años mostró una mayor lentitud que el grupo de 40±2 años. En el Tiempo de Reacción total, tanto el grupo de 45±2 años como el de 50±2 mostraron una ejecución más lenta que el grupo de 40±2 años (tabla 82 y figura 34).

Tabla 82. Medias de la ejecución en Tiempos de Reacción (mseg) para los grupos de edad justadas nivel cultural. Edad.

	40±2 (n=28)	45±2 (n=38)	50±2 (n=30)	F	P
Tiempo Decisión	424,28 (8,87)	469,02 (7,61) ^a	451,69 (8,56)	7,327	0,001
Tiempo Reacción Total	593,60 (13,85)	652,67 (11,88) ^a	643,06 (13,36) ^b	5,689	0,005

^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 45±2; ^b p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

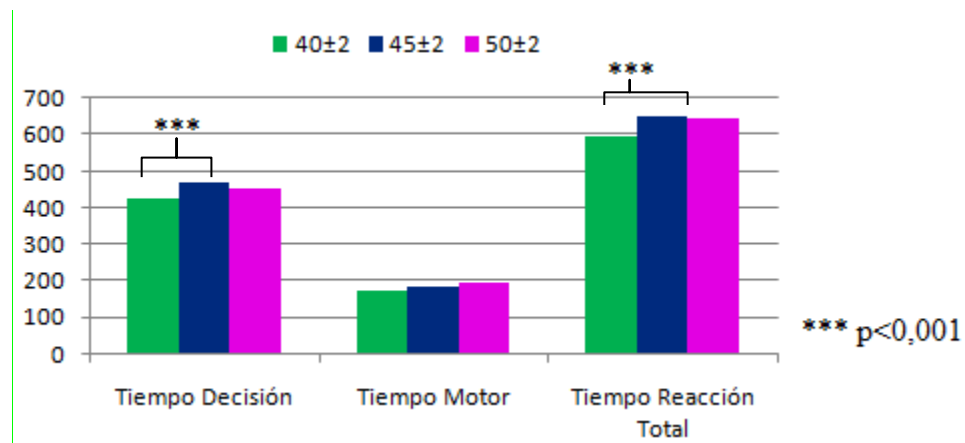


Figura 34. Tiempos de Reacción (mseg). Grupos de edad *middle-age* (TD y TRT ajustados por nivel cultural).

En resumen, el análisis de la velocidad de procesamiento a partir de la tarea de tiempos de reacción del PC-Vienna muestra que parece existir un efecto de la edad sobre el tiempo de decisión cognitivo, pero no sobre el tiempo de reacción motor. En este sentido, únicamente el grupo de 45±2 años rendía peor que el grupo de 40±2 años, y el grupo de 50±2 años se situaba entre estos dos grupos sin diferenciarse significativamente de ninguno de ellos. Dado lo llamativo de este resultado, decidimos realizar varios análisis para tratar de clarificar estos hallazgos. El análisis de las puntuaciones mostraba que este resultado se producía porque un grupo numeroso de sujetos de 45±2 años rindió extremadamente lento a la hora de ejecutar la respuesta de decisión, sin ninguna explicación que a priori podamos conocer (ver anexo 1, tabla 164 y figura 90). Se realizó un nuevo análisis seleccionando del grupo de 45±2 años a los 12 sujetos que rendían mejor en el tiempo de decisión cognitiva, y se compararon frente a los 12 sujetos que rendían peor. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, distribución de sexo, nivel cultural, nivel cognitivo general según MMSE, puntuación en la escala de demencia (BDRS), actividad funcional (FAQ) y escalas de estado de ánimo (BDI y GDS) (ver anexo 1, tabla 165).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad en la puntuación obtenida en esta tarea (tabla 83).

Tabla 83. Paced Auditory Serial Addition Test. Edad.

	40±2 (n=29)	45±2 (n=40)	50±2 (n=29)	F	P
PASAT aciertos	58,86 (2,22)	59,35 (1,08)	59,34 (0,94)	0,633	NS*

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

Dada la ausencia de relación significativa entre esta tarea y las variables sexo ($r=156$; $p=0,126$) y nivel cultural ($r=0,019$; $p=0,850$), se descartó realizar un análisis de covarianza para controlar su efecto.

Trail Making Test – Parte A (TMT-A)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad en la parte A del TMT (tabla 84).

Tabla 84. Trail Making Test. Parte A. Edad.

	40±2 (n=17)	45±2 (n=26)	50±2 (n=20)	F	P
TMT-A (seg.)	30,47 (8,36)	33,27 (9,04)	33,40 (12,11)	0,628	NS*

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

Teniendo en cuenta la relación significativa entre las variables sexo y nivel cultural con el rendimiento en el TMT-A (sexo: $r=-0,394$, $p=0,001$; nivel cultural; $r=-0,437$, $p=0,000$), se realizó un análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo no resultó significativa ($F_{(1,58)}= 1,525$; $p=0,222$). Sin embargo, sí se obtuvo un efecto de la covariable nivel cultural ($F_{(1,58)}= 7,275$; $p=0,009$). Una vez controlado este efecto, se mantuvo la ausencia de diferencia entre los grupos de edad (tabla 85).

Tabla 85. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- A (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=17)	45±2 (n=26)	50±2 (n=20)	F	P
TMT-A (seg.)	29,03 (2,17)	33,54 (1,73)	34,27 (1,99)	1,823	NS

Trail Making Test-Color (TMT-Color)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la lámina A del TMT-Color. Sí se hallaron diferencias significativas en la lámina B del TMT-Color, de manera que los grupos 45±2 y 50±2 años mostraron un peor rendimiento en comparación con el grupo de 40±2 años (tabla 86).

Tabla 86. Trail Making Test-Color. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=37)	50±2 (n=28)	F	P
TMT-Color A (seg.) * ¹	37,71 (11,32)	39,92 (12,46)	42,25 (11,62)	0,945	NS
TMT-Color B (seg.)	75,96 (21,55)	91,62 (31,53) _a	94,39 (22,83) _b	3,745	0,028

*¹ 40±2 (n=24); ^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 45±2; ^b p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

Dado que la variable nivel cultural mostró una relación significativa con ambas láminas del TMT-Color (Lámina A: $r=-0,345$, $p=0,001$; Lámina B: $r=-0,258$, $p=0,0014$), y la variable sexo sólo con la Lámina A ($r=-0,238$, $p=0,024$), se realizaron varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo no mostró un efecto significativo sobre la Lámina A del TMT-Color ($F_{(1,84)}= 0,112$; $p=0,739$). Sin embargo, la covariable nivel cultural sí mostró un efecto significativo sobre ambas láminas del TMT-Color (Lámina A: $F_{(1,84)}= 8,500$; $p=0,005$; Lámina B: $F_{(1,86)}= 10,130$; $p=0,002$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural, se mantuvo la ausencia de diferencias en la lámina A ($F_{(2,85)}= 1,834$; $p=0,166$), y se mantuvieron las diferencias significativas en la lámina B ($F_{(2,86)}= 5,716$; $p=0,005$) (tabla 87 y figura 35).

Tabla 87. Medias de la ejecución en el Trail Making Test- Color (seg.) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=37)	50±2 (n=28)	F	P
TMT-Color A (seg.) * ¹	36,59 (2,29)	40,45 (1,83)	42,51 (2,10)	1,834	NS
TMT-Color B (seg.)	73,51 (5,10)	92,79 (4,16) _a	95,03 (4,77) _b	5,716	0,005

*¹ 40±2 (n=24); ^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 45±2; ^b p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

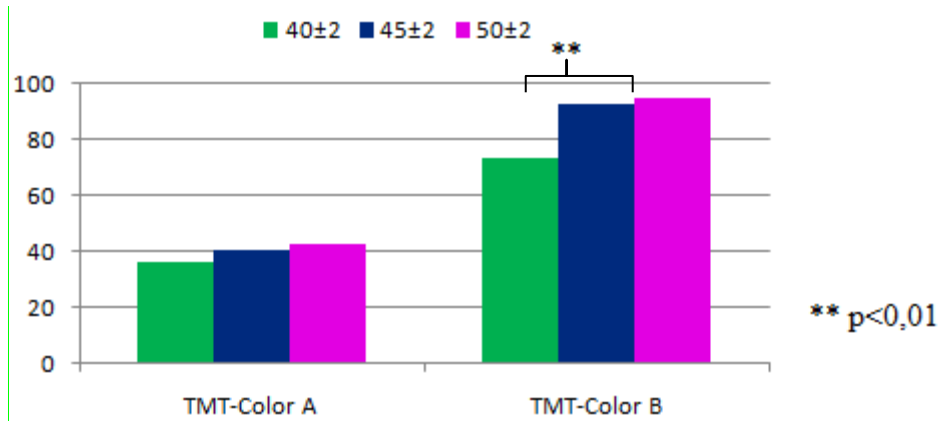


Figura 35. TMT-Color Láminas A y B, Tiempo (seg). Grupos de edad *middle-age* (TD y TRT ajustados por nivel cultural).

FUNCIONES VISOPERCEPTIVAS, VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

Test de Reconocimiento de Caras (FRT)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en el Test de Reconocimiento de Caras (tabla 88).

Tabla 88. Test de Reconocimiento de Caras (FRT). Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
FRT	23,43 (2,329)	22,65 (1,889)	22,65 (1,762)	1,637	NS

El rendimiento en esta tarea sólo estaba relacionado con la variable nivel cultural ($r=0,248$; $p=0,013$). Por lo tanto, se procedió a controlar su efecto. La covariable mostró ser significativa ($F_{(1,97)}= 7,618$; $p=0,007$), manteniéndose la ausencia de diferencias entre los grupos una vez controlado su efecto (tabla 89).

Tabla 89. Medias de la ejecución en el Test de Reconocimiento de Caras (FRT) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
FRT	23,51 (0,35)	22,60 (0,31)	22,63 (0,35)	2,241	NS

Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT)

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la primera mitad de la tarea ni en la puntuación total. Sin embargo, sí se hallaron diferencias significativas en el rendimiento en la segunda mitad de la tarea. En este sentido, el grupo de 50±2 años mostró un rendimiento inferior al del grupo de 40±2 años (tabla 90).

Tabla 90. Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT). Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
JLOT 1-15	13,80 (1,22)	13,63 (1,48)	13,32 (1,60)	0,857	NS
JLOT 16-30	11,30 (2,77)	10,18 (2,97)	9,45 (2,94) ^a	3,140	0,048
JLOT total	25,10 (3,39)	23,80 (3,88)	22,77 (4,12)	2,840	NS

^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

Todas las medidas mostraron una relación significativa tanto con la variable sexo (JLOT 1-15: r=0,433; p=0,000; JLOT 16-30: r=0,423; p=0,000; JLOT total: r=0,483, p=0,000) como con la variable nivel cultural (JLOT 1-15: r=0,369; p=0,000; JLOT 16-30: r=0,401; p=0,000; JLOT total: r=0,443, p=0,000). Por ello se realizaron varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre las tres variables del JLOT (JLOT 1-15: $F_{(1,96)}=8,431$; p=0,005; JLOT 16-30: $F_{(1,96)}=5,261$; p=0,024; JLOT total: $F_{(1,96)}=8,838$; p=0,004). Asimismo, la covariable nivel cultural también mostró un efecto significativo sobre las tres variables (JLOT 1-15: $F_{(1,96)}=4,435$; p=0,038; JLOT 16-30: $F_{(1,96)}=8,845$; p=0,004; JLOT total: $F_{(1,96)}=10,198$; p=0,002). Una vez controlado el efecto de ambas covariables se replican los resultados del ANOVA anterior, esto es, ausencia de diferencias en la primera mitad de la tarea y la puntuación total, y diferencias significativas en la segunda mitad de la tarea. El grupo de 50±2 años mostró un rendimiento inferior al del grupo de 40±2 años (tabla 91 y figura 36).

Tabla 91. Medias de la ejecución en Test de Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) para los grupos de edad ajustadas por sexo y nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
JLOT 1-15	13,74 (0,24)	13,61 (0,21)	13,40 (0,24)	0,510	NS
JLOT 16-30	11,27 (0,48)	10,11 (0,41)	9,57 (0,47) ^a	3,271	0,042
JLOT total	25,01 (0,61)	23,72 (0,52)	22,97 (0,59)	2,895	NS

^ap<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

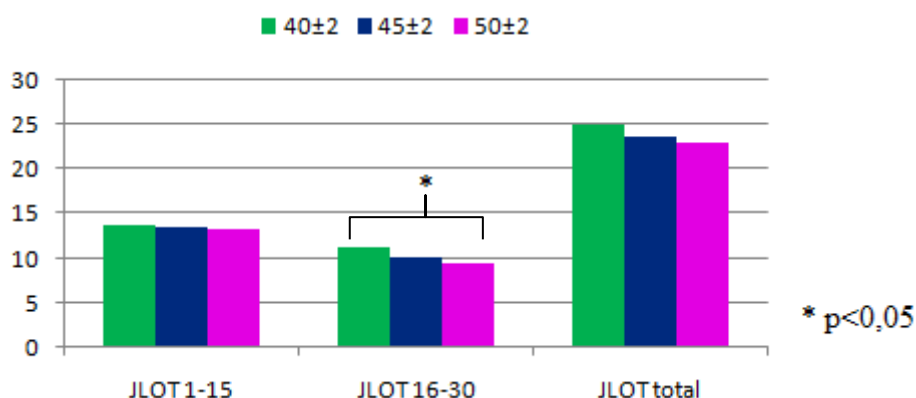


Figura 36. JLOT, número de aciertos. Grupos de edad *middle-age* ajustados por sexo y nivel cultural.

Subtest de Cubos (WAIS-III)

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación total de Cubos calculada según las instrucciones originales del manual del WAIS (tabla 92).

Tabla 92. Cubos (WAIS-III). Puntuación siguiendo instrucciones originales. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Puntuación Total	43,87 (11,92)	42,38 (10,06)	37,39 (11,54)	2,920	NS

No obstante, puesto que esta variable mostró una relación significativa con las variables sexo ($r= 0,570$; $p=0,000$) y nivel cultural ($r=0,400$; $p=0,000$), se procedió a realizar un análisis de covarianza. La covariable sexo no mostró significación ($F_{(1,96)}= 1,062$; $p= ,305$). Sin embargo, la covariable nivel cultural si mostró ser significativa ($F_{(1,96)}= 33,362$; $p= 0,000$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural, se hallaron diferencias entre los grupos de edad, mostrando el grupo de 50±2 años un rendimiento inferior al del grupo de 40±2 años (tabla 93 y figura 37).

Tabla 93. Medias de la ejecución en Cubos (WAIS-III), puntuación siguiendo instrucciones originales, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Puntuación Total	44,80 (1,64)	41,79 (1,42)	37,24 (1,61) a	5,545	0,005

a $p < 0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

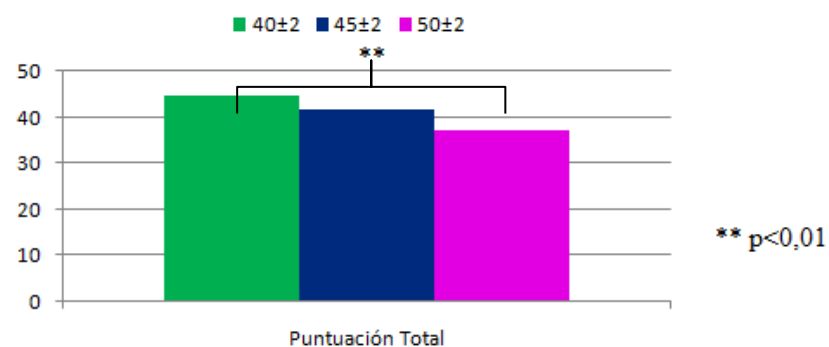


Figura 37. CUBOS puntuación total según manual del WAIS. Grupos de edad middle-age ajustados por nivel cultural.

Posteriormente, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado de Método de nuestro estudio anterior, se analizaron las puntuaciones de los participantes en función del número de cubos colocados correctamente una vez agotado el tiempo en cada diseño. Se obtuvieron diferencias significativas en el número de cubos colocados en los diseños de 9 bloques. Concretamente, el grupo de 50±2 años colocó correctamente menos cubos que el grupo de 40±2 años (tabla 94).

Tabla 94. Cubos colocados correctamente. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Diseños 4 cubos	31,77 (0,90)	32,00 (0,00)	31,84 (0,52)	.	¥
Diseños 9 cubos	40,40 (6,46)	37,95 (7,81)	34,03 (11,43) a	3,722	0,030*

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas; ^a $p < 0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2; [¥] No se pueden realizar las pruebas robustas de la igualdad de medias para Diseños 4 cubos porque al menos un grupo tiene varianza cero.

Únicamente el número de cubos colocados correctamente en los diseños de 9 bloques mostró una relación significativa con las variables sexo ($r=0,443$; $p=0,000$) y nivel cultural ($r=0,517$; $p=0,000$). Por tanto, se realizó un análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo no mostró significación ($F_{(1,96)}= 3,508$; $p=$

0,064). Sin embargo, la covariable nivel cultural si mostró un efecto significativo ($F_{(1,96)}= 22,689$; $p= 0,000$). Una vez controlado este efecto, se mantuvo el resultado obtenido en el ANOVA anterior (tabla 95).

Tabla 95. Medias de la ejecución en Cubos colocados correctamente para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Diseños 9 cubos	41,09 (1,34)	37,52 (1,16)	33,93 (1,31) ^a	7,285	0,001

^a $p<0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

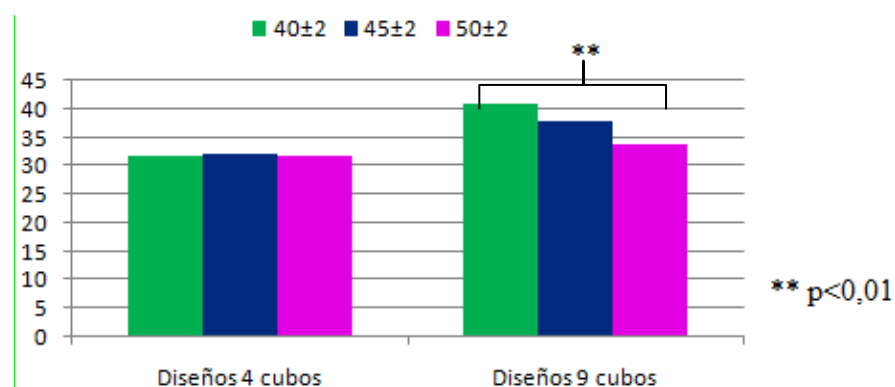


Figura 38. CUBOS número de bloques colocados correctamente. Grupos de edad *middle-age* (Diseño 9 cubos ajustado por nivel cultural).

Por último, con respecto a las tareas de control de 4 y 9 cubos, no se hallaron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad (tabla 96). Es decir, no existían diferencias en cuanto a la destreza manipulativa en esta tarea.

Tabla 96. Diseños de control para tarea de Cubos. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Control 4 cubos (seg.)	3,67 (1,52)	3,93 (1,76)	4,42 (2,00)	1,438	NS
Control 9 cubos (seg.)	10,23 (3,01)	10,25 (2,90)	10,84 (3,32)	0,406	NS

Sólo la tarea de control con 9 cubos mostró una relación significativa con el sexo ($r=-0,202$; $p=0,043$) y el nivel cultural ($r=-0,231$; $p=0,020$). Por lo tanto, se realizó un análisis de covarianza para controlar el efecto de ambas variables. La covariable sexo no resultó tener un efecto significativo ($F_{(1,97)}= 3,754$; $p= 0,056$), sin embargo, el nivel

cultural si mostró tener significación ($F_{(1,97)}= 5,640$; $p= 0,020$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias entre grupos en la tarea de control con 9 cubos (tabla 97).

Tabla 97. Medias de la ejecución en la tarea de Control de Cubos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Control 9 cubos (seg.)	10,13 (0,55)	10,31 (0,47)	10,85 (0,54)	0,489	NS

MEMORIA DE TRABAJO, FUNCIONES EJECUTIVAS Y PREMOTORAS

Test de Dígitos (WMS-III)

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las variables analizadas (tabla 98).

Tabla 98. Test de Dígitos Directos e Inversos. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=39)	50±2 (n=31)	F	P
Dígitos Directos puntuación	8,63 (2,53)	8,28 (1,75)	8,13 (2,11)	0,457	NS
Dígitos Directos span	5,87 (1,22)	5,51 (1,02)	5,68 (1,38)	0,736	NS
Dígitos Inversos puntuación * ¹	6,23 (1,96)	6,05 (2,01)	5,80 (1,58)	0,403	NS
Dígitos Inversos span * ¹	4,67 (1,06)	4,68 (1,25)	4,50 (,86)	0,261	NS

*¹ 40±2 (n=30), 45±2 (n=40), 50±2 (n=30).

Las cuatro variables de Dígitos se relacionaban significativamente con las variables sexo (Directos puntuación: $r=0,223$; $p=0,026$; Directos span: $r=0,221$; $p=0,027$; Inversos puntuación: $r=0,232$, $p= 0,020$; Inversos span: $r=0,247$; $p=0,013$) y nivel cultural (Directos puntuación: $r=0,254$; $p=0,011$; Directos span: $r=0,218$; $p=0,029$; Inversos puntuación: $r=0,371$, $p= 0,000$; Inversos span: $r=0,342$; $p=0,000$), por lo que se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La

covariable sexo no tuvo efecto significativo sobre ninguna de las cuatro medidas (Directos puntuación: $F_{(1,95)} = 0,810$; $p = 0,370$; Directos span: $F_{(1,95)} = 1,256$; $p = 0,265$; Inversos puntuación: $F_{(1,95)} = 0,134$; $p = 0,715$; Inversos span: $F_{(1,95)} = 0,655$; $p = 0,420$). La covariable nivel cultural tampoco tuvo un efecto significativo sobre Dígitos Directos puntuación ($F_{(1,95)} = 3,431$; $p = 0,067$) y span ($F_{(1,95)} = 2,133$; $p = 0,147$). Sin embargo, sí resultó significativa para Dígitos Inversos puntuación ($F_{(1,95)} = 10,536$; $p = 0,002$) y span ($F_{(1,95)} = 7,177$; $p = 0,009$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural para estas dos últimas variables, se mantuvo la ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 99).

Tabla 99. Medias de la ejecución en el Test de Dígitos Directos e Inversos. para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=30)	F	P
Digitos Inversos puntuación	6,32 (0,32)	5,98 (0,28)	5,81 (0,32)	0,673	NS
Digitos Inversos span	4,71 (0,19)	4,64 (0,16)	4,51 (0,19)	0,315	NS

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

Los resultados mostraron diferencias significativas en la puntuación obtenida en la modalidad inversa del Test de Localización Espacial. De este modo, el grupo de 50±2 años obtuvo un peor rendimiento que el grupo de 40±2 años (tabla 100).

Tabla 100. Test de Localización Espacial Directo e Inverso. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
LoE Directo puntuación * ¹	8,40 (1,89)	8,03 (1,42)	8,13 (1,88)	0,416	NS
LoE Directo span * ¹	5,90 (1,16)	5,44 (0,79)	5,61 (1,09)	1,821	NS
LoE Inverso puntuación	8,30 (1,62)	7,98 (1,41)	7,32 (1,64) ^a	3,198	0,045
LoE Inverso span	5,70 (1,02)	5,45 (,82)	5,23 (1,06)	1,875	NS

*¹ 40±2 (n=30), 45±2 (n=39), 50±2 (n=31); ^a $p < 0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2

Se halló una relación significativa entre las variables sexo y nivel cultural únicamente con las variables Inversas de Localización Espacial (Inverso puntuación: $r=0,389$, $p=0,000$; Inverso span: $r= 0,383$, $p= 0,000$). El análisis de covarianza mostró que únicamente la covariable nivel cultural tenía un efecto significativo sobre las variables Inversas de Localización Espacial (puntuación: $F_{(1,96)}= 9,601$; $p= 0,003$; span: $F_{(1,96)}= 8,359$; $p= 0,005$). Tras controlar su efecto, los resultados obtenidos eran similares a los mostrados en el ANOVA anterior: únicamente había diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación en Localización Espacial Inversa (tabla 101 y figura 39).

Tabla 101. Medias de la ejecución en el Test de Localización Espacial Inverso para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
LoE Inverso puntuación	8,39 (0,26)	7,92 (0,22)	7,31 (0,25) a	4,488	0,014
LoE Inverso span	5,75 (0,16)	5,42 (0,14)	5,22 (0,16)	2,899	NS

^a $p<0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2

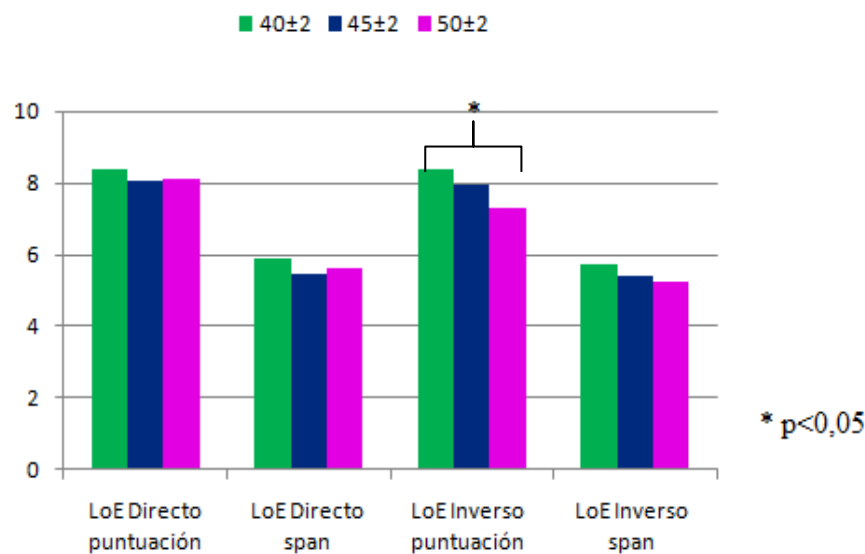


Figura 39. Localización Espacial. Grupos de edad *middle-age* (Inversos ajustados por nivel cultural).

Test de Stroop

No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas del Test de Stroop (tabla 102).

Tabla 102. Test de Stroop. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Lámina 1	103,90 (14,35)	102,90 (15,48)	103,58 (13,35)	0,044	NS
Lámina 2	72,47 (12,20)	69,48 (11,59)	69,32 (10,72)	0,745	NS
Lámina 3	43,13 (9,30)	41,95 (9,33)	40,03 (8,06)	0,938	NS

Atendiendo al análisis de correlación, únicamente el rendimiento en la Lámina 1 y en la Lámina 3 se relacionó significativamente con la variable nivel cultural (Lámina 1: $r=0,315$, $p=0,001$; Lámina 3: $r=0,197$, $p=0,048$). Por otro lado, la variable sexo no presentó correlación significativa con ninguna de las variables del STROOP (Lámina 1: $r=0,188$, $p=0,059$; Lámina 2: $r=0,119$, $p=0,237$; Lámina 3: $r=0,189$, $p=0,058$). Por tanto, se realizó un análisis de covarianza para controlar el efecto de la variable nivel cultural sobre las variables Láminas 1 y Lámina 3. Una vez controlado dicho efecto (Lámina 1: $F_{(1,97)}=11,034$; $p=0,001$; Lámina 3: $F_{(1,97)}=4,338$; $p=0,040$), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de estas dos variables (tabla 103).

Tabla 103. Medias de la ejecución en el Test de Stroop para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Lámina 1	104,55 (2,53)	102,49 (2,19)	103,48 (2,48)	0,190	NS
Lámina 3	43,39 (1,61)	41,79 (1,39)	39,99 (1,58)	1,137	NS

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Análisis cuantitativo de la producción total y errores

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la producción total en ninguna de las modalidades de fluidez (tabla 104).

Tabla 104. Fluidez Verbal ante Consignas, puntuación total. Edad.

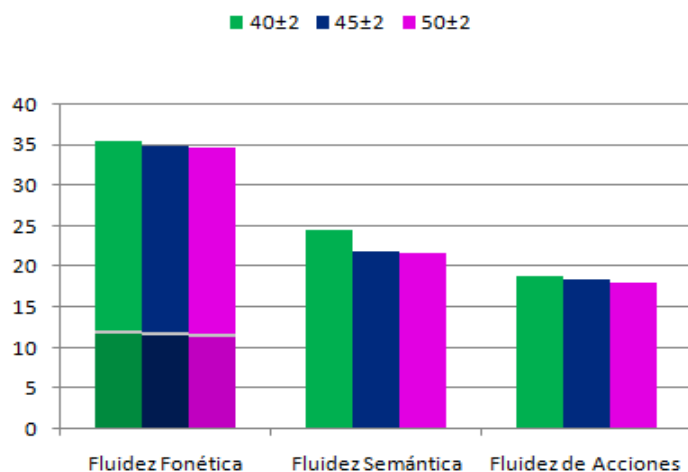
	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez Fonética	34,93 (10,70)	35,43 (10,40)	34,81 (10,43)	0,035	NS
Fluidez Semántica	24,23 (5,40)	22,18 (5,67)	21,77 (4,97)	1,866	NS
Fluidez de Acciones	18,27 (6,14)	18,85 (7,39)	18,06 (7,44)	0,120	NS

Dado que el análisis de correlaciones mostró una relación significativa entre nivel cultural y las tres modalidades de fluidez (Fonética: $r=0,461$; $p=0,000$; Semántica: $r=0,472$; $p=0,000$; Acciones: $r=0,611$; $p=0,000$), y entre el sexo y únicamente la fluidez semántica y la fluidez de acciones (Semántica: $r=0,257$; $p=0,009$; Acciones: $r=0,235$; $p=0,018$; Fonética: $r=0,075$; $p=0,456$), se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar estos efectos. La covariable sexo no resultó significativa sobre el rendimiento en fluidez semántica ($F_{(1,96)}= 0,108$; $p= 0,743$) ni fluidez de acciones ($F_{(1,96)}= 1,263$; $p= 0,264$). Sin embargo, la covariable nivel cultural sí mostró un efecto significativo sobre el rendimiento en fluidez fonética ($F_{(1,97)}= 28,700$; $p= 0,000$), fluidez semántica ($F_{(1,96)}= 25,065$; $p= 0,000$), y fluidez de acciones ($F_{(1,96)}= 50,682$; $p= 0,000$). Por lo tanto se incluyó el nivel cultural como covariable para controlar su efecto. Los resultados del análisis de covarianza muestran que no existían diferencias entre los grupos en fluidez fonética y de acciones. Sin embargo, sí se obtuvo significación en fluidez semántica, que se pierde al realizar los análisis post hoc (tabla 105 y figura 40).

Tabla 105. Medias de la puntuación total en Fluidez Verbal ante Consignas, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez Fonética	35,63 (1,70)	34,98 (1,47)	34,70 (1,67)	0,083	NS
Fluidez Semántica	24,61 (0,86)	21,94 (0,74)	21,72 (0,84)	3,670	0,029 * ¹
Fluidez de Acciones	18,87 (1,03)	18,47 (0,89)	17,97 (1,01)	0,198	NS

*¹ Pérdida de la significación en el análisis post hoc mediante Bonferroni.



*En Fluidez Fonética: la línea gris representa el promedio de F, A y S para hacer comparables las tres medidas de fluidez (un minuto).
 40±2 años: 11,64 (3,57); 45±2 años: 11,94 (3,38); 50±2 años: 11,58 (3,47)

Figura 40. Fluidez Verbal, total de palabras correctas. Grupos de edad *middle-age* ajustados por nivel cultural.

Una vez analizada la producción total en cuanto a los aciertos, se procedió a analizar el número de errores cometidos (errores de perseveración y errores de intrusión). En estas variables, tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 106).

Tabla 106. Fluidez Verbal ante Consignas, errores (intrusiones y perseveraciones). Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez Fonética					
Perseveraciones	0,70 (1,21)	1,05 (1,22)	1,06 (1,61)	0,738	NS
Intrusiones	0,53 (0,73)	0,53 (0,91)	0,45 (0,68)	0,103	NS
Fluidez Semántica					
Perseveraciones	0,30 (,54)	0,43 (0,64)	0,32 (0,54)	0,476	NS
Intrusiones	0,00 (0,00)	0,05 (0,22)	0,06 (0,25)	.	‡
Fluidez de Acciones					
Perseveraciones	0,63 (0,90)	0,55 (1,04)	0,65 (1,02)	0,100	NS
Intrusiones	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,13 (0,50)	.	‡

‡ No se pueden realizar las pruebas robustas de la igualdad de medias para Intrusiones Fluidez Semántica y Fluidez de Acciones porque al menos un grupo tiene varianza cero.

Ninguna de las variables anteriores correlacionó significativamente con las variables sexo (Fonética perseveraciones: $r=-0,108$, $p=0,284$; Fonética intrusiones: $r=0,007$, $p=0,942$; Semántica perseveraciones: $r=0,020$, $p=0,841$; Semántica intrusiones: $r=0,180$, $p=0,071$; Acciones perseveraciones: $r=0,008$, $p=0,935$; Acciones intrusiones: $r=-0,138$, $p=0,169$) y nivel cultural (Fonética perseveraciones: $r=-0,019$, $p=0,847$; Fonética intrusiones: $r=-0,026$, $p=0,797$; Semántica perseveraciones: $r=-0,011$, $p=0,913$; Semántica intrusiones: $r=0,077$, $p=0,446$; Acciones perseveraciones: $r=-0,027$, $p=0,786$; Acciones intrusiones: $r=-0,133$, $p=0,183$). Por lo tanto no se realizó ningún análisis de covarianza en este caso.

Teniendo en cuenta que las tareas de fluidez verbal ante consignas presentan un límite de tiempo para su ejecución, y que los grupos de edad mostraron ser diferentes en cuanto al tiempo de reacción cognitivo, se analizó la relación de esta última variable con las medidas de fluidez. Únicamente se halló una relación significativa entre el tiempo de decisión y la fluidez semántica (puntuación total: $r=-0,256$, $p=0,010$; intrusiones: $r=-0,218$, $p=0,030$). Por lo tanto, se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar su efecto. Se incluyó asimismo la covariable nivel cultural teniendo en cuenta los análisis realizados anteriormente. La covariable tiempo de decisión no resultó significativa para la puntuación total ($F_{(1,94)}= 2,391$; $p= 0,125$), pero sí para las intrusiones ($F_{(1,94)}= 8,018$; $p= 0,006$). La covariable nivel cultural mostró el patrón contrario, resultó significativa para la puntuación total ($F_{(1,94)}= 28,228$; $p= 0,000$), pero no para las intrusiones ($F_{(1,94)}= 0,041$; $p= 0,841$). Por lo tanto, únicamente se controló el efecto del tiempo de decisión sobre las intrusiones, manteniéndose la ausencia de diferencias inicial entre los grupos de edad (tabla 107).

Tabla 107. Medias del número de intrusiones en Fluidez Semántica para los grupos de edad ajustadas por el tiempo de decisión.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez Semántica intrusiones	0,00 (0,03)	0,07 (0,03)	0,03 (0,03)	2,553	NS

Análisis cualitativo de las estrategias empleadas

Con el objetivo de profundizar en el efecto de la edad sobre el rendimiento en fluidez verbal, se procedió a realizar un análisis cualitativo de las estrategias de agrupación y cambio utilizadas por los participantes. Únicamente se incluyeron en este análisis las modalidades de fluidez fonética y semántica. Se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas para cada tipo de estrategia.

La estrategia de **agrupación** se valoró a partir del tamaño medio de las agrupaciones, incluyendo como variable independiente intragrupo la modalidad de fluidez verbal (fonética vs. semántica) y como variable independiente intergrupo la edad. Asimismo, se incluyó el nivel cultural como covariable, ya que mostró una relación significativa con el tamaño medio de las agrupaciones en fluidez semántica ($r=0,327$, $p=0,001$), aunque no en fluidez fonética ($r=0,066$, $p=0,509$). No se incluyó el sexo como covariable puesto que no correlacionó significativamente con la producción en ninguna de las dos modalidades (fonética: $r=0,006$, $p=0,951$; semántica: $r=0,178$, $p=0,076$).

La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo ($F_{(1,97)}= 12,468$; $p=0,001$). Una vez controlado este efecto, no se obtuvo significación en la interacción entre modalidad de fluidez verbal*grupo de edad ($F_{(2,97)}= 0,176$; $p=0,838$), ni tampoco en el análisis de los efectos principales (modalidad de fluidez verbal: $F_{(1,97)}= 1,804$; $p=0,182$; grupo de edad: $F_{(2,97)}= 0,213$; $p=0,809$) (tabla 108 y figura 41).

Tabla 108. Medias del tamaño medio de las agrupaciones para las modalidades de fluidez verbal y grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

		Fluidez Fonética	Fluidez Semántica
Tamaño medio de las agrupaciones	40±2	1,50 (0,08)	3,55 (0,27)
	45±2	1,53 (0,07)	3,46 (0,23)
	50±2	1,5 (0,08)	3,31 (0,26)

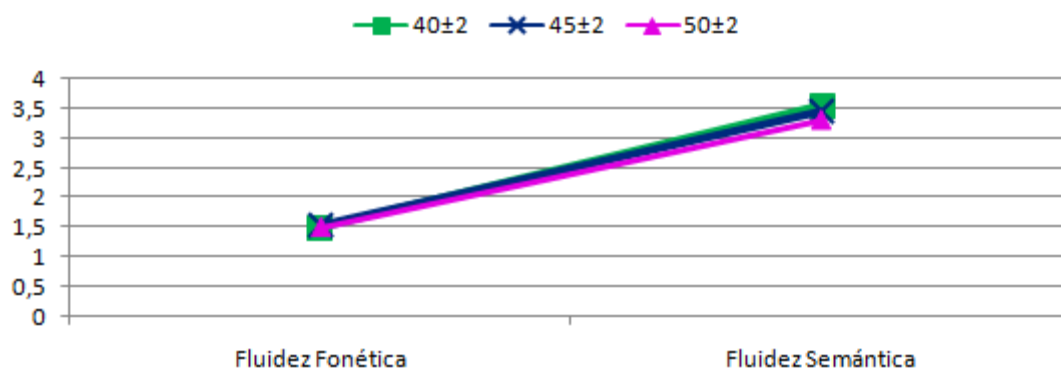


Figura 41. Fluidez Verbal, estrategias de agrupación. Medias para grupos de edad *middle-age* y modalidad ajustadas por nivel cultural.

Con respecto al número de **cambios**, se realizó el mismo análisis multivariado de medidas repetidas utilizado con el tamaño medio de las agrupaciones. Se incluyó el nivel cultural como covariable, ya que mostró una relación significativa con el número de cambios realizados en fluidez fonética ($r=0,314$, $p=0,001$), aunque no en fluidez semántica ($r=0,083$, $p=0,407$). Esta vez tampoco se incluyó el sexo como covariable, ya que no correlacionó significativamente con la producción en ninguna de las dos modalidades (fonética: $r=0,033$, $p=0,741$; semántica: $r=-0,066$, $p=0,512$).

Los resultados mostraron que, una vez controlado el efecto de la covariable nivel cultural ($F_{(1,97)}= 8,535$; $p=0,006$), no existía un efecto significativo de la edad ($F_{(2,97)}=1,163$; $p=0,317$), de la modalidad de fluidez verbal ($F_{(1,98)}= 0,012$; $p=0,911$), ni de la interacción entre ambas ($F_{(2,97)}= 1,527$; $p=0,222$) (Tablas 109 y 110). Aunque la interacción no resultó significativa, un análisis visual de los datos sugería que existía un mayor número de cambios en fluidez fonética que en semántica, y que esto no estaba claramente presente en todos los grupos. Realizados los contrastes, se observó que estas diferencias se producían sólo en los grupos de edad de 45±2 y 50±2 años (Tabla 111 y figura 42).

Tabla 109. Número de cambios. Grupos de edad. Medias ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez Semántica intrusiones	6,94 (0,31)	6,72 (0,27)	6,29 (0,31)	1,163	NS

Tabla 110. Número de cambios. Modalidades de fluidez verbal. Medias ajustadas por nivel cultural.

	Fluidez Fonética	Fluidez Semántica	T	P
Número de cambios	7,31 (0,23)	5,99 (0,23)	0,012	NS

Tabla 111. Número de cambios en los tres grupos de edad. Modalidades de fluidez verbal. Medias ajustadas por nivel cultural.

		Fluidez Fonética	Fluidez Semántica	F	P
Número de cambios	40±2 (n=30)	7,22 (0,42)	6,67 (0,41)	0,986	NS
	45±2 (n=40)	7,58 (0,36)	5,86 (0,36)	12,898	0,001
	50±2 (n=31)	7,13 (0,41)	5,45 (0,40)	9,640	0,002

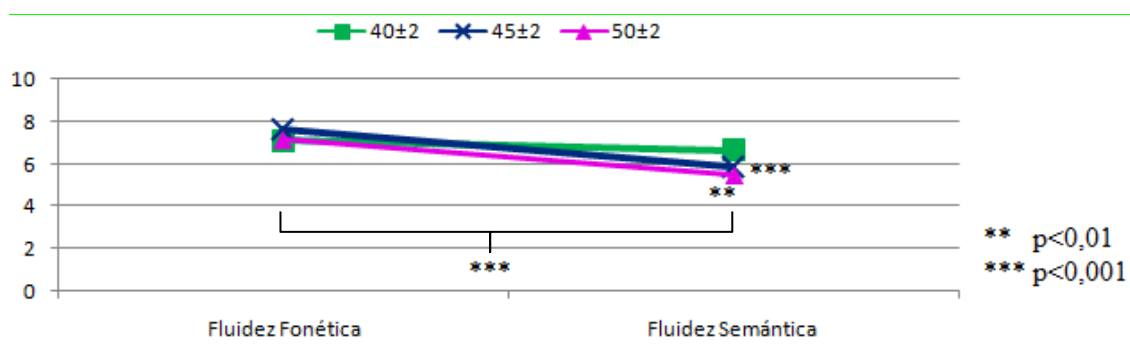


Figura 42. Fluidez Verbal, estrategias de cambio. Medias para grupos de edad *middle-age* y modalidad.

Resumiendo los resultados obtenidos en el estudio de las agrupaciones y los cambios, los resultados mostraron que ante consigna fonética los sujetos produjeron un mayor número de cambios en comparación con la consigna semántica. Además, este patrón parece darse sólo en los grupos de 45±2 y 50±2. Por otro lado, no se obtuvieron diferencias asociadas a la edad en cuanto al tamaño de las agrupaciones. Atendiendo a la modalidad, tampoco se obtuvieron diferencias significativas, pero puede observarse cómo los sujetos producían agrupaciones mayores en fluidez semántica que en fluidez fonética.

Por último, con el objetivo de estudiar la **relación entre las estrategias empleadas con la producción total** en cada grupo de edad, se procedió a realizar varios análisis de correlación. Los resultados mostraron un patrón de relaciones diferencial en función del grupo de edad. Con respecto a la fluidez fonética, una mayor

producción se relacionaba con la realización de un mayor número de cambios en los tres grupos, pero sólo en el grupo de 40±2 años se relacionó también con la utilización de agrupaciones de mayor tamaño. En cuanto a la fluidez semántica, una mayor producción se relacionó con un la realización de agrupaciones de mayor tamaño sólo en el grupo de 45±2 años, y con la realización de un mayor número de cambios en el grupo de 40±2 años. En el grupo de 50±2 años, la producción en fluidez semántica no mostró relación con ninguna de las dos estrategias (Tabla 112).

Tabla 112. Correlaciones entre estrategias (agrupación y cambio) y producción (fluidez fonética y semántica) por grupo de edad.

grupos de edad		tamaño medio agrupación	número de cambios
40±2 años	Fluidez Fonética	r=0,365, p=0,047	r=0,799, p=0,000
	Fluidez Semántica	r=0,316, p= NS	r=0,540, p=0,002
45±2 años	Fluidez Fonética	r=0,263, p= NS	r=0,787, p=0,000
	Fluidez Semántica	r=0,688, p=0,000	r=-0,029, p= NS
50±2 años	Fluidez Fonética	r=0,136, p= NS	r=0,870, p=0,000
	Fluidez Semántica	r=0,293, p= NS	r=0,208, p= NS

En resumen, a pesar de que el análisis de puntuaciones totales en fluidez verbal no apresa un efecto de la edad, un análisis más minucioso de las estrategias de agrupación y cambio revela ciertas diferencias en el rendimiento. Como hemos visto más arriba, en comparación con el grupo de 40±2 años, los grupos de 45±2 y 50±2 realizan un mayor número de cambios en fluidez fonética que en fluidez semántica. Además, en fluidez fonética, sólo en el grupo de 40±2 años, una mejor producción se relaciona tanto con el número de cambios como con el tamaño de las agrupaciones. Por el contrario, en los grupos de 45±2 y 50±2 años, únicamente el número de cambios se relaciona con una mejor producción. En fluidez semántica la diferenciación es aún mayor. El mejor rendimiento en el grupo de 40±2 años se relaciona con un mayor número de cambios. Sin embargo, esto no ocurre en ninguno de los otros dos grupos. En el grupo de 45±2 el mejor rendimiento está relacionado con agrupaciones de mayor tamaño, y en el grupo de 50±2 el mejor rendimiento no se relaciona con ninguna estrategia en concreto. Tomando en conjunto los datos del análisis cualitativo, a pesar

de que en este intervalo de edad aún no se apresan diferencias cuantitativas en el uso de las estrategias, sí se observan diferencias en la utilización efectiva de las mismas. En este sentido, parece que a medida que aumenta la edad, sin que aún se produzca una merma significativa en el uso de estrategias, ni en la producción total de palabras, la ejecución va dependiendo cada vez menos de estrategias concretas.

Funciones Premotoras

Los resultados muestran que no existen diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las variables analizadas (Tabla 113).

Tabla 113. Funciones Premotoras. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Alternancias mano derecha	18,33 (4,85)	17,68 (4,81)	17,42 (3,84)	0,330	NS
Alternancias mano izquierda	18,93 (5,41)	18,00 (5,14)	18,84 (3,76)	0,406	NS
Alternancias total (suma ambas manos)	37,27 (9,12)	35,68 (9,29)	36,26 (6,42)	0,305	NS
Coordinación recíproca * ¹	52,97 (13,51)	52,73 (17,31)	54,68 (17,36)	0,139	NS
Inhibición * ²	19,70 (0,60)	19,75 (0,44)	19,76 (0,51)	0,117	NS

*¹ 40±2 (n=29), 45±2 (n=40), 50±2 (n=31); *² 40±2 (n=30), 45±2 (n=40), 50±2 (n=29).

La variable sexo correlacionó significativamente con las variables alternancias mano derecha ($r=0,239$, $p=0,016$), alternancias mano izquierda ($r=0,301$, $p=0,002$), alternancias total ($r=0,301$, $p=0,002$) y coordinación recíproca ($r=0,297$, $p=0,003$). No correlacionó, sin embargo, con la variable inhibición ($r=0,064$, $p=0,527$). Por otro lado, el nivel cultural mostró una relación significativa con las variables alternancias mano derecha ($r=0,221$, $p=0,026$), alternancias total ($r=0,226$, $p=0,023$) y coordinación recíproca ($r=0,247$, $p=0,013$). No correlacionó tanto con alternancias mano izquierda ($r=0,187$, $p=0,061$), como con la inhibición ($r=0,006$, $p=0,952$). Teniendo en cuenta estos resultados, se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar el efecto de dichas variables cuando fue necesario. La covariable sexo fue significativa

para las alternancias mano izquierda ($F_{(1,97)} = 9,846$; $p=0,002$), alternancias total ($F_{(1,96)} = 4,474$; $p=0,037$) y coordinación ($F_{(1,95)} = 4,655$; $p=0,033$). No mostró un efecto significativo, sin embargo, sobre la variable alternancias mano derecha ($F_{(1,96)} = 1,734$; $p=0,191$). Por su parte, la covariable nivel cultural no mostró ningún efecto significativo sobre las variables premotoras (alternancias mano derecha: $F_{(1,96)} = 1,751$; $p=0,189$; alternancias total: $F_{(1,96)} = 0,989$; $p=0,322$; coordinación: $F_{(1,95)} = 1,204$; $p=0,275$). Una vez controlado el efecto de la covariable sexo, no variaron los resultados con respecto al ANOVA anterior. Es decir, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las variables (Tabla 114).

Tabla 114. Medias de la ejecución en las Funciones Premotoras para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Alternancias mano izquierda	18,60 (0,85)	18,03 (0,73)	19,13 (0,84)	0,490	NS
Alternancias total (suma ambas manos)	36,69 (1,50)	35,73 (1,28)	36,75 (1,47)	0,182	NS
Coordinación recíproca *1	51,90 (2,92)	52,78 (2,47)	55,61 (2,82)	0,465	NS

*1 40±2 (n=29), 45±2 (n=40), 50±2 (n=31)

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Subtest de Textos (WMS-III)

La tabla 115 recoge los resultados obtenidos con respecto al efecto de la edad en la tarea de Textos. No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las variables.

Tabla 115. Subtest de Textos (WMS-II). Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Rdo. Inmediato A	13,27 (3,08)	13,53 (3,99)	12,90 (2,64)	0,300	NS
Rdo. Inmediato B1	10,70 (3,96)	11,90 (4,58)	11,03 (3,40)	0,827	NS
Rdo. Inmediato B2	15,60 (4,34)	16,55 (4,65)	16,13 (3,61)	0,425	NS
Aprendizaje B	4,90 (3,12)	4,65 (2,54)	5,10 (2,41)	0,245	NS

Rdo. Inmediato A+B1	23,97 (6,01)	25,43 (7,64)	23,94 (5,27)	0,619	NS
Rdo. Inmediato A+B1+B2	39,57 (9,52)	41,98 (11,83)	40,06 (8,09)	0,566	NS
Rdo. LP A	11,23 (3,78)	11,48 (3,78)	10,74 (3,13)	0,369	NS
Rdo. LP B	14,43 (4,28)	15,60 (5,04)	14,52 (3,45)	0,710	NS*
Rdo. LP A+B	25,67 (6,47)	27,08 (8,00)	25,26 (5,91)	0,676	NS
Reconocimiento A	11,70 (2,00)	12,45 (2,29)	11,58 (1,69)	1,943	NS
Reconocimiento B	13,13 (1,78)	13,58 (1,60)	13,35 (1,50)	0,638	NS
Reconocimiento A+B	24,83 (3,16)	26,03 (3,53)	24,94 (2,67)	1,563	NS
Rdo. LP Porcentaje de retención	89,09 (11,51)	89,63 (10,93)	86,87 (12,93)	0,516	NS

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

El análisis de correlación mostró que la variable sexo se relacionaba significativamente con el Rdo. Inmediato B1 ($r=0,233$, $p=0,019$) y el Reconocimiento B ($r=,228$, $p=0,022$). Por otro lado, el nivel cultural correlacionó con el Rdo. Inmediato A ($r=0,344$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato B1 ($r=0,568$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato B2 ($r=0,495$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato A+B1 ($r=0,532$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato A+B1+B2 ($r=0,551$, $p=0,000$), Rdo. LP A ($r=0,320$, $p=0,001$), Rdo. LP B ($r=0,522$, $p=0,000$), Rdo. LP A+B ($r=0,493$, $p=0,000$), Reconocimiento B ($r=0,530$, $p=0,000$) y Reconocimiento A+B ($r=0,393$, $p=0,000$). Se procedió a realizar varios análisis de covarianza para controlar estos efectos. La covariable sexo no fue significativa sobre el Rdo. Inmediato B1 ($F_{(1,96)}=0,393$; $p=0,532$) ni sobre el Reconocimiento B ($F_{(1,96)}=0,126$; $p=0,724$). La covariable nivel cultural mostró un efecto significativo sobre el Rdo. Inmediato A ($F_{(1,96)}=14,766$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato B1 ($F_{(1,96)}=36,895$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato B2 ($F_{(1,96)}=28,505$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato A+B1 ($F_{(1,96)}=34,796$, $p=0,000$), Rdo. Inmediato A+B1+B2 ($F_{(1,96)}=38,363$, $p=0,000$), Rdo. LP A ($F_{(1,96)}=11,306$, $p=0,001$), Rdo. LP B ($F_{(1,96)}=35,059$, $p=0,000$), Rdo. LP A+B ($F_{(1,96)}=30,817$, $p=0,000$), Reconocimiento B ($F_{(1,96)}=28,792$, $p=0,000$) y Reconocimiento A+B ($F_{(1,96)}=16,563$, $p=0,000$). En la tabla 116 y figura 43 puede observarse cómo se mantiene la ausencia de significación entre grupos una vez controlado el efecto del nivel cultural.

Tabla 116. Medias de la ejecución en el Subtest de Textos (WMS-II) para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Rdo. Inmediato A	13,43 (0,58)	13,42 (0,50)	12,88 (0,57)	0,321	NS
Rdo. Inmediato B1	11,02 (0,62)	11,70 (0,53)	10,99 (0,61)	0,511	NS
Rdo. Inmediato B2	15,89 (0,68)	16,37 (0,59)	16,08 (0,67)	0,140	NS
Rdo. Inmediato A+B1	24,45 (1,02)	25,12 (0,88)	23,86 (1,00)	0,454	NS
Rdo. Inmediato A+B1+B2	40,35 (1,56)	41,49 (1,35)	39,94 (1,53)	0,317	NS
Rdo. LP A	11,40 (0,63)	11,37 (0,54)	10,72 (0,61)	0,408	NS
Rdo. LP B	14,75 (0,69)	15,40 (0,60)	14,47 (0,68)	0,577	NS
Rdo. LP A+B	26,15 (1,11)	26,77 (0,97)	25,18 (1,10)	0,594	NS
Reconocimiento B	13,25 (0,25)	13,50 (0,22)	13,34 (0,25)	0,286	NS
Reconocimiento A+B	25,01 (0,54)	25,92 (0,47)	24,91 (0,53)	1,286	NS

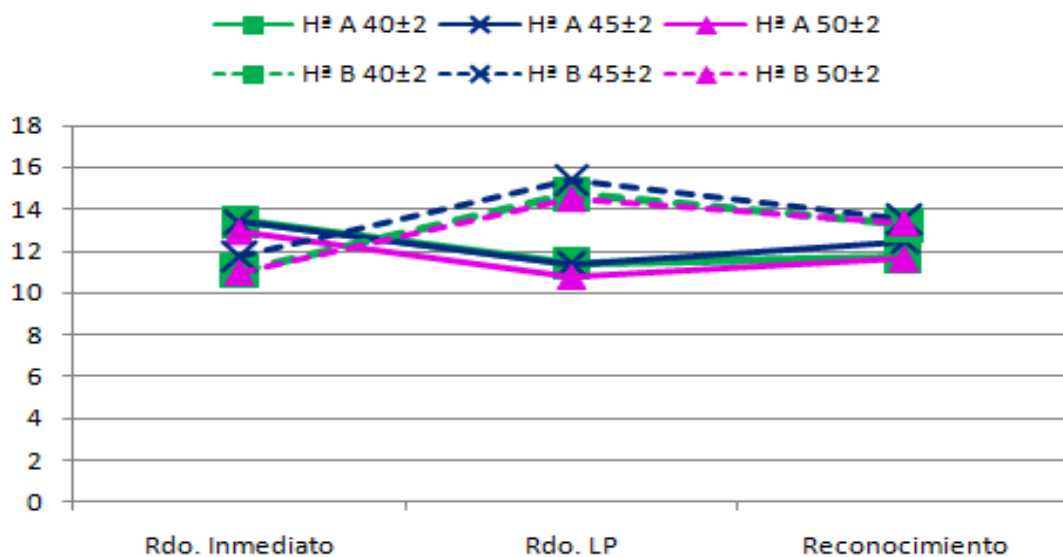


Figura 43. Subtest de Textos (WMS-III), unidades de recuerdo correctas. Grupos de edad *middle-age* ajustados por nivel cultural (excepto Hª A Reconocimiento).

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)

Análisis de la ejecución total

Se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en el primer ensayo de la curva de aprendizaje. En este sentido, el grupo de 50±2 recordó espontáneamente un menor número de palabras que el grupo de 40±2. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias en el resto de variables analizadas (tabla 117).

Tabla 117. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Curva Ensayo 1	8,03 (1,99)	7,25 (1,71)	6,87 (1,48) ^a	3,583	0,031
Curva Ensayo 2	11,43 (2,24)	10,83 (2,10)	10,35 (1,82)	2,098	NS
Curva Ensayo 3	13,17 (1,93)	12,55 (1,71)	12,23 (1,80)	2,141	NS
Curva Ensayo 4	13,80 (1,90)	13,35 (1,78)	13,10 (1,92)	1,121	NS
Curva Ensayo 5	14,30 (1,71)	14,08 (1,76)	13,74 (1,75)	0,797	NS
Curva Total	60,73 (8,03)	58,05 (7,61)	56,29 (7,29)	2,616	NS
Rdo. Lista B interferencia * ¹	6,73 (1,76)	6,33 (1,77)	6,13 (1,31)	1,077	NS
Rdo. CP libre	13,10 (2,25)	12,70 (2,17)	11,94 (2,94)	1,788	NS
Rdo. CP claves	13,93 (2,38)	13,93 (1,76)	13,45 (2,13)	0,570	NS
Rdo. LP libre	14,83 (1,66)	14,33 (1,93)	14,13 (1,86)	1,210	NS
Rdo. LP claves	15,13 (1,76)	15,00 (1,18)	15,06 (1,09)	0,084	NS
Reconocimiento	15,80 (0,48)	15,73 (0,55)	15,55 (0,62)	1,662	NS
Reconocimiento omisiones	0,20 (0,48)	0,28 (0,55)	0,45 (0,62)	1,556	NS*
Reconocimiento ind. de discriminabilidad	97,80 (2,63)	97,78 (2,49)	97,36 (2,43)	0,316	NS
Reconocimiento sesgo de respuesta	0,07 (0,14)	0,05 (0,14)	0,02 (0,12)	0,914	NS

*¹ 40±2 (n=30), 45±2 (n=39), 50±2 (n=31); *F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas; ^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

Se halló una relación significativa entre la variable sexo y las variables Curva Ensayo 4 ($r=-0,234$, $p=0,018$), Curva Ensayo 5 ($r=-0,206$, $p=0,039$), Rdo. Lista B interferencia ($r=-0,198$, $p=0,049$) y Rdo. CP claves ($r=-0,206$, $p=0,039$). Por otro lado, el nivel cultural no correlacionó con ninguna de las variables. Por tanto, se realizaron varios análisis de covarianza para controlar el efecto de la variable sexo cuando fue necesario. Los resultados muestran que la covariable sexo fue significativa para las cuatro variables (Curva Ensayo 4: $F_{(1,96)}= 6,910$, $p=0,010$; Curva Ensayo 5: $F_{(1,96)}= 5,494$, $p=0,021$; Rdo. Lista B interferencia: $F_{(1,96)}= 5,239$, $p=0,024$; Rdo. CP claves: $F_{(1,96)}= 5,657$, $p=0,019$). Una vez controlado su efecto, se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 118 y figura 44).

Tabla 118. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC, para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Curva Ensayo 4	13,91 (0,33)	13,31 (0,29)	13,00 (0,33)	1,944	NS
Curva Ensayo 5	14,39 (0,32)	14,08 (0,27)	13,66 (0,31)	1,368	NS
Rdo. Lista B interferencia * ¹	6,82 (0,30)	6,33 (0,26)	6,05 (0,29)	1,722	NS
Rdo. CP claves	14,04 (0,37)	13,97 (0,32)	13,35 (0,37)	1,091	NS

*¹ 40±2 (n=30), 45±2 (n=39), 50±2 (n=31).

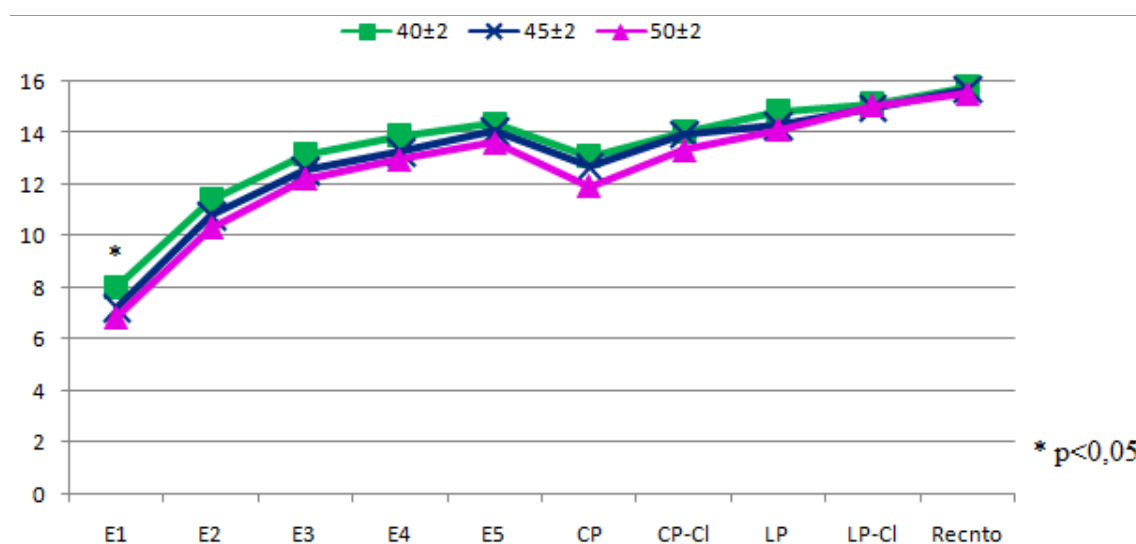


Figura 44. TAVEC, número de palabras correctas para grupos de edad *middle-age* (E4, E5 y CP-Cl ajustados por sexo).

Análisis de las estrategias de recuerdo

Con el objetivo de profundizar en el proceso de recuperación del material adquirido, se realizó un análisis del tipo de estrategias semánticas y seriales utilizadas por los participantes. No obstante, los resultados del análisis de varianza muestran una ausencia de diferencias significativas entre los grupos de edad (tabla 119).

Tabla 119. Estrategias en la Curva de aprendizaje y recuerdo demorado TAVEC. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Curva estrategias semánticas	20,37 (9,25)	22,18 (10,29)	18,35 (9,33)	1,356	NS
Curva estrategias seriales	5,40 (3,48)	5,08 (3,40)	5,87 (4,72)	0,369	NS
CP estrategias semánticas	6,17 (2,72)	5,90 (2,93)	5,00 (3,08)	1,371	NS
CP estrategias seriales	0,73 (1,23)	0,55 (0,88)	0,81 (1,10)	0,556	NS
LP estrategias semánticas	9,63 (2,93)	9,10 (2,56)	8,29 (2,83)	1,844	NS
LP estrategias seriales	0,43 (1,14)	0,40 (0,63)	0,52 (0,77)	0,168	NS

Se halló una relación significativa entre la variable sexo y la variable Curva estrategias seriales ($r=0,236$, $p=0,017$). Asimismo, se obtuvo una relación significativa entre nivel cultural y la variable LP estrategias semánticas ($r=0,203$, $p=0,041$). Por ello, se procedió a controlar sus efectos mediante un análisis de covarianza. La covariable sexo mostró un efecto significativo sobre la variable Curva estrategias seriales ($F_{(1,96)}=6,042$, $p=0,016$). Por otro lado, la covariable nivel cultural no fue significativa para LP estrategias semánticas ($F_{(1,96)}=0,061$, $p=0,805$). Por tanto, se procedió a controlar únicamente la variable sexo. Los resultados del ANCOVA siguen siendo indicativos de una ausencia de diferencias entre los grupos de edad en la variable Curva estrategias seriales (tabla 120).

Tabla 120. Medias de las estrategias seriales en la Curva de aprendizaje del TAVEC para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Curva estrategias seriales	5,19 (0,70)	5,13 (0,61)	6,07 (0,69)	0,603	NS

Análisis de los errores

Por último, se analizaron los errores de perseveración e intrusión cometidos durante la curva de aprendizaje y recuerdo demorado (libre y con claves), así como los falsos positivos cometidos durante el ensayo de reconocimiento. El ANOVA realizado muestra que los grupos de edad no se diferenciaban significativamente en ninguna de estas variables (tabla 121).

Tabla 121. Errores TAVEC. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Perseveraciones	5,50 (6,97)	6,55 (6,74)	4,48 (4,20)	0,990	NS
Intrusiones libre	3,13 (2,80)	3,53 (2,75)	3,71 (3,50)	0,293	NS
Intrusiones claves	1,07 (2,02)	1,40 (1,57)	1,52 (1,34)	0,614	NS
Falsos positivos	0,77 (0,94)	0,70 (0,82)	0,71 (0,69)	0,062	NS

La variable sexo no correlacionó con ninguno de los tipos de error. Por otro lado, se obtuvo una relación significativa entre nivel cultural y el número de Falsos Positivos ($r=-0,212$, $p=0,034$). Por tanto, se realizó un análisis de covarianza para controlar su efecto. La covariable nivel cultural resultó ser significativa ($F_{(1,97)}= 4,441$, $p=0,038$). Una vez controlado su efecto, los grupos de edad seguían sin diferenciarse en la variable Falsos Positivos (tabla 122).

Tabla 122. Medias de los Falsos Positivos para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Falsos Positivos	0,74 (0,15)	0,72 (0,13)	0,71 (0,15)	0,013	NS

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

Los resultados del ANOVA muestran que no existen diferencias entre los grupos de edad en ninguna de las medidas de aprendizaje y recuerdo demorado en la tarea de 8/30 SRT (tabla 123).

Tabla 123. Curva de aprendizaje y recuerdo demorado 8/30 SRT. Edad

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Curva Ensayo 1	5,70 (1,60)	5,40 (1,60)	5,58 (1,54)	0,320	NS
Curva Ensayo 2	6,70 (1,44)	6,38 (1,56)	6,23 (1,52)	0,783	NS
Curva Ensayo 3	7,13 (1,17)	6,65 (1,79)	6,48 (1,59)	1,931	NS*
Curva Ensayo 4	7,27 (1,23)	7,23 (1,21)	7,13 (1,26)	0,102	NS
Curva Ensayo 5	7,57 (0,94)	7,43 (0,98)	7,23 (1,23)	0,810	NS
Curva Total	34,37 (5,51)	33,08 (6,21)	32,65 (5,64)	0,725	NS
Rdo. Lista B interferencia * ¹	5,57 (2,03)	5,20 (1,80)	5,03 (1,49)	0,716	NS
Rdo. CP	6,80 (1,35)	6,90 (1,61)	6,84 (1,61)	0,038	NS
Rdo. LP	6,77 (1,33)	7,03 (1,39)	6,68 (1,56)	0,578	NS
Reconocimiento	1,87 (0,51)	1,90 (0,38)	1,90 (0,30)	0,080	NS

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

Con respecto a la relación entre las medidas anteriores y las variables sexo y nivel cultural, únicamente el Rdo. LP correlacionó significativamente con la variable sexo ($r=0,221$, $p=0,026$). Por ello, se incluyó en un análisis de covarianza para controlar su efecto. El resultado de dicho análisis mostró un efecto significativo del sexo sobre el Rdo. LP ($F_{(1,97)}= 5,084$, $p=0,026$). Una vez controlado su efecto, se mantiene la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 124 y figura 45).

Tabla 124. Medias de la ejecución en Recuerdo LP 8/30 SRT para los grupos de edad ajustadas por sexo.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Rdo. LP	6,69 (0,26)	7,03 (0,22)	6,74 (0,25)	0,620	NS

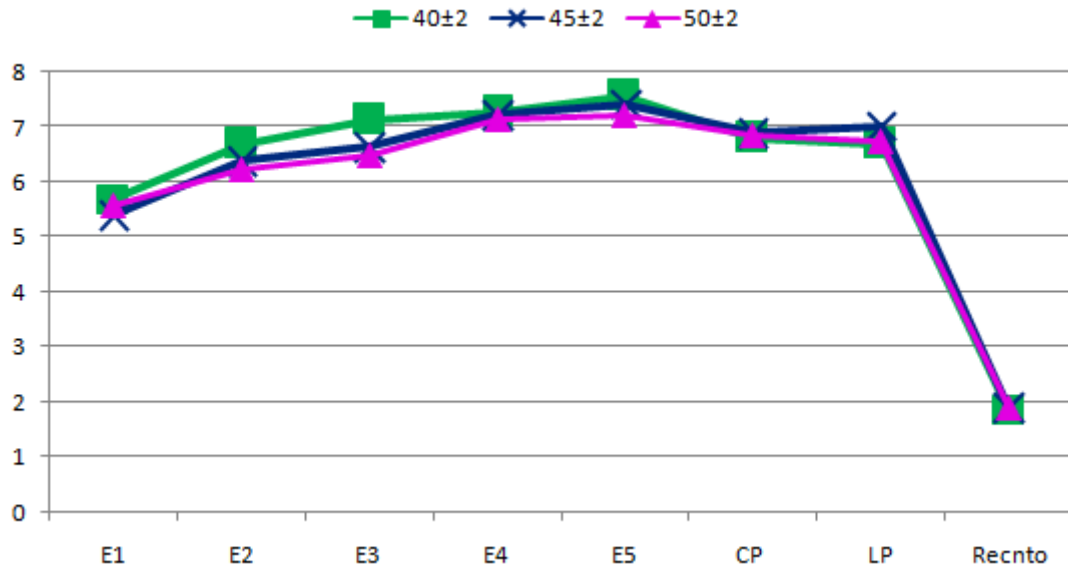


Figura 45. 8/30 SRT, número de fichas colocadas correctamente para los grupos de edad *middle-age* (LP ajustado por sexo).

Subtest de Dibujos (WMS-III)

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las variables analizadas (tabla 125).

Tabla 125. Dibujos. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Rdo. Inmediato	89,80 (9,43)	87,35 (9,18)	85,45 (10,74)	1,523	NS
Rdo. LP	80,57 (19,63)	76,20 (15,52)	73,97 (16,31)	1,182	NS
Reconocimiento	45,27 (2,50)	45,18 (1,88)	44,71 (2,77)	0,500	NS
Falsos Positivos	1,67 (1,52)	1,70 (1,27)	1,65 (1,38)	0,014	NS
Copia	100,87 (2,36)	99,78 (2,82)	99,32 (2,43)	2,924	NS

Dada la correlación significativa de la variable sexo con el rdo. LP ($r=0,196$, $p=0,050$) y los falsos positivos ($r=-0,219$, $p=0,028$), así como de la variable nivel cultural con el rdo. inmediato ($r=0,356$, $p=0,000$), rdo. LP ($r=0,389$, $p=0,000$), reconocimiento ($r=0,314$, $p=0,001$) y falsos positivos ($r=-0,360$, $p=0,000$), se procedió a

realizar varios análisis de covarianza para controlar sus efectos. La covariable sexo no resultó significativa sobre el rdo. LP ($F_{(1,97)} = 3,062$, $p=0,083$), ni sobre los falsos positivos ($F_{(1,96)} = 0,192$, $p=0,662$). La covariable nivel cultural sí fue significativa para todas las medidas (rdo. Inmediato: $F_{(1,97)} = 15,930$, $p=0,000$; rdo. LP: $F_{(1,97)} = 19,313$, $p=0,000$; reconocimiento: $F_{(1,97)} = 11,059$, $p=0,001$; falsos positivos: $F_{(1,97)} = 14,715$, $p=0,000$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural, los resultados del ANCOVA muestran una ausencia de diferencias en todas las variables analizadas (tabla 126 y figura 46).

Tabla 126. Medias de la ejecución en Dibujos para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Rdo. Inmediato	90,32 (1,66)	87,03 (1,44)	85,37 (1,63)	2,332	NS
Rdo. LP	81,54 (2,87)	75,59 (2,48)	73,82 (2,81)	2,044	NS
Reconocimiento	45,37 (0,41)	45,11 (0,36)	44,69 (0,41)	0,706	NS
Falsos Positivos	1,60 (0,24)	1,74 (0,20)	1,66 (0,23)	0,115	NS

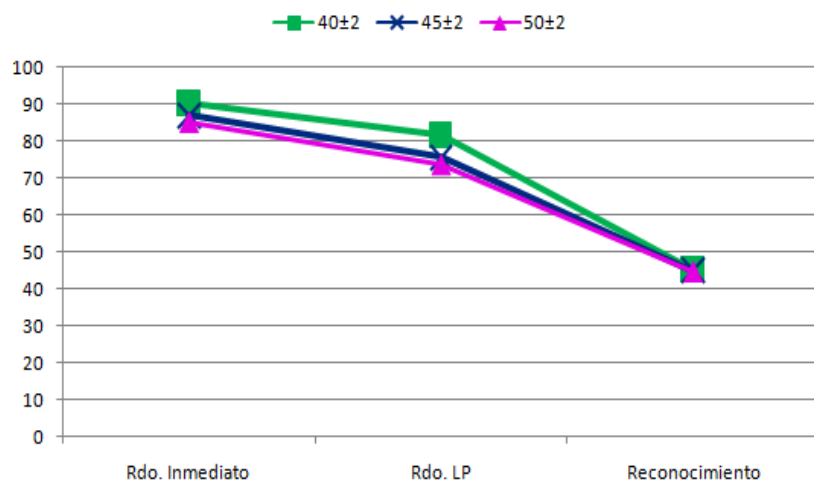


Figura 46. Subtest de Dibujos (WMS-III), puntuación en recuerdo inmediato, LP y reconocimiento. Grupos de edad *middle-age* ajustados por nivel cultural.

Torre de Hanoi

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las variables de la Torre de Hanoi (tabla 127).

Tabla 127. Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=38)	50±2 (n=31)	F	P
Curva total movimientos	126,63 (35,14)	131,32 (28,11)	135,65 (33,37)	0,604	NS
Curva tiempo total	385,23 (207,16)	367,53 (137,80)	407,13 (170,01)	0,457	NS
Curva total errores tipo 1	0,13 (0,43)	0,24 (0,54)	0,13 (0,34)	0,555	NS*
Curva total errores tipo 2	0,47 (0,78)	0,66 (0,99)	0,74 (01,41)	0,513	NS
LP total movimientos	22,93 (8,69)	25,74 (10,40)	24,48 (7,77)	0,791	NS
LP tiempo total	54,70 (43,11)	56,05 (35,03)	56,23 (25,09)	0,018	NS
LP total errores tipo 1	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,03 (0,18)	1,099	NS
LP total errores tipo 2	0,07 (0,25)	0,08 (0,27)	0,03 (0,18)	0,333	NS
Ensayos con éxito	4,97 (0,18)	4,92 (0,27)	4,81 (0,40)	2,062	NS

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

El análisis de correlaciones mostró que la variable sexo estaba relacionada significativamente sólo con Curva total movimientos ($r=-0,199$, $p=0,049$). Por otro lado, la variable nivel cultural mostró relación significativa con Curva total movimientos ($r=-0,286$, $p=0,004$), Curva tiempo total ($r=-0,301$, $p=0,002$), Curva total errores tipo 2 ($r=-0,269$, $p=0,007$) y LP total movimientos ($r=-0,204$, $p=0,042$). Se procedió a realizar un análisis de covarianza para controlar los efectos de ambas variables. La variable sexo no mostró un efecto significativo sobre Curva total movimientos ($F_{(1,95)}= 3,325$, $p=0,071$). En cuanto a la covariable nivel cultural, mostró significación sobre Curva total movimientos ($F_{(1,95)}= 9,206$, $p=0,003$), Curva tiempo total ($F_{(1,95)}= 9,333$, $p=0,003$), Curva total errores tipo 2 ($F_{(1,95)}= 8,198$, $p=0,005$) y LP total movimientos ($F_{(1,95)}= 5,004$, $p=0,028$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural, se mantenía la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 128).

Tabla 128. Medias de la ejecución en Curva de aprendizaje y Recuerdo Demorado Torre de Hanoi, para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=38)	50±2 (n=31)	F	P
Curva total movimientos	125,05 (5,64)	132,58 (5,00)	135,63 (5,52)	0,952	NS
Curva tiempo total	376,74 (30,11)	374,32 (26,74)	407,02 (29,50)	0,397	NS
Curva total errores tipo 2	0,42 (0,19)	0,70 (0,17)	0,74 (0,19)	0,869	NS
LP total movimientos	22,60 (1,64)	26,01 (1,46)	24,48 (1,61)	1,202	NS

FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)

Una vez administradas ambas modalidades (sustantivos y acciones), se decidió eliminar un ítem de cada una dado el alto porcentaje de errores cometido en los mismos. Por tanto, la tarea de sustantivos se valorará sobre un total de 39 ítems, y la tarea de acciones sobre un total de 19.

Análisis de la ejecución total

Con respecto a los **aciertos**, los resultados de la ejecución total mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad en Denominación de Acciones. No obstante, estas diferencias no se apresan en el análisis post hoc. Por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en el número de aciertos en Denominación de Sustantivos. Con respecto a los tiempos de respuesta, tampoco se obtuvieron diferencias en los tiempos medios de los aciertos en ninguna de las dos modalidades (sustantivos y acciones) (tabla 129).

Tabla 129. Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS). Aciertos. Edad.

		40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Sustantivos	aciertos	38,53 (0,78)	38,20 (1,11)	38,13 (0,96)	1,515	NS
	tiempo	1178,09	1164,62	1218,15	0,227	NS*

	aciertos * ¹	(246,58)	(221,77)	(395,30)		
Acciones	aciertos * ²	18,83 (0,46)	18,55 (0,64)	18,53 (0,63)	3,261	0,045* [‡]
	tiempo aciertos * ²	1209,88 (205,73)	1273,79 (334,47)	1166,25 (241,64)	1,365	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;
¹ 40±2 (n=29), 45±2 (n=40), 50±2 (n=31); ² 40±2 (n=30), 45±2 (n=40), 50±2 (n=30);
[‡] Pérdida de significación en el análisis post hoc.

Se realizaron varios ANCOVAS introduciendo el sexo y el nivel cultural como covariables, dada su relación con las medidas anteriores (sexo*sustantivos tiempo aciertos: $r=-0,263$, $p=0,008$; nivel cultural*sustantivos aciertos: $r=0,216$, $p=0,030$; nivel cultural*sustantivos tiempo aciertos: $r=-0,573$, $p=0,000$; nivel cultural*acciones tiempo aciertos: $r=-0,474$, $p=0,000$). La covariable nivel cultural resultó significativa sobre Sustantivos aciertos ($F_{(1,97)}= 5,723$, $p=0,019$), Sustantivos tiempo aciertos ($F_{(1,96)}= 47,549$, $p=0,000$) y Acciones tiempo aciertos ($F_{(1,96)}= 29,926$, $p=0,000$). Por otro lado, la covariable sexo no mostró un efecto significativo sobre Sustantivos tiempo aciertos ($F_{(1,95)}= 0,222$, $p=0,639$). Una vez controlado el efecto de la covariable nivel cultural, se mantuvo la ausencia de diferencias entre los grupos de edad (tabla 130).

Tabla 130. Medias de la ejecución en la Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS), para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural. Aciertos.

		40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Sustantivos	aciertos	38,57 (0,18)	38,18 (0,15)	38,12 (0,17)	1,969	NS
	tiempo aciertos * ¹	1152,74 (45,91)	1179,02 (38,30)	1223,29 (43,81)	0,627	NS
Acciones	tiempo aciertos	1188,58 (44,08)	1283,42 (38,07)	1174,71 (43,94)	2,169	NS

*¹ 40±2 (n=29), 45±2 (n=40), 50±2 (n=31); *² 40±2 (n=30), 45±2 (n=40), 50±2 (n=30).

Por otro lado, con respecto a los **errores**, no se obtuvieron diferencias significativas en los errores totales ni errores autocorregidos totales, tanto en denominación de sustantivos como de acciones (tabla 131). En esta ocasión no se analizó el tiempo medio de los errores dado que no se contó con muestra suficiente.

Tabla 131. Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS). Errores. Edad.

		40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	P
Sustantivos	errores	0,27 (0,64)	0,38 (0,67)	0,23 (0,43)	0,605	NS
	errores ac.	0,17 (0,38)	0,30 (0,56)	0,39 (0,76)	1,086	NS
Acciones	errores* ²	0,10 (0,40)	0,28 (0,51)	0,37 (0,56)	2,585	NS*
	errores ac.* ²	0,07 (0,25)	0,13 (0,34)	0,07 (0,25)	0,488	NS

*² 40±2 (n=30), 45±2 (n=40), 50±2 (n=30);

No se obtuvo una correlación significativa entre los errores y las variables sexo y nivel cultural. Por lo tanto, no se realizó ningún ANCOVA en este caso.

Análisis cualitativo del tipo de error

Nos propusimos profundizar en el tipo de error cometido por los participantes y estudiar el posible efecto de la edad.

En primer lugar, con respecto a la tarea de **denominación de sustantivos**, se realizó un MANOVA de medidas repetidas donde se introdujo la edad como variable independiente intergrupo y el tipo de error (semántico, visoperceptivo, mixto y otro), como variable independientes intragrupo. Además, dada la relación de la variable nivel cultural con el tipo de error “otro”, se incluyó como covariable ($r=-0,217$; $p=0,029$). La variable sexo no correlacionó con ninguno de los tipos de error.

La prueba de Mauchly resultó significativa, indicando la no esfericidad de la matriz de covarianza error ($\chi^2_{(5)}=21,879$; $p=0,001$). Por tanto, los grados de libertad fueron corregidos mediante la estimación de esfericidad de Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,880$). La covariable nivel cultural resultó significativa ($F_{(1, 97)}=5,084$; $p=0,026$). Una vez controlado su efecto, no se obtuvieron diferencias significativas en los factores tipo de error ($F_{(2,641, 256,193)}=0,976$; $p=0,397$) y edad ($F_{(2, 97)}=1,232$; $p=0,296$). La interacción entre tipo de error y edad tampoco resultó significativa ($F_{(5,282, 256,193)}=0,447$; $p=0,825$). Por tanto, no existe un efecto diferencial de la edad en los tipos de error cometidos en la tarea de denominación de sustantivos (tabla 132 y figura 47).

Tabla 132. Efectos simples y contrastes de la interacción tipo de error * grupo de edad. Denominación de sustantivos.

Tipo error	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F	p
semántico	0,13 (0,08)	0,25 (0,07)	0,23 (0,08)	0,824	NS
visoperceptivo	0,03 (0,05)	0,1 (0,05)	0,16 (0,05)	1,419	NS
mixto	0,17 (0,08)	0,23 (0,07)	0,13 (0,08)	0,494	NS
otros	0,07 (0,06)	0,1 (0,05)	0,1 (0,06)	0,230	NS
F	1,176	2,563	0,662		
p	NS	NS	NS		

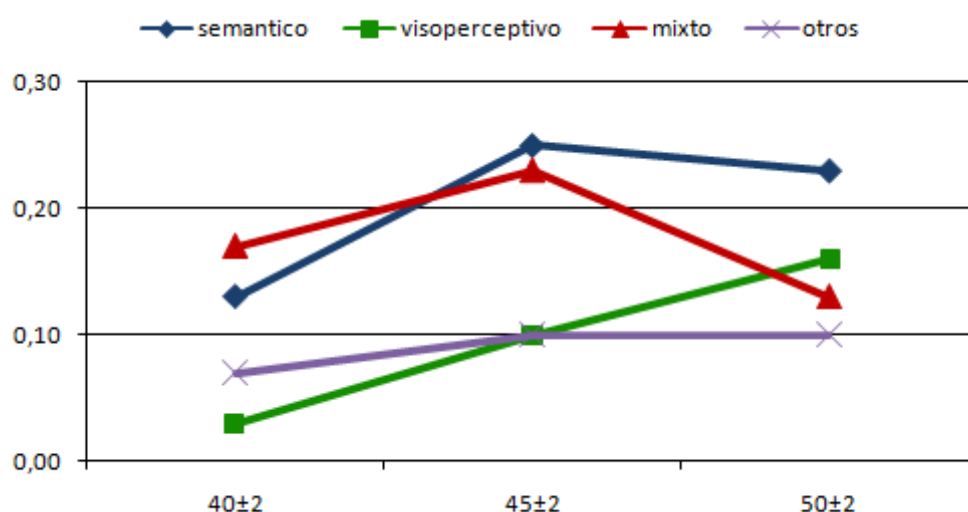


Figura 47. Denominación de sustantivos, tipos de error para los grupos de edad.

En segundo lugar, se realizó un MANOVA de medidas repetidas para estudiar los errores cometidos en la tarea de **denominación de acciones**. En este caso, se introdujo la edad como variable independiente intergrupo, y el tipo de error (semántico, visoperceptivo, mixto, sustantivación, oración y otro), como variable independiente intragrupo. No se obtuvo una relación significativa entre nivel cultural y sexo con los tipos de error, por tanto, no se incluyeron como covariables.

Para los resultados de los efectos principales se escogió nuevamente la corrección de Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,432$), dada la no esfericidad de la matriz de covarianza error ($\chi^2_{(14)}=339,109$; $p=0,000$). La variable tipo de error resultó significativa

($F_{(2,159, 209,419)}= 12,808, p=0,000$). Concretamente, el tipo de error visoperceptivo fue el que se cometía con más frecuencia. Además, no había diferencias entre el resto de tipos de error (semántico, mixto, sustantivación, oración y otro).

Por otro lado, no se obtuvo ningún efecto significativo para la variable edad ($F_{(2, 97)}= 1,913, p=0,153$). Con respecto a la interacción entre tipo de error y edad, se halló una significación marginal ($F_{(4,318, 209,419)}= 2,257, p=0,059$). En este sentido, el grupo de edad de 50 ± 2 años cometía significativamente un mayor número de errores de tipo visoperceptivo en comparación con los otros tipos de error. Este patrón, además, sólo se daba en este grupo de 50 ± 2 años, ya que la distribución de los tipos de error en los grupos de 40 ± 2 y 45 ± 2 era homogénea (tabla 133 y figura 48).

Tabla 133. Efectos simples y contrastes de la interacción tipo de error * grupo de edad. Denominación de acciones.

Tipo error	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=30)	F	p
semántico	0,03	0,10	0,00	1,947	NS
visoperceptivo	0,10	0,20	0,37 ^a	2,643	NS
mixto	0,03	0,03	0,01	0,458	NS
otros	0,00	0,08	0,03	1,275	NS
sustantivación	0,00	0,00	0,00	.	*
oración	0,00	0,00	0,03	1,171	NS
F	0,689	4,335	4,753		
p	NS	0,001 [¥]	0,001		

^a $p<0,05$ entre error visoperceptivo y resto de errores (semántico, mixto, otros, sustantivación y oración); * No es posible realizar prueba F dado que los tres grupos tienen varianza igual a 0;

[¥] Pérdida de significación en el análisis post hoc.

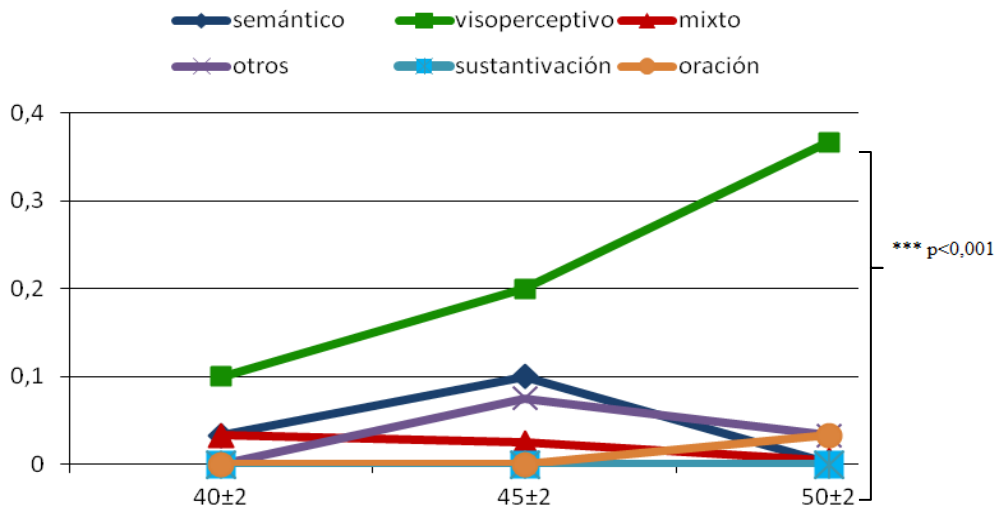


Figura 48. Denominación de acciones, tipos de error para los grupos de edad.

En resumen, la edad no parece mostrar un efecto significativo en las tareas de denominación de sustantivos y acciones cuando se analizan puntuaciones totales (aciertos, tiempo medio de los aciertos, errores). Con respecto a los errores, un análisis más minucioso detecta ciertas diferencias en el rendimiento del grupo de 50±2 años en comparación con los otros dos grupos de edad. A pesar de que, como hemos comentado, no existían diferencias en el número total de errores, el grupo de edad de 50±2 años cometía significativamente un mayor número de errores de tipo visoperceptivo en comparación con los otros tipos de error. Este efecto sólo se daba en este grupo de edad, puesto que la distribución de los tipos de error en los grupos de 40±2 y 45±2 era homogénea.

Asociación semántica

Análisis de la ejecución total

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las medidas (tabla 134).

Tabla 134. Asociación Semántica. Edad.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=39)	50±2 (n=31)	F	P
Aciertos	25,60 (3,40)	25,15 (3,43)	23,45 (5,05)	2,519	NS

Errores	1,43 (2,64)	1,97 (2,87)	3,39 (4,75)	1,977	NS*
Errores autocorregidos	0,67 (1,18)	0,67 (1,34)	0,45 (1,00)	0,345	NS
Perseveraciones	1,20 (1,13)	1,28 (1,34)	1,16 (1,04)	0,095	NS
No respuesta	0,67 (0,96)	0,31 (0,89)	0,81 (1,17)	2,329	NS
Tiempo aciertos	2405,28 (645,01)	2610,27 (1043,35)	2376,63 (808,17)	0,650	NS*
Tiempo errores* ¹	5002,39 (1787,11)	4389,97 (1665,58)	3972,26 (2031,53)	1,355	NS

*¹ 40±2 (n=15), 45±2 (n=22), 50±2 (n=20); *F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

Se realizó un ANCOVA introduciendo el sexo y el nivel cultural como covariables dada la relación de ambas con los aciertos (sexo: $r=0,201$, $p=0,045$; nivel cultural: $r=0,464$, $p=0,000$), errores (sexo: $r=-0,209$, $p=0,037$; nivel cultural: $r=-0,348$, $p=0,000$), no respuestas (sexo: $r=-0,244$, $p=0,014$; nivel cultural: $r=-0,419$, $p=0,000$) y el tiempo medio de los aciertos (sexo: $r=-0,253$, $p=0,011$; nivel cultural: $r=-0,531$, $p=0,000$).

La covariable sexo no resultó ser significativa sobre ninguna de las cuatro variables (aciertos: $F_{(1, 96)}=3,057$, $p=0,084$; errores: $F_{(1, 96)}=0,055$, $p=0,815$; no respuestas: $F_{(1, 95)}=0,131$, $p=0,718$, tiempo aciertos: $F_{(1, 95)}=0,232$, $p=0,632$). Por su parte, el nivel cultural, sí mostró un efecto significativo sobre estas cuatro medidas (aciertos: $F_{(1, 96)}=29,558$, $p=0,000$; errores: $F_{(1, 96)}=15,074$, $p=0,000$; no respuestas: $F_{(1, 96)}=20,166$, $p=0,000$, tiempo aciertos: $F_{(1, 96)}=41,215$, $p=0,000$). Una vez controlado el efecto del nivel cultural, se mantenía la ausencia de diferencias entre los grupos de edad en el número de no respuestas y en el tiempo medio de los aciertos. Sin embargo, aparecieron diferencias significativas en las variables aciertos y errores. En este sentido, el análisis post hoc mostró que el grupo de 50±2 años producía un menor número de aciertos y un mayor número de errores que el grupo de 40±2 años (tabla 135).

Tabla 135. Medias en Asociación Semántica para los grupos de edad ajustadas por nivel cultural.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=39)	50±2 (n=31)	F	P
Aciertos	25,89 (0,64)	24,95 (0,56)	23,43 (0,63) a	3,839	0,02

					5
Errores	1,24 (0,60)	2,11 (0,53)	3,40 (0,59) a	3,379	0,038
No respuesta	0,60 (0,17)	0,35 (0,15)	0,81 (0,15)	2,184	NS
Tiempo aciertos	2333,50 (133,66)	2661,03 (117,08)	2382,24 (131,03)	2,065	NS

^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

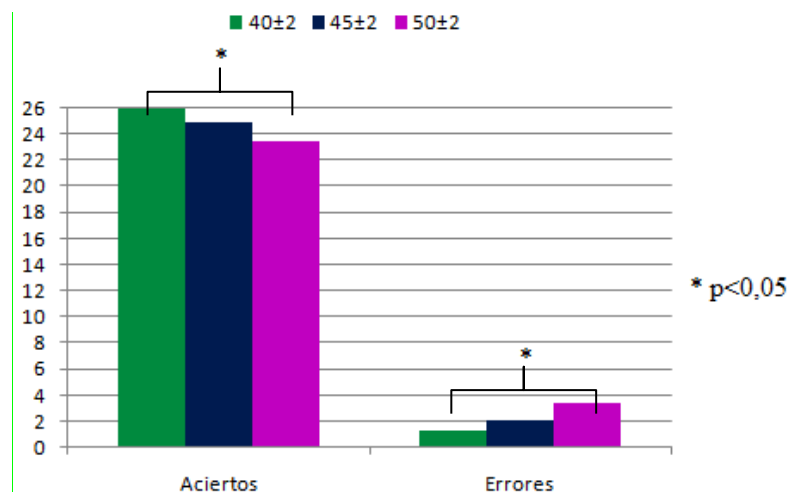


Figura 49. Asociación Semántica, aciertos y errores. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

Análisis de la modalidad de asociación (acción con derivado fonológico vs. derivado no fonológico vs. acción cognitiva con derivado fonológico)

Con el objetivo de profundizar en el estudio de las diferencias de edad en la evocación de acciones por asociación semántica, se realizaron varios análisis multivariados de medidas repetidas diferenciando tres modalidades de asociación (acción con derivado fonológico (AF), acción con derivado no fonológico (AnF) y acción cognitiva con derivado fonológico (ACF)). Como variable independiente intergrupo se introdujo la edad, y como variable independiente intragrupo la modalidad de la asociación. Como variables dependientes, se seleccionaron únicamente aquellas que habían resultado significativas en el ANCOVA anterior, es decir, el número de aciertos y el número de errores.

Con respecto al número de **aciertos**, se incluyó la covariable sexo, dada su correlación con la modalidad ACF ($r=0,246$, $p=0,014$) y el nivel cultural, dada su relación significativa con las tres modalidades (AF: $r=0,242$, $p=0,015$; AnF: $r=0,352$, $p=0,000$, ACF: $r=0,490$, $p=0,000$). Se utilizó la estimación de la esfericidad de Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,877$), dado que la prueba de Mauchly resultó significativa ($\chi^2_{(2)}=14,268$; $p=0,001$). La covariable sexo no resultó significativa ($F_{(1,95)}= 1,217$, $p=0,273$). Sin embargo, sí lo fue el nivel cultural ($F_{(1,95)}= 26,959$, $p=0,000$). Por tanto, se excluyó la covariable sexo del diseño y se repitieron los análisis introduciendo únicamente el nivel cultural como covariable.

El análisis de los efectos principales mostró un efecto significativo de la modalidad ($F_{(1,754, 168,362)}= 43,553$, $p=0,000$) y del grupo de edad ($F_{(2, 96)}= 3,839$, $p=0,025$). Con respecto al factor modalidad, el análisis post hoc mostró una diferenciación de las tres modalidades entre sí. Concretamente, los sujetos daban más respuestas acertadas en la modalidad AnF que en la AF, y a su vez más en la AF que en la ACF (tabla 136). Este efecto, además, parece ser independiente de la edad, puesto que la interacción modalidad*grupo de edad no fue significativa ($F_{(3,508, 168,362)}= 1,646$, $p=0,173$). Con respecto al factor edad, ya se describió el efecto en el ANCOVA anterior. Atendiendo aquí a los efectos simples, el grupo de 50 ± 2 años conseguía menos aciertos que el grupo de 40 ± 2 años, tanto en AF como ACF. Sin embargo no se hallaron diferencias entre los grupos de edad en AnF (tabla 137).

Tabla 136. Efecto principal del factor modalidad de asociación. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural.

	AF	AnF	ACF	F	p
Acertos	8,63 (0,13)	9,22 (0,13) ^{a, b}	6,91 (0,19) ^c	43,553	0,000

^a $p<0,05$ entre las modalidades AnF y ACF; ^b $p<0,05$ entre las modalidades AnF y AF; ^c $p<0,05$ entre las modalidades AF y ACF.

Tabla 137. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad de asociación * grupo de edad. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural.

Modalidad	40±2 (n=30)	45±2 (n=39)	50±2 (n=31)	F	p
AF	8,99 (0,24)	8,78 (0,21)	8,13 (0,24) ^a	3,579	0,032
AnF	9,34 (0,23)	9,26 (0,20)	9,06 (0,23) ^d	0,406	NS
ACF	7,57 (0,34) ^{b, c}	6,91 (0,30) ^{b, c}	6,25 (0,34) ^{a, b, c}	3,801	0,026
F	15,492	35,611	41,807		
p	0,000	0,000	0,000		

a $p < 0,05$ entre los grupos de edad 40 ± 2 y 50 ± 2 ; b $p < 0,05$ entre AF y ACF; c $p < 0,05$ entre AnF y ACF; ^d $p < 0,05$ entre AF y AnF.

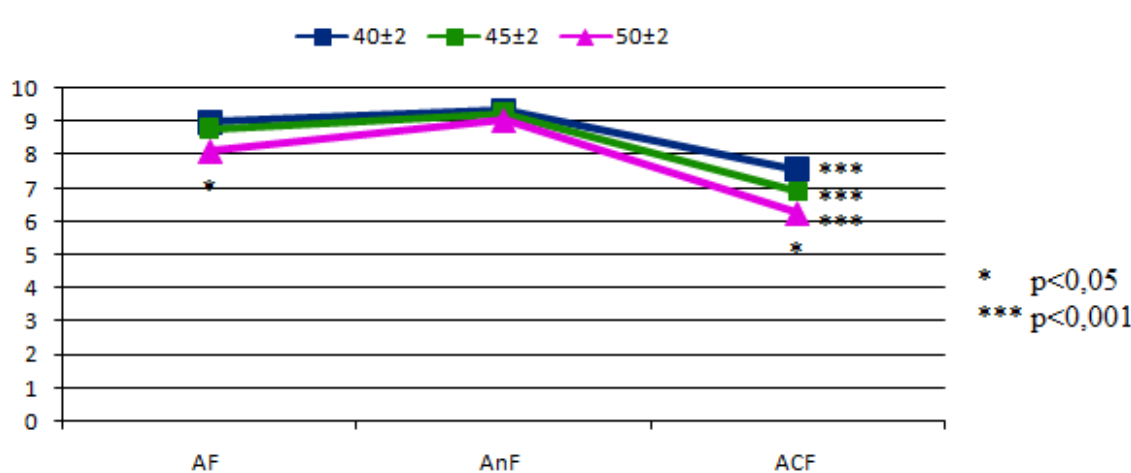


Figura 50. Asociación Semántica aciertos, modalidad de la asociación. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

En segundo lugar, se analizó el número de **errores**. Se incluyó la covariable sexo, dada su correlación con la modalidad AF ($r = -0,231$, $p = 0,021$) y ACF ($r = -0,204$, $p = 0,042$), así como el nivel cultural, dada su relación significativa con las tres modalidades (AF: $r = -0,291$, $p = 0,003$; AnF: $r = -0,262$, $p = 0,008$, ACF: $r = -0,353$, $p = 0,000$). Se escogió la estimación de la esfericidad de Greenhouse-Geisser ($\epsilon = 0,774$), para la corrección de los grados de libertad, dada la no esfericidad de la matriz de covarianza error ($\chi^2_{(2)} = 32,560$; $p = 0,000$). La covariable sexo no resultó significativa ($F_{(1,95)} = 0,031$, $p = 0,861$). Sin embargo sí lo fue el nivel cultural ($F_{(1,95)} = 11,294$, $p = 0,001$). Por tanto, se excluyó la covariable sexo del diseño y se repitieron los análisis únicamente introduciendo el nivel cultural como covariable.

El análisis de los efectos principales mostró un efecto significativo de la modalidad ($F_{(1,547, 148,472)} = 27,029$, $p = 0,000$), del grupo de edad ($F_{(2, 96)} = 3,379$, $p = 0,038$) y de la interacción entre ambos ($F_{(3,093, 148,472)} = 4,947$, $p = 0,002$). Los resultados de la interacción mostraron que existen diferencias entre los grupos de edad en el número de errores cometidos, especialmente en ACF, y con tendencia significativa en AF, pero estas diferencias no se producen en AnF. Asimismo, se producen más errores en ACF que en AnF y AF, pero sólo en los grupos de 45 ± 2 y 50 ± 2 (tabla 138). Por lo tanto, se

observa un efecto de la edad sobre los errores cometidos en la tarea de asociación semántica, y este efecto además está modulado por la modalidad de asociación.

Tabla 138. Efectos simples y contrastes de la interacción modalidad * grupo de edad, medias ajustadas por nivel cultural. Número de errores.

Modalidad	40±2 (n=30)	45±2 (n=39)	50±2 (n=31)	F	p
AF	0,19 (0,15)	0,31 (0,13)	0,71 (0,15) a	3,324	0,040
AnF	0,39 (0,20)	0,31 (0,18)	0,58 (0,20)	0,530	NS
ACF	0,66 (0,32)	1,49 (0,28) c, d	2,11 (0,31) b, e, f	5,233	0,007
F	1,938	16,559	21,157		
p	NS	0,000	0,000		

^asignificación marginal ($p=0,051$) entre los grupos de edad 40±2 y 50±2; ^b $p<0,05$ entre los grupos de edad 40±2 y 50±2; ^c $p<0,05$ entre las modalidades AF y ACF; ^d $p<0,05$ entre las modalidades AnF y ACF; ^e $p<0,05$ entre las modalidades AF y ACF; ^f $p<0,05$ entre las modalidades AnF y ACF.

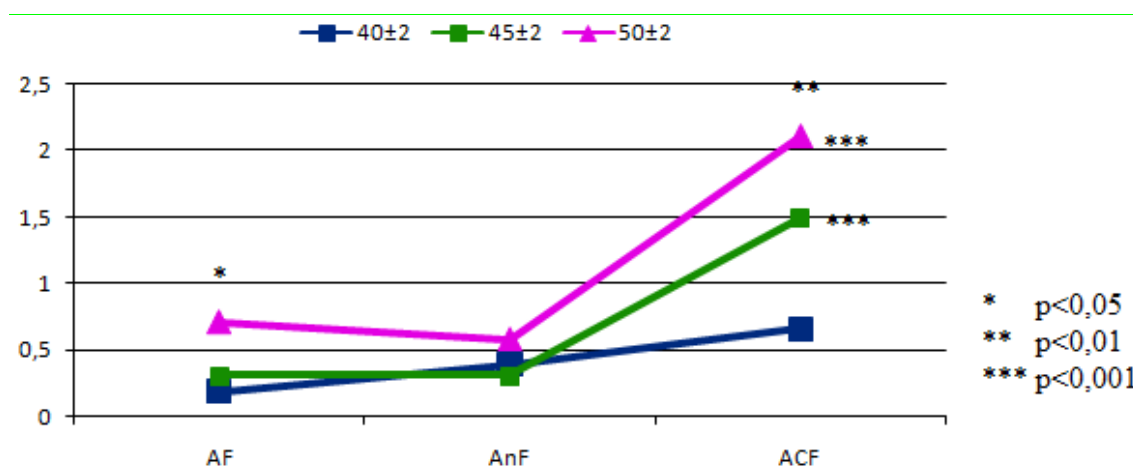


Figura 51. Asociación Semántica errores, modalidad de la asociación. Grupos de edad ajustados por nivel cultural.

Los resultados anteriores ponen de manifiesto que únicamente se obtuvieron diferencias en las modalidades con derivado fonológico (AF y ACF). Dado que una de las consignas de la tarea impide precisamente generar acciones derivadas fonológicamente, estas dos modalidades exigen la puesta en marcha de procesos de inhibición, lo que aumenta su dificultad. Por tanto, el hecho de que se obtuviese un efecto de la edad únicamente en las modalidades con derivado fonológico puede interpretarse como un efecto del deterioro temprano en el componente ejecutivo de inhibición. En esta línea, intentamos relacionar este resultado con el de la lámina 3 del stroop, que también conlleva un componente inhibitorio. Para ello, realizamos varios

análisis de correlaciones bivariadas y parciales. Los resultados mostraron que, con respecto a la modalidad ACF, el número de aciertos y errores correlacionaba con el rendimiento en la lámina 3 del Stroop (aciertos: $r=0,335$, $p=0,001$; errores: $r=-0,217$, $p=0,030$). Cuando se controlaban las variables nivel cultural y sexo, esta relación continuaba siendo significativa con los aciertos ($r=0,285$, $p=0,004$), pero no con los errores ($r=-0,161$, $p=0,112$), y además, el número de aciertos en ACF también correlacionaba con el índice de interferencia del Stroop (aciertos: $r=0,203$, $p=0,045$). Con respecto a la otra modalidad con derivado fonológico (AF), no correlacionó con las variables del Stroop anteriores.

Asimismo, el análisis de la modalidad de asociación semántica demostró que los sujetos obtenían significativamente más aciertos en la modalidad de AF que en la modalidad de ACF. Se repitió este mismo análisis incluyendo la lámina 3 del Stroop como covariable para determinar si el menor rendimiento en la modalidad ACF se debía a un efecto de la capacidad de inhibición o a una mayor dificultad en la misma. Por tanto, se realizó un ANCOVA incluyendo la covariable Lámina 3 junto con el nivel cultural y el sexo. Una vez controlado el efecto de las covariables lámina 3 ($F_{(1,798, 170,846)}=6,063$, $p=0,004$; Mauchly: $\chi^2_{(2)}=11,178$; Greenhouse-Geisser: $\epsilon=0,899$) y nivel cultural ($F_{(1,798, 170,846)}=8,942$, $p=0,000$; Mauchly: $\chi^2_{(2)}=11,178$; Greenhouse-Geisser: $\epsilon=0,899$), los sujetos seguían mostrando un mayor número de aciertos en la modalidad de AF frente a ACF (tabla 139).

Tabla 139. Efecto principal del factor modalidad de asociación. Medias del número de aciertos ajustadas por nivel cultural y el rendimiento en la Lámina 3 del Stroop.

	AF	AnF	ACF	F	p
Aciertos	8,63 (0,13)	9,22 (0,13) ^{a, b}	6,91 (0,18) ^c	34,526	0,000

^a $p<0,05$ entre las modalidades AnF y ACF; ^b $p<0,05$ entre las modalidades AnF y AF; ^c $p<0,05$ entre las modalidades AF y ACF.

En resumen, los resultados obtenidos en la tarea de Asociación Semántica muestran que existe un efecto significativo de la edad en la capacidad para evocar acciones asociadas a sustantivos. El grupo de 50 ± 2 años producía menos aciertos y más errores que el grupo de 40 ± 2 , una vez controlado el efecto del nivel cultural. Además, un análisis en profundidad diferenciando tres tipos de modalidades de asociación matiza estos resultados. El grupo de 50 ± 2 años producía menos aciertos que el grupo de 40 ± 2

sólo en las modalidades de acción con derivado fonológico (AF) y acción cognitiva con derivado fonológico (ACF), pero no en la modalidad de acción con derivado no fonológico (AnF). Con respecto a los errores, el grupo de 50±2 años cometía más errores que el grupo de 40±2 en las acciones cognitivas con derivado fonológico (ACF) y en las acciones con derivado fonológico (AF).

RESUMEN DE RESULTADOS *EARLY-MIDDLE-AGE* (40-50 AÑOS)

La tabla 140 resume los resultados obtenidos entre los dos grupos de edad tras controlar la influencia del nivel cultural y el sexo. Cuando los contrastes son significativos, se presenta asimismo el tamaño del efecto (η^2 par), siguiendo para su interpretación la convención pequeño (0,10), mediano (0,25) y grande (0,40).

El grupo de mayor edad (50±2 años) mostró un rendimiento significativamente inferior al del grupo de menor edad (40±2 años) en las siguientes variables: segunda mitad de la tarea de JLOT, número de cubos correctos en tiempo prolongado en diseños de 9 bloques y puntuación total en la tarea de Cubos, puntuación en Localización Espacial inversa, ensayo 1 de la curva del TAVEC y el número de aciertos (acción con derivado fonológico, acción cognitiva con derivado fonológico) y errores (acción cognitiva con derivado fonológico) en la tarea de asociación semántica.

Asimismo, tanto el grupo de 50±2 años, como el de 45±2 años, mostraron un rendimiento significativamente inferior al del grupo de 40±2 años en la parte B del TMT-Color.

Por último, el grupo de 45±2 años mostró un rendimiento significativamente inferior al del grupo de 40±2 años en el Tiempo de Decisión en la tarea de tiempos de reacción.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la puntuación total del MMSE, en el Tiempo Motor y número de aciertos de los tiempos de reacción, en el PASAT, TMT-A y TMT-Color-A, FRT, primera mitad y total del JLOT, CUBOS diseños 4 bloques, Dígitos (directo e inverso), Localización Espacial (directa),

STROOP, Fluidez Verbal (Fonética, Semántica y de Acciones), Funciones Premotoras, Textos, todas las variables del TAVEC excepto el ensayo 1 de la curva, 8/30 SRT, Dibujos, Torre de Hanoi, puntuaciones totales en Denominación de Sustantivos y de Acciones (aciertos, errores, errores autocorregidos, no respuestas), y las siguientes variables en asociación semántica (aciertos, errores, errores autocorregidos, errores perseverativos, no respuesta, tiempo de aciertos y errores, aciertos y errores en la modalidad acción con derivado no fonológico).

Tabla 140. Resumen de los resultados obtenidos en la comparación intra-*middle-age* (grupos de 40±2, 45±2 y 50±2). Mayor significa mejor rendimiento.

Medidas estudiadas	Post hoc	η^2 par
MMSE Puntuación total	NS.	-
PC VIENNA Tiempo de Decisión	40±2 > 45±2	0,14
PC VIENNA Tiempo de Motor	NS.	-
PC VIENNA Tiempo Total	40±2 > 45±2 = 50±2	0,11
PASAT	NS.	-
TMT-A	NS.	-
TMT-Color-A	NS.	-
TMT-Color-B	40±2 > 45±2 = 50±2	0,12
FRT	NS.	-
JLOT 1-15	NS.	-
JLOT 16-30	40±2 > 50±2	0,06
JLOT total	NS.	-
CUBOS Puntuación Total según manual del WAIS	40±2 > 50±2	0,10
CUBOS diseños 9 bloques	40±2 > 50±2	0,13
Dígitos Directos puntuación	NS.	-
Dígitos Directos span	NS.	-
Dígitos Inversos puntuación	NS.	-
Dígitos Inversos span	NS.	-
LoE Directos puntuación	NS.	-
LoE Directos span	NS.	-
LoE Inversos puntuación	40±2 > 50±2	0,09
LoE Inversos span	NS.	-
STROOP lámina 1	NS.	-
STROOP lámina 2	NS.	-
STROOP lámina 3	NS.	-
STROOP Índice de Interferencia de Golden	NS.	-
Fluidez fonética	NS.	-
Fluidez fonética número de cambios	NS.	-
Fluidez fonética tamaño medio de la agrupación	NS.	-
Fluidez semántica	NS.	-
Fluidez semántica número de cambios	NS.	-
Fluidez semántica tamaño medio de la agrupación	NS.	-

Fluidez acciones	NS.	-
Alternancias motoras	NS.	-
Coordinación recíproca	NS.	-
Inhibición motora	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato A	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato B1	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato B2	NS.	-
TEXTOS Aprendizaje B	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato total (A+B1)	NS.	-
TEXTOS Rdo. Inmediato total (A+B1+B2)	NS.	-
TEXTOS Rdo. LP A	NS.	-
TEXTOS Rdo. LP B	NS.	-
TEXTOS Rdo. LP total (A+B)	NS.	-
TEXTOS Porcentaje retención	NS.	-
TEXTOS Reconocimiento A	NS.	-
TEXTOS Reconocimiento B	NS.	-
TEXTOS Reconocimiento total (A+B)	NS.	-
TAVEC Curva ensayo 1	40±2 > 50±2	0,07
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 Lista B interferencia	NS.	-
TAVEC Rdo. CP libre	NS.	-
TAVEC Rdo. CP con claves semanticas	NS.	-
TAVEC Rdo. LP libre	NS.	-
TAVEC Rdo. LP con claves semanticas	NS.	-
TAVEC Reconocimiento	NS.	-
TAVEC Falsos positivos en el reconocimiento	NS.	-
TAVEC Intrusiones rdo. libre	NS.	-
TAVEC Intrusiones rdo. con claves semanticas	NS.	-
TAVEC Perseveraciones	NS.	-
8/30 Curva ensayo 1	NS.	-
8/30 Curva ensayo 2	NS.	-
8/30 Curva ensayo 3	NS.	-
8/30 Curva ensayo 4	NS.	-
8/30 Curva ensayo 5	NS.	-
8/30 Curva total	NS.	-
8/30 Lámina B interferencia	NS.	-
8/30 Rdo. CP	NS.	-
8/30 Rdo. LP	NS.	-
8/30 Reconocimiento	NS.	-
Dibujos Rdo. Inmediato	NS.	-
Dibujos Rdo. LP	NS.	-
Dibujos Rdo. LP porcentaje de retención	NS.	-
Dibujos Reconocimiento	NS.	-
Dibujos Falsos positivos en reconocimiento	NS.	-

Dibujos Copia	NS.	-
HANOI Curva movimientos	NS.	-
HANOI Curva tiempo	NS.	-
HANOI Curva errores tipo 1	NS.	-
HANOI Curva errores tipo 2	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje movimientos	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje tiempo	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje errores tipo 1	NS.	-
HANOI Índice aprendizaje errores tipo 2	NS.	-
HANOI LP movimientos	NS.	-
HANOI LP tiempo	NS.	-
HANOI LP errores tipo 1	NS.	-
HANOI LP errores tipo 2	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. aciertos	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. tiempo medio aciertos	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. errores	NS.	-
DENOMIN. SUSTANT. tipo de error	NS.	-
DENOMIN. ACCIONES aciertos	NS.	-
DENOMIN. ACCIONES tiempo medio aciertos	NS.	-
DENOMIN. ACCIONES errores	NS.	-
DENOMIN. ACCIONES tipo error	NS.	-
ASOC. SEMÁNTICA aciertos Total	40±2 > 50±2	0,07
ASOC. SEMÁNTICA errores Total	40±2 > 50±2	0,07
ASOC. SEMÁNTICA aciertos AF	40±2 > 50±2	0,07
ASOC. SEMÁNTICA errores AF	NS.	-
ASOC. SEMÁNTICA aciertos AnF	NS.	-
ASOC. SEMÁNTICA errores AnF	NS.	-
ASOC. SEMÁNTICA aciertos ACF	40±2 > 50±2	0,07
ASOC. SEMÁNTICA errores ACF	40±2 > 50±2	0,10

3.3.2. ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD EN LOS CAMBIOS COGNITIVOS PRODUCIDOS DURANTE LA ETAPA DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

Como hemos comentado en el marco teórico, existe una importante variabilidad a nivel individual en cuanto a la naturaleza y curso de los cambios cognitivos en la etapa de envejecimiento y también de *middle-age*. Recientemente, Zimprich y Mascherek (2010) han sugerido que existen al menos cinco tipos de cambios (o estabilidad) en el rendimiento cognitivo que pueden examinarse a partir de datos longitudinales. Siguiendo las ideas comentadas por estos autores, hemos tratado de realizar un estudio de la variabilidad, en nuestro caso, a partir de datos transversales. En este sentido, pretendemos profundizar en el dinamismo de los cambios producidos en la fase de *middle-age*, concretamente entre los grupos extremos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años. En los dos primeros apartados se realiza un análisis de la variabilidad inter-tarea e inter-funciones, siguiendo los comentarios de Zimprich y Mascherek sobre cambios específicos o generales, es decir, si los cambios se producen en la misma magnitud en todas las habilidades cognitivas. Posteriormente presentamos los resultados del análisis de la variabilidad a nivel inter-individual, en este caso, siguiendo la hipótesis del cambio diferencial, es decir, que algunos individuos cambian más que otros.

VARIABILIDAD INTER-TAREA

En primer lugar, queremos estudiar la variabilidad en que el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años se desvía del grupo de 40 ± 2 años a lo largo de las distintas tareas cognitivas. Es decir, si el grupo de 50 ± 2 años se desvía por igual en todas las tareas. Para ello, hemos realizado un análisis descriptivo y comparado las medias a partir de puntuaciones tipificadas. Partiendo únicamente de los grupos extremos de nuestra muestra de *early-middle-age* (40 ± 2 y 50 ± 2 años), en primer lugar, seleccionamos el grupo de 40 ± 2 años como grupo de referencia. Escogemos las variables más representativas de nuestro amplio protocolo de exploración neuropsicológica, 60 variables en total (tabla 141). Para cada variable extraemos las medias y desviaciones típicas del grupo de referencia de 40 ± 2 años. Utilizando estos datos, calculamos las puntuaciones Z del grupo de 50 ± 2 años con respecto al grupo de 40 ± 2 años, obteniendo

para cada variable el valor en que cada sujeto de 50 ± 2 años se desvía de la media del grupo de referencia. Se calculan los valores promedio para cada variable. Una vez hecho esto, ordenamos para su análisis descriptivo todas las medias en función de la magnitud de la desviación (tabla 141, figura 52). En este sentido, en la parte superior de la tabla aparecen las variables que se desvían de manera positiva con respecto al grupo de referencia. Es decir, aquellas variables donde el grupo de 50 ± 2 años mostró un rendimiento superior al del grupo de 40 ± 2 años. A medida que descendemos en la tabla se van presentando ordenadas de menor a mayor desviación las variables donde el grupo de 50 ± 2 años se desvía de manera negativa.

Los resultados muestran que existe cierta variabilidad inter-tarea en el grado en que el grupo de 50 ± 2 años se desvía del grupo de 40 ± 2 años. Es decir, el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años no se desvía por igual en todas las tareas cognitivas. Para estudiar si dicha variabilidad es significativa se realizó un ANOVA de medidas repetidas, donde se incluyó la variable cognitiva tipificada como factor intra-sujetos. Asimismo, se incluyeron las variables nivel cultural y sexo como covariables, dada su correlación significativa con gran parte de las variables cognitivas (ver anexo 2, pág. 474). Una vez incluidas las covariables, el nivel cultural mostró un efecto significativo ($F_{(59, 1180)}=5,462$; $p=0,000$), pero no el sexo ($F_{(59, 1180)}=0,876$; $p=0,737$). Por tanto, se repitió el mismo ANOVA de medidas repetidas incluyendo únicamente el nivel cultural como covariable. Los resultados muestran un efecto significativo del factor intra-sujetos ($F_{(59, 1239)}=9,339$; $p=0,000$), indicando que la variabilidad inter-tarea es estadísticamente significativa.

A nivel descriptivo, observamos que 10 variables (16,67%) se desvían de manera positiva, aunque ninguna de ellas supera una desviación mayor que $+0,25$. Además, en el contraste de medias ninguna de estas desviaciones resultó significativa una vez controlado el efecto del nivel cultural y sexo cuando era necesario (anexo 2, pág. 474). Asimismo, 31 variables (51,67%), se desvían de manera negativa sin alcanzar una desviación mayor que $-0,5$. En el contraste de medias tampoco se obtienen diferencias significativas para la mayoría de ellas. Únicamente el rendimiento en Fluidez semántica y Dibujos recuerdo inmediato se desvía de manera significativa del grupo de referencia (Fluidez semántica: $F_{(1,61)}=4,880$; $p=0,031$; Dibujos recuerdo inmediato: $F_{(1,61)}=4,121$; $p=0,047$). En ambas variables el grupo de 50 ± 2 años mostraba

un peor rendimiento. No obstante, las diferencias en fluidez semántica desaparecían al controlar el rendimiento en velocidad de procesamiento (ver anexo 3, pág. 476). Con respecto a Dibujos recuerdo inmediato, las diferencias eran significativas y no se explicaba por el rendimiento en Dibujos copia (ver anexo 4, pág. 477). Por último, el rendimiento en las restantes 19 variables (31,67%) se desvía entre -0,5 y -1 desviación típica con respecto al grupo de referencia. Además, esta desviación es significativa en 17 de ellas (ver tabla 141). El grupo de 50±2 años mostraba siempre un peor rendimiento.

Tabla 141. Variabilidad inter-tarea. Variables cognitivas ordenadas por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años). Contraste de medias (covariables nivel cultural y sexo cuando era necesario, ver anexo 2).

	Variable	n	Media	Desv. Típica	Contraste medias	p
+ 0 SD	PASAT aciertos	29	0,218	0,423	NS	-
	Den. Acciones tiempo	30	0,197	1,176	NS	-
	Asoc. Sem. tiempo NF	31	0,147	1,051	NS	-
	Coordinación motora	31	0,126	1,285	NS	-
	Inhibición motora	29	0,098	0,857	NS	-
	CUBOS diseños 4 bloques	31	0,077	0,582	NS	-
	Den. Sustantivos errores	31	0,069	0,664	NS	-
	Asoc. Sem. tiempo	31	0,044	1,253	NS	-
	Textos reconocimiento	31	0,033	0,844	NS	-
	8/30 reconocimiento	31	0,002	0,843	NS	-
- 0 SD	Textos Rdo. Inmediato	31	-0,006	0,877	NS	-
	Fluidez fonética (FAS)	31	-0,018	0,973	NS	-
	STROOP L1	31	-0,022	0,930	NS	-
	Fluidez acciones	31	-0,033	1,213	NS	-
	Textos Rdo. LP	31	-0,064	0,912	NS	-
	8/30 Rdo. LP	31	-0,070	1,170	NS	-
	Den. Sust. Tiempo manip.	31	-0,106	1,521	NS	-
	Aternancias motoras	31	-0,111	0,704	NS	-
	Asoc. Sem. tiempo CF	31	-0,128	1,214	NS	-
	LO-ES puntuación directo	31	-0,144	0,994	NS	-
	Den. Sust. Tiempo	31	-0,149	1,625	NS	-
	Asoc. Sem. Aciertos NF	31	-0,160	1,188	NS	-
	Den. Sust. Tiempo no manip.	31	-0,194	1,701	NS	-
	Dígitos puntuación directo	31	-0,198	0,835	NS	-
	CUBOS control 9 bloques	31	-0,202	1,101	NS	-
	Dígitos puntuación inverso	30	-0,219	0,808	NS	-
	Dibujos reconocimiento	31	-0,224	1,107	NS	-

	STROOP L2	31	-0,258	0,879	NS	-
	STROOP Ind. Golden	31	-0,266	0,957	NS	-
	Asoc. Sem. tiempo F	31	-0,283	1,650	NS	-
	8/30 total curva	31	-0,313	1,025	NS	-
	STROOP L3	31	-0,333	0,867	NS	-
	Dibujos Rdo. LP	31	-0,336	0,831	NS	-
	FRT	31	-0,337	0,756	NS	-
	Dibujos discriminación visual	31	-0,344	1,065	NS	-
	JLOT 1-15	31	-0,393	1,317	NS	-
	TMT Color A	28	-0,401	1,026	NS	-
	TAVEC Rdo. LP	31	-0,422	1,117	NS	-
	Fluidez semántica	31	-0,450	0,927	40 > 50	0,031 #
	Dibujos Rdo. Inmediato	31	-0,461	1,140	40 > 50	0,047
	CUBOS control 4 bloques	31	-0,494	1,317	NS	-
- 0.5 SD	Den. Sustantivos aciertos	31	-0,517	1,233	NS	-
	TAVEC reconocimiento	31	-0,520	1,289	NS	-
	Vienna TM	31	-0,522	1,278	40 < 50	0,037
	CUBOS puntuación total	31	-0,544	0,968	40 > 50	0,001
	TAVEC total curva	31	-0,554	0,908	40 > 50	0,027
	LO-ES puntuación inverso	31	-0,603	1,012	40 > 50	0,006
	Asoc. Sem. Aciertos CF	31	-0,611	1,396	40 > 50	0,012
	Asoc. Sem. Aciertos	31	-0,632	1,484	40 > 50	0,014
	Den. Acciones aciertos	30	-0,644	1,364	40 > 50	0,042
	Dibujos copia	31	-0,656	1,029	40 > 50	0,014
	Den. Acciones errores	30	-0,662	1,380	40 < 50	0,038
	JLOT 16-30	31	-0,668	1,063	40 > 50	0,055
	Asoc. Sem. Aciertos F	31	-0,683	1,440	40 > 50	0,018
	Asoc. Sem. errores	31	-0,743	1,801	40 < 50	0,020
	Vienna TD	31	-0,760	1,519	40 < 50	0,025
	TMT color B	28	-0,855	1,059	40 < 50	0,004
	CUBOS total	31	-0,923	1,715	40 > 50	0,000
	TMT Color A menos B	28	-0,933	1,177	40 > 50	0,004
	CUBOS diseños 9 bloques	31	-0,985	1,768	40 > 50	0,000

*Las variables marcadas en negrita se corresponden con aquellas variables que resultaron significativas en el ANOVA del efecto de la edad en *early-middle-age* (apartado 3.3.1, ver pág. 270); # Las diferencias en Fluidez semántica desaparecen al controlar el rendimiento en velocidad de procesamiento (ver anexo 3, pág.476).

En resumen, observamos cómo existe una variabilidad significativa en el grado en que el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años se desvía del grupo de 40 ± 2 años. Además, aunque esta desviación es mayoritariamente negativa (83,33% de las variables), también se constató un mejor rendimiento en el grupo de 50 ± 2 años en 10 de las 60 variables seleccionadas. No obstante, este mejor rendimiento no resultaba significativo en ninguna de las variables. A pesar de que la magnitud de la desviación negativa de las variables no alcanza en ningún caso un grado patológico, tomando la medida clínica de $-1,5$ Dt, esta desviación sí que resulta significativa en 19 de las variables (38% de las variables que se desvían negativamente). Además, podría interpretarse como una tendencia hacia el deterioro que se confirma para la mayoría de las variables atendiendo a los resultados obtenidos en el estudio I comparando los grupos de edad de 50 ± 2 y 65 ± 2 años.

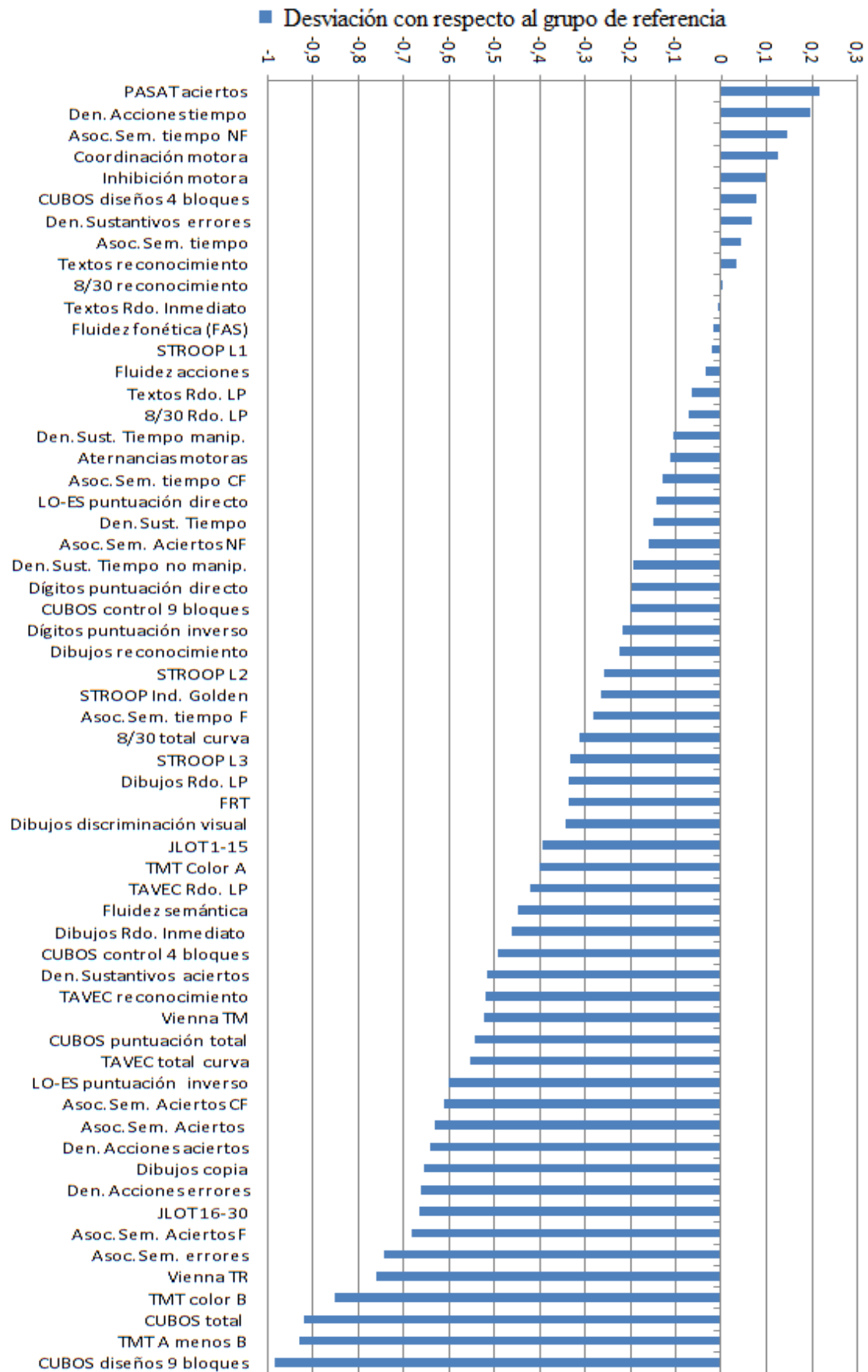


Figura 52. Variabilidad inter-tarea. Variables cognitivas ordenadas por magnitud de la desviación (50 ± 2 vs. 40 ± 2 años).

VARIABILIDAD INTER-FUNCIONES

Con el objeto de integrar los datos del apartado anterior, nos propusimos estudiar la desviación del rendimiento del grupo de 50 ± 2 años en las distintas funciones cognitivas. Para obtener un índice para cada función, se realizó el promedio de las variables tipificadas agrupadas de la forma que se recoge en la siguiente tabla (tabla 142):

Tabla 142. Índices de funciones cognitivas. Agrupamiento de variables cognitivas tipificadas.

LENGUAJE
Den. Sustantivos aciertos Den. Acciones aciertos Asociación Semántica aciertos
F. VISOESPACIALES, VISOPERCEP. Y VISOCONSTRUCTIVAS
FRT aciertos Dibujos Discriminación visual CUBOS puntuación total Dibujos Copia JLOT1-15 JLOT16-30
F. EJECUTIVAS
STROOP Índice Golden Fluidez fonética (FAS) Fluidez semántica Fluidez acciones Dígitos puntuación inverso LO-ES puntuación inverso TMT Color Lámina A menos B
ATENCIÓN
PASAT aciertos Dígitos puntuación directo LO-ES puntuación directos
PREMOTORAS
Alternancias Inhibición Coordinación
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO COGNITIVO

<p>Índice de VP-Cogn en pruebas simples: TMT Color A Vienna TR</p> <p>Índice de VP-Cogn en pruebas complejas: STROOP L1 STROOP L2 Den. Sustantivos tiempo aciertos Den. Acciones tiempo aciertos Asociación Semántica tiempo aciertos</p>
<p>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO MOTOR</p>
<p>Vienna TM CUBOS control 4bloques CUBOS control 9bloques</p>
<p>MEMORIA</p>
<p>Promedio de índices de Memoria Inmediata, Memoria LP y Memoria Reconocimiento</p> <p>Memoria Inmediata: TEXTOS Inmediato ^(Verbal) TAVEC total curva ^(Verbal) 8/30 total curva ^(Visual) DIBUJOS Inmediato ^(Visual)</p> <p>Memoria LP: TEXTOS LP ^(Verbal) TAVEC LP ^(Verbal) 8/30 LP ^(Visual) DIBUJOS LP ^(Visual)</p> <p>Memoria Reconocimiento: TEXTOS Reconocimiento ^(Verbal) TAVEC Reconocimiento ^(Verbal) 8/30 Reconocimiento ^(Visual) DIBUJOS Reconocimiento ^(Visual)</p>

Antes de exponer los resultados, conviene hacer un breve comentario con respecto al índice de Velocidad de procesamiento cognitivo. En un primer momento se trató de elaborar un único índice representativo de esta función. Sin embargo, una vez seleccionadas las variables de nuestro protocolo que implican en alguna medida la velocidad de procesamiento cognitivo, observamos que existía una importante variabilidad entre ellas ($F_{(3,751, 97,523)}=2,556$, $p=0,047$; covariable nivel cultural: $F_{(3,751, 97,523)}=3,731$, $p=0,008$) (tabla 143). En este sentido, creímos conveniente elaborar dos índices distintos en función de la dificultad de la tarea. Como se detalla en la tabla 142, el índice elaborado a partir de tareas simples incluye las variables TMT-Color Lámina A y el Tiempo de Reacción cognitiva del test de Vienna. Por otro lado, el índice

elaborado a partir de tareas complejas, donde a pesar de existir una influencia de la velocidad de procesamiento cognitivo, otras funciones tienen más importancia en el rendimiento en dichas tareas, incluye las variables Lámina 1 y 2 del Stroop, y tiempo de aciertos en las tareas de lenguaje TDAS y TGAAS.

Tabla 143. Variabilidad inter-variables en Velocidad de procesamiento cognitivo. Contraste de medias.

variable	n	Media	Desv. típica
TMT Color A	28	-0,401	0,173
Vienna TR	28	-0,674	0,276
STROOP L1	28	-0,038	0,163
STROOP L2	28	-0,246	0,178
Den. Sustantivos tiempo aciertos	28	-0,001	0,189
Den. Acciones tiempo aciertos	28	0,211	0,185
Asociación Semántica tiempo aciertos	28	0,136	0,167
ANOVA de medidas repetidas (factor intra: variable VP cognitivo)	F	2,556	
	p	0,047	

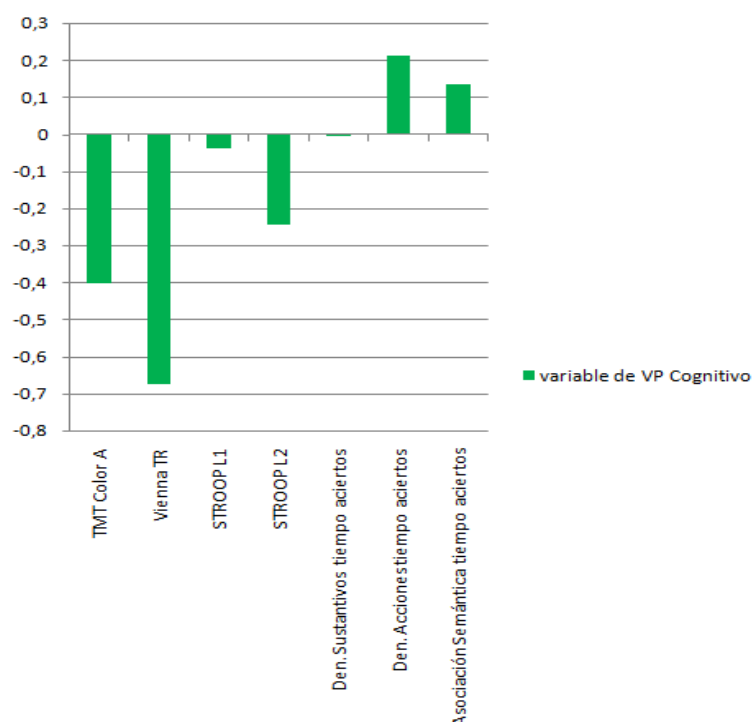


Figura 53. Variabilidad inter-variables en Velocidad de procesamiento cognitivo. Desviación del grupo de referencia.

Los resultados con respecto a la variabilidad inter-funciones se muestran en la tabla 144. Como puede observarse, existe una variabilidad significativa, de tal manera

que el rendimiento del grupo de 50±2 años no se desvía por igual en todas las funciones cognitivas (Efecto del factor intra Índice cognitivo: $F_{(3,714, 81,700)}=4,269$; $p=0,004$; Mauchly: $\chi^2_{(35)}=77,379$; Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,464$)). Todas las funciones excepto las premotoras se desvían negativamente del grupo de referencia. No obstante, ningún índice supera una desviación superior a -1. El dominio cognitivo que experimenta una mayor desviación es el Lenguaje, con un promedio de -0,58. Le siguen la Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas simples (-0,54), el índice que agrupa los distintos dominios Visuales (-0,49), la Velocidad de procesamiento motor (-0,41), las Funciones ejecutivas (-0,34) y la Memoria (-0,24). Esta desviación es significativa en todos los casos (Lenguaje: $F_{(1, 60)}=13,337$; $p=0,001$; Velocidad de procesamiento cognitivo tareas simples: $F_{(1, 51)}=4,949$; $p=0,031$; Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas: $F_{(1, 61)}=21,675$; $p=0,001$; Velocidad de procesamiento motor: $F_{(1, 61)}=5,578$; $p=0,022$; Funciones ejecutivas: $F_{(1, 51)}=6,326$; $p=0,015$; Memoria: $F_{(1, 61)}=6,036$; $p=0,017$). Por último, se encuentran el índice de Atención, con una desviación promedio de -0,02, la Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas (-0,01), y las funciones premotoras, mostrando una desviación positiva de +0,10. No obstante, estos tres índices no resultan significativos en el contraste de medias (Atención: $F_{(1, 58)}=0,177$; $p=0,676$; Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas: $F_{(1, 60)}=0,502$; $p=0,482$; Premotoras: $F_{(1, 58)}=0,574$; $p=0,452$) (tabla 144, figura 54).

Tabla 144. Variabilidad inter-funciones. Índices de funciones cognitivas ordenados por magnitud de la desviación (50±2 vs. 40±2 años). Contraste de medias.

Función cognitiva	n	Media	Desv. típica	Contraste de medias	p
Lenguaje	30	-0,580	0,776	40 > 50	0,001
Velocidad procesamiento cognitivo simple	28	-0,538	0,966	40 > 50	0,031
Visoesp, visopercep y visoconstructivas	31	-0,490	0,591	40 > 50	0,000
Velocidad procesamiento motor	31	-0,406	0,973	40 > 50	0,022
Ejecutivas	27	-0,344	0,597	40 > 50	0,015
Memoria	31	-0,244	0,581	40 > 50	0,017
Atencion	29	-0,022	0,595	NS	-
Velocidad procesamiento cognitivo complejo	30	-0,009	0,831	NS	-
Premotoras	29	0,101	0,618	NS	-
ANOVA de medidas repetidas (factor intra: Índice cognitivo)	F	4,269			
	p	0,004			

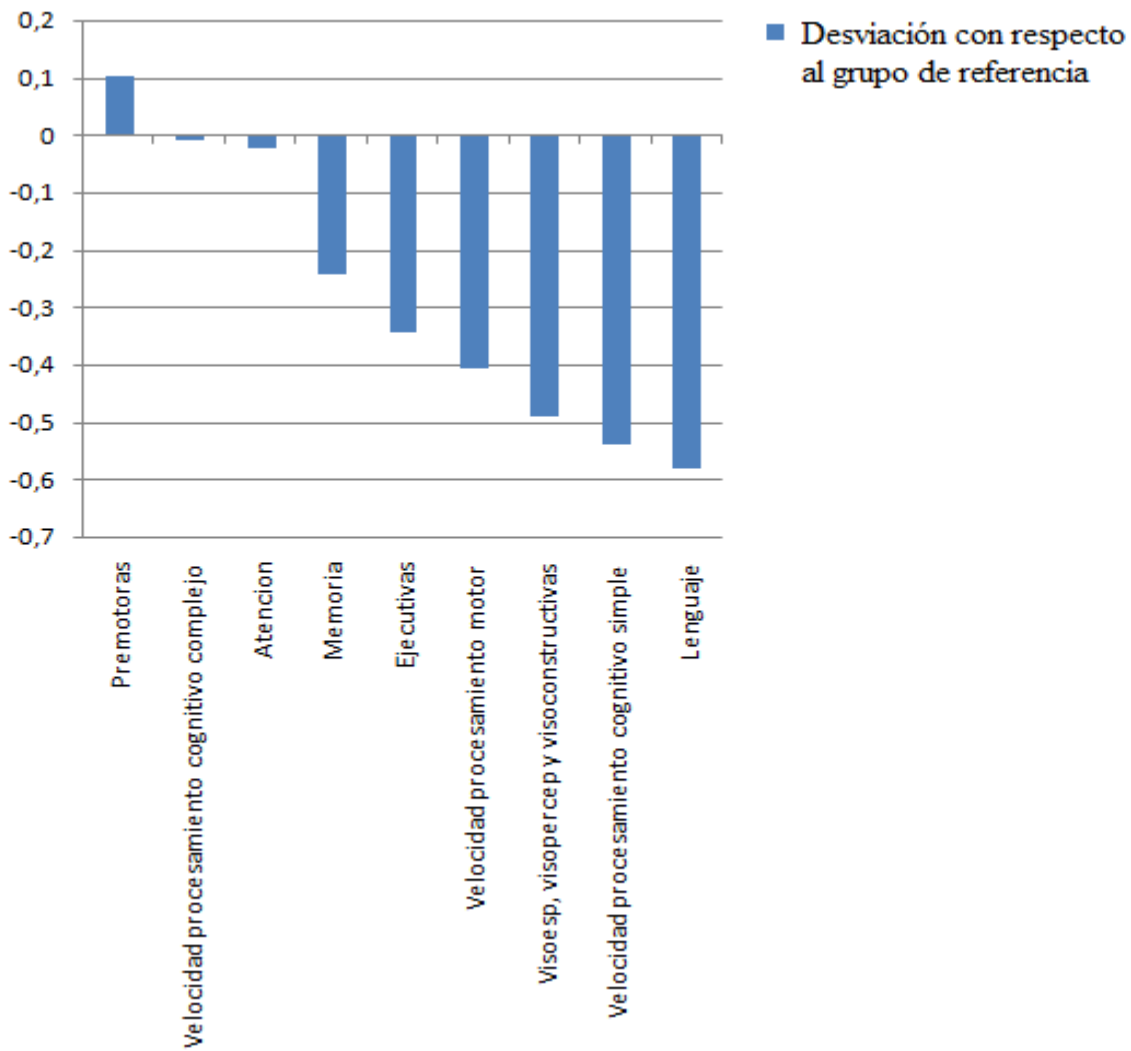


Figura 54. Variabilidad inter-funciones. Índices de funciones cognitivas ordenados por magnitud de la desviación (50 ± 2 vs. 40 ± 2 años).

Con respecto a la memoria, se calcularon también varios índices para analizar por separado sus distintos componentes (recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento). En la tabla 142 también se detallan las variables tipificadas incluidas en cada índice.

La modalidad de recuerdo inmediato mostró la mayor desviación con respecto al grupo de referencia (-0,33), seguido de la modalidad de recuerdo a largo plazo (-0,22) y recuerdo por reconocimiento (-0,18) (Tabla 145). Únicamente la desviación en Memoria inmediata resultó significativa ($F_{(1, 61)}=6,924$; $p=0,011$), una vez controlado el efecto del nivel cultural. Asimismo, se obtuvo una significación marginal en la desviación de Memoria LP ($F_{(1, 61)}=3,703$; $p=0,059$), también controlando el efecto del nivel cultural.

No se obtuvieron diferencias significativas en Memoria reconocimiento ($F_{(1, 61)}=2,776$; $p=0,101$).

Tabla 145. Índices de tipo de recuerdo en memoria ordenados por magnitud de la desviación (50 ± 2 vs. 40 ± 2 años). Contraste de medias.

Tipo de recuerdo en Memoria	n	Media	Desv. típica	Contraste medias	p
Memoria inmediata	31	-0,333	0,647	40 > 50	0,011
Memoria LP	31	-0,223	0,665	40 > 50	0,059
Memoria Reconocimiento	31	-0,177	0,607	NS	-

VARIABILIDAD INTER-INDIVIDUAL

Se llevó a cabo un análisis de la variabilidad inter-individual con el objetivo de conocer cómo se distribuyen las desviaciones de los sujetos de 50 ± 2 años con respecto al grupo de referencia. Además, centramos este análisis únicamente en las desviaciones negativas, de tal manera que analizamos si aquellos sujetos que mostraban un deterioro se desviaban todos en la misma medida. Para cada uno de los índices de funciones cognitivas se agrupó la muestra de 50 ± 2 años en función de si el rendimiento de cada individuo se desviaba negativamente por debajo de -0, -0,5, -1 y -1,5 desviaciones típicas. También se categorizaron los que se desviaban positivamente (+0) (tabla 146).

Tabla 146. Agrupación sujetos de 50 ± 2 años según desviación del grupo de referencia.

Grupo	Desviación
+0	> 0,01
-0	entre 0 y -0,49
-0,5	entre -0,5 y -0,99
-1	entre -1,00 y -1,49
-1,5	< -1,50

Como se aprecia en la figura 55, una vez categorizados los sujetos en función de la magnitud de su desviación, podemos observar que, con respecto al deterioro, la función donde los sujetos mostraban una menor dispersión era la Atención. Todos los sujetos que mostraba una desviación negativa se distribuían entre 0 y -1 desviaciones típicas. Seguidamente, en las Funciones Premotoras y Visuales los sujetos se distribuían entre 0 y -1,5 Dt. En el resto de funciones la dispersión del deterioro es mayor, llegando

incluso a alcanzar en algunos sujetos una desviación mayor de $-1,5$ Dt, esto es, resultado que se podría considerar de alterado desde el punto de vista clínico. En este sentido, en la Velocidad de Procesamiento Cognitiva (tareas simples), el Lenguaje y la Velocidad de Procesamiento Motor, más del 15% de los sujetos se desviaban por debajo de $-1,5$ Dt (22%, 17% y 16% respectivamente). Asimismo, en torno al 3% de los sujetos en Funciones Ejecutivas, Memoria y Velocidad de Procesamiento Cognitivo (tareas complejas) presentaban un rendimiento clínicamente alterado. Los porcentajes para cada categoría de desviación pueden consultarse en el anexo 5 (pág. 478).

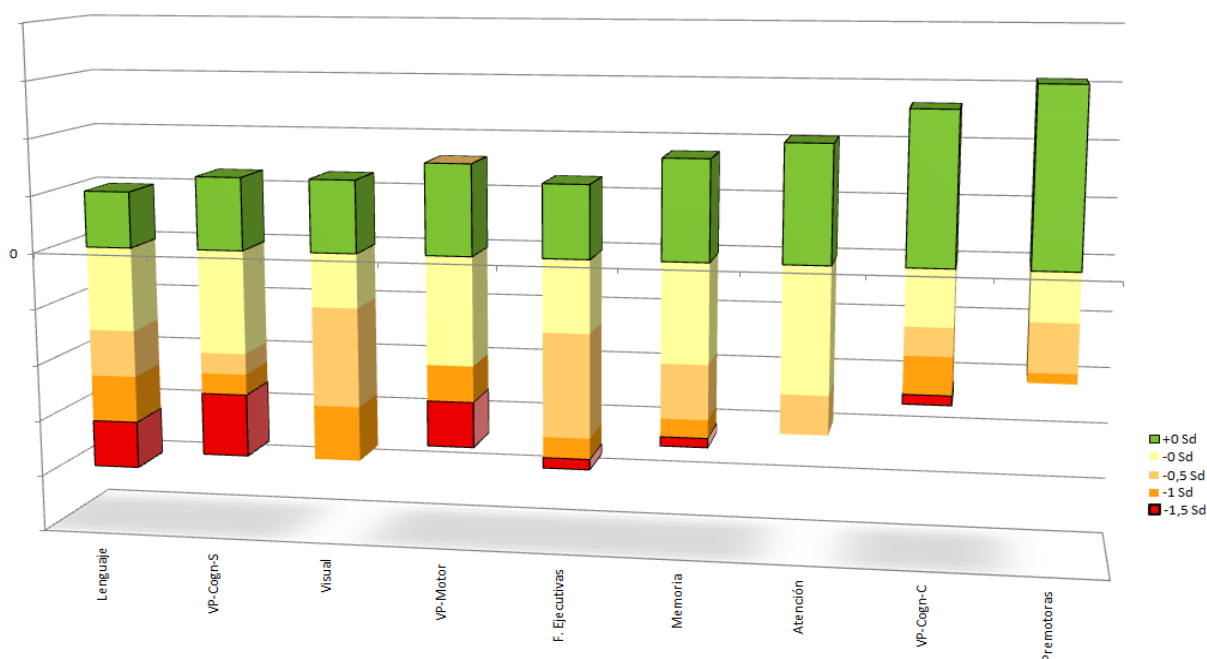


Figura 55. Variabilidad inter-individual. Sujetos agrupados en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5, -1 y $-1,5$ Sd).

Por último, para cada sujeto se calculó el promedio de los 9 índices de funciones cognitivas detallados arriba, de tal manera que el valor obtenido representa la **Desviación Global** de cada sujeto frente al grupo de referencia. Únicamente se calculó este promedio en aquellos sujetos que disponían de puntuaciones en todo los índices ($n=23$). Con la idea de analizar nuevamente si existía una variabilidad inter-individual en este índice de desviación global del rendimiento, los valores del mismo se agruparon en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5, -1 y $-1,5$). Ningún sujeto presentó un rendimiento clínicamente patológico (inferior a $-1,5$ Dt). Sólo dos personas

mostraban un rendimiento global inferior a -1 Dt. En concreto, la desviación eran de -1,04 y -1,31. Sin embargo, la mayor parte de la muestra (78,26%) presentaba un rendimiento global en valores cercanos a 0 desviaciones. De hecho, 9 sujetos (39,13%) incluso presentaban un rendimiento global superior al del grupo de referencia, aunque sólo 1 se desviaba más de +0,5 Dt, en concreto, +0,75 Dt (tablas 147 y 148, figuras 56 y 57).

Tabla 147. Variabilidad inter-individual. Índice de rendimiento global.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	9	39,13	39,13
-0	9	39,13	78,26
-0,5	3	13,04	91,30
-1	2	8,70	100,00
total	23	100,00	

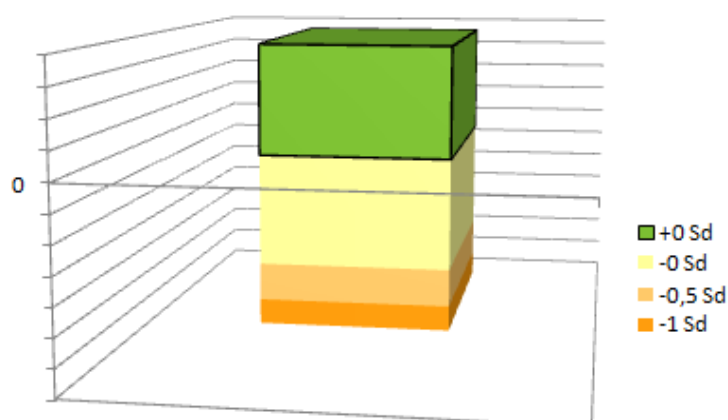


Figura 56. Variabilidad inter-individual en el Índice de Desviación Global del Rendimiento. Sujetos agrupados en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5 y -1 Sd).

Tabla 148. Distribución individual del Índice de rendimiento global en la muestra de 50±2 años.

		Índice de rendimiento global
+ 0.5 SD	sujeto 1	0,75
+ 0 SD	sujeto 2	0,40
	sujeto 3	0,29
	sujeto 4	0,26
	sujeto 5	0,18

	sujeto 6	0,07
	sujeto 7	0,02
	sujeto 8	0,02
	sujeto 9	0,01
- 0 SD	sujeto 10	-0,09
	sujeto 11	-0,15
	sujeto 12	-0,17
	sujeto 13	-0,22
	sujeto 14	-0,29
	sujeto 15	-0,32
	sujeto 16	-0,33
	sujeto 17	-0,43
	sujeto 18	-0,45
- 0.5 SD	sujeto 19	-0,62
	sujeto 20	-0,84
	sujeto 21	-0,99
- 1 SD	sujeto 22	-1,04
	sujeto 23	-1,31

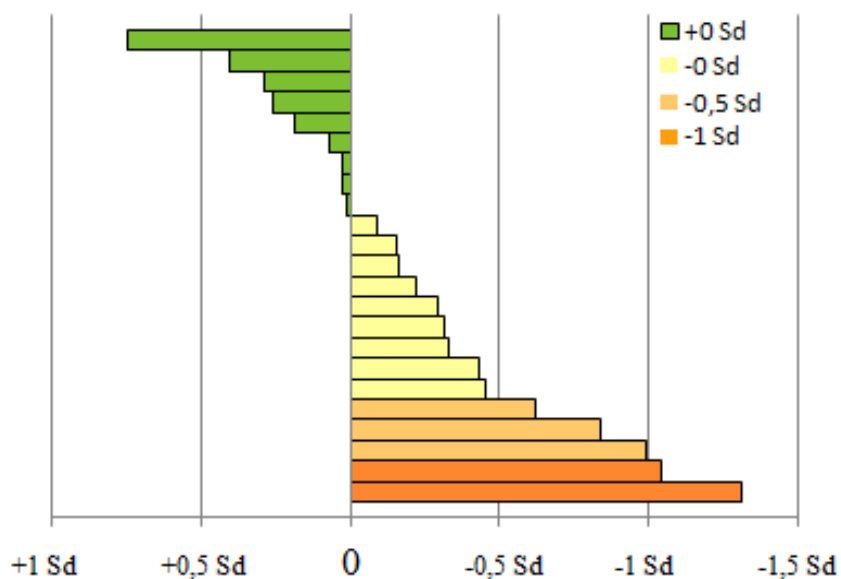


Figura 57. Variabilidad inter-individual en el Índice de Desviación Global del Rendimiento. Distribución individual agrupada en función de la magnitud de la desviación (+0, -0, -0,5 y -1 Sd).

En resumen, el análisis de la variabilidad inter-individual demuestra que los cambios observados en el grupo de 50 ± 2 años no se producen en la misma magnitud ni dirección en todos los sujetos. Es decir, el efecto de la edad no es homogéneo para todas las personas de 50 ± 2 años. Atendiendo al rendimiento global, ningún sujeto se desvía

por encima de $-1,5$ Dt, esto es, por encima de lo que podría considerarse patológico a nivel clínico. De hecho, la mayor parte de la muestra presentaba un rendimiento global en valores cercanos a 0 desviaciones. Sin embargo, cuando profundizamos a nivel de dominios cognitivos, observamos que en la mayoría de ellos, algún sujeto sí rinde por debajo de $-1,5$ Dt (22% de los sujetos en el índice de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas simples y Funciones Visuales, 17% en Lenguaje, 16% en Velocidad de Procesamiento Motor, y alrededor de 3% en los índices de Funciones Ejecutivas, Memoria y Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas complejas). Por otro lado, cabe destacar que un porcentaje sensible de la muestra (39,13%), presenta un rendimiento global superior al del grupo de referencia, aunque sólo en un sujeto el rendimiento superaba en $+0,5$ Dt al grupo de 40 ± 2 años.

Por tanto, además de existir una variabilidad inter-tarea e inter-funciones, existe también una variabilidad inter-individual en el grupo de 50 ± 2 años.

3.3.3. CAMBIOS NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

SUSTANCIA GRIS: ANÁLISIS DEL VOLUMEN

A continuación se exponen los resultados del efecto de la edad sobre la sustancia gris cerebral. En primer lugar, se presenta el análisis de medidas globales del volumen. Posteriormente se presentan los resultados del análisis de regiones de interés (ROIs) corticales y subcorticales (ver método, págs. 212-213). En último lugar se presentan los resultados de la morfometría basada en el *voxel* (*Voxel-Based Morphometry*: VBM). Se realizaron ANOVAS para estudiar el efecto principal de la edad, así como análisis post hoc para determinar los resultados de las comparaciones entre pares, utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. En todos los análisis se utilizó una significación $p < 0,05$. En el caso del análisis de VBM, además de $p < 0,05$ aplicando la corrección de Family-wise Error (FWE), se utilizó también en ciertos casos una significación de $p < 0,001$ sin corregir el efecto de comparaciones múltiples para aportar resultados a nivel exploratorio.

Análisis del volumen global

Se analizó el volumen global de la sustancia gris, así como el volumen de la sustancia gris cortical, sustancia gris subcortical y sustancia gris del cerebelo. La medida de volumen global se calculó sumando las medidas de volumen de sustancia gris cortical y sustancia gris subcortical. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los distintos grupos de edad (tabla 149, figura 58). Asimismo, ninguna de las cuatro medidas mostró una correlación significativa con la edad (SG global: $r = -0,179$; $p = 0,107$; SG cortical: $r = -0,155$; $p = 0,164$; SG subcortical: $r = -0,123$; $p = 0,272$; SG cerebelo: $r = -0,076$; $p = 0,496$). Además, se controló el efecto de las variables nivel cultural y sexo cuando fue necesario, tanto en el ANOVA como en las correlaciones, sin variar los resultados.

Tabla 149. Medidas de volumen global de sustancia gris (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	P
SG global	43,34 (1,63)	43,17(1,61)	42,66 (2,14)	0,961	NS
SG cortical	30,52 (1,19)	30,37 (1,32)	30,26 (1,54)	0,236	NS
SG subcortical	12,81 (0,71)	12,80 (0,76)	12,40 (1,24)	1,663	NS
SG cerebelo	7,53 (0,59)	7,49 (0,62)	7,26 (1,11)	0,854	NS

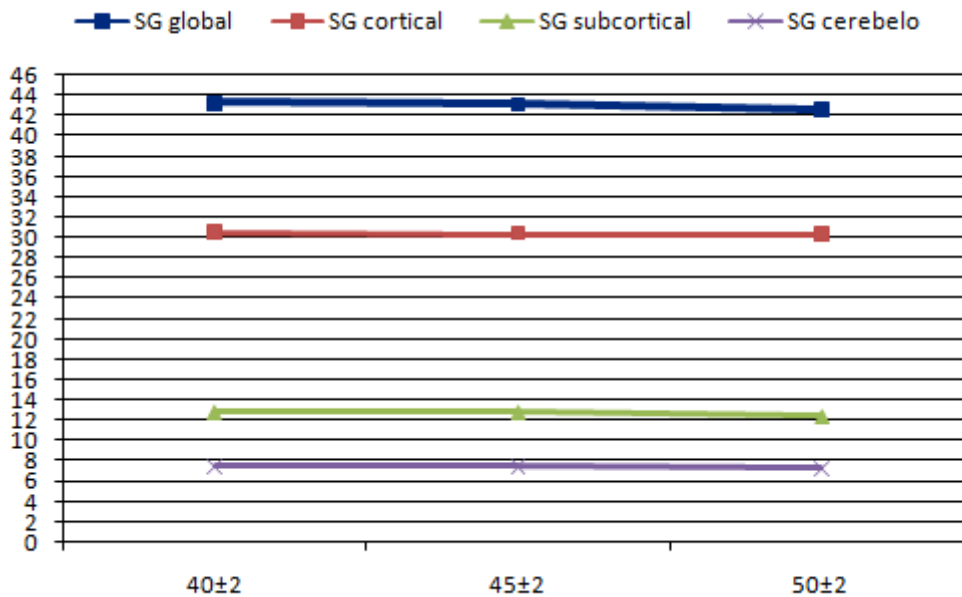
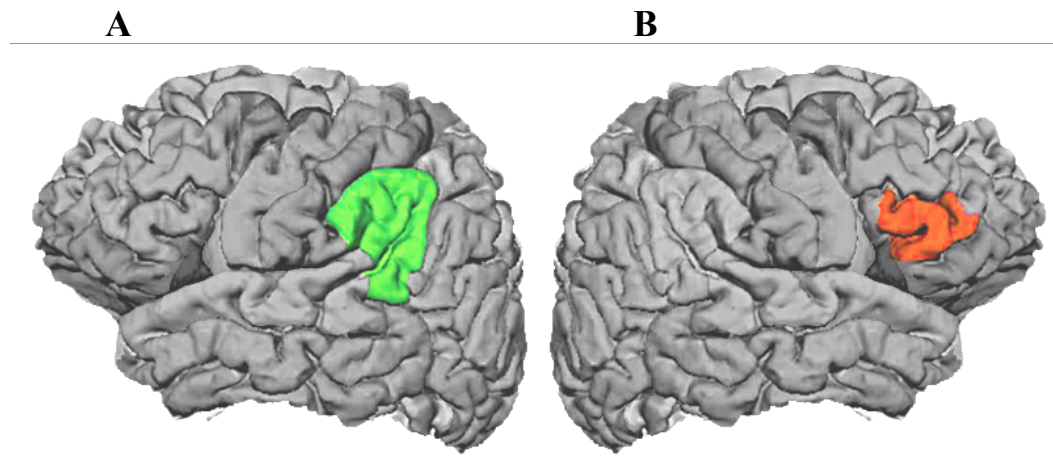


Figura 58. Medidas de volumen global de sustancia gris (relativizadas por volumen intracraneal). Edad.

Análisis de ROIs corticales

Una vez procesadas las imágenes se decidió excluir las regiones polo temporal y giro temporal inferior de ambos hemisferios, dado que la segmentación cortical no fue óptima para un grupo numeroso de sujetos. En la tabla 80 (pág. 213) se detallan las regiones corticales incluidas en el análisis. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal. Los resultados mostraron un efecto de la edad sobre el volumen del giro supramarginal izquierdo ($F_{(2,81)}=4,318$; $p=0,017$; $40\pm2 > 50\pm2$ años) y de la *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho ($F_{(2,81)}=4,057$; $p=0,021$; $45\pm2 > 50\pm2$ años) (figura 59). Por otro lado, no se obtuvieron diferencias significativas en el resto de regiones (anexo 6, pág. 481). Asimismo, se analizó el posible efecto de las variables

nivel cultural y sexo y se incluyeron como covariables cuando fue necesario, sin variar los resultados.



A. Hemisferio izquierdo. En verde: giro supramarginal ($p=0,017$).

B. Hemisferio derecho. En naranja: *pars triangularis* ($p=0,021$).

Figura 59. Volumen en ROIs. Edad: efecto principal.

Análisis de ROIs subcorticales

En la tabla 150 se presentan las regiones subcorticales incluidas en el análisis. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal. Únicamente se obtuvieron diferencias entre los grupos de edad en el volumen de la amígdala izquierda (Figura 60). El grupo de 45 ± 2 años mostró un mayor volumen que el de 50 ± 2 años. Sin embargo, este análisis inicial no apresaba diferencias entre los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años. No obstante, la inspección visual de las medias y desviaciones muestra que la media del grupo de 40 ± 2 años era exactamente igual que la del grupo de 45 ± 2 , pero con una desviación típica ligeramente menor (Tabla 150, figura 61). De hecho, al comparar únicamente los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años se apresaban diferencias significativas ($t_{(47)}=2,453$, $p=0,018$). Por otro lado, no se obtuvieron diferencias en el volumen de la amígdala derecha, ni en el resto de estructuras subcorticales analizadas (hipocampo, tálamo, caudado, putamen, pálido, acumbens). Además, se controló el efecto de las variables nivel cultural y sexo cuando fue necesario, sin variar los resultados comentados arriba.

Tabla 150. Volumen en ROIs de sustancia gris subcortical (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	P
HEMISFERIO DERECHO					
Hipocampo	0,293 (0,027)	0,297 (0,029)	0,288 (0,021)	0,756	NS
Amígdala	0,103 (0,014)	0,103 (0,013)	0,099 (0,014)	0,701	NS
Tálamo	0,496 (0,045)	0,491 (0,054)	0,470 (0,049)	1,864	NS
Caudado	0,260 (0,024)	0,268 (0,037)	0,267 (0,048)	0,343	NS
Putamen	0,374 (0,040)	0,386 (0,041)	0,375 (0,058)	0,616	NS
Pálido	0,096 (0,015)	0,098 (0,014)	0,098 (0,015)	0,176	NS
Acumbens	0,037 (0,007)	0,037 (0,006)	0,035 (0,007)	0,866	NS
HEMISFERIO IZQUIERDO					
Hipocampo	0,289 (0,027)	0,295 (0,026)	0,276 (0,037)	2,713	NS
Amígdala	0,101 (0,011)	0,101 (0,014)	0,092 (0,015) ^a	3,853	0,025
Tálamo	0,502 (0,055)	0,498 (0,051)	0,487 (0,045)	0,592	NS
Caudado	0,272 (0,028)	0,278 (0,041)	0,281 (0,065)	0,292	NS *
Putamen	0,404 (0,050)	0,410 (0,040)	0,396 (0,059)	0,532	NS
Pálido	0,105 (0,013)	0,107 (0,013)	0,103 (0,023)	0,373	NS
Acumbens	0,031 (0,007)	0,029 (0,008)	0,029 (0,007)	0,727	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;^a p<0,05 entre los grupos de edad 45±2 y 50±2.

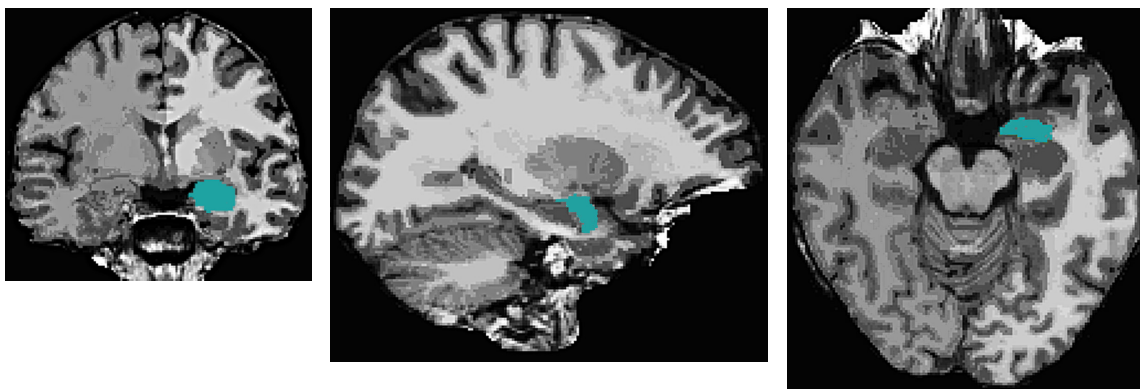


Figura 60. Volumen en ROIs subcorticales. Edad: efecto principal.

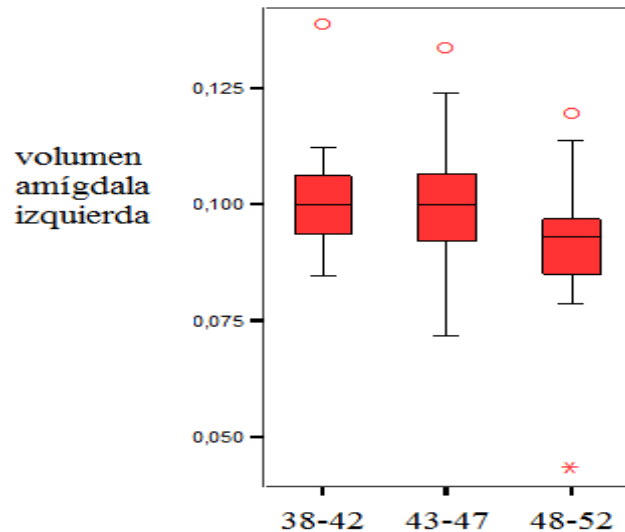


Figura 61. Volumen de la Amígdala izquierda para los grupos de edad.

Voxel-Based Morphometry

Todos los análisis se realizaron utilizando un nivel de significación de $p < 0,05$, con la corrección de Family-wise Error (FWE) para controlar el efecto de las comparaciones múltiples. Además, atendiendo a los siguientes motivos, decidimos utilizar también en ciertas ocasiones un nivel de significación $p < 0,001$ sin corregir el efecto de comparaciones múltiples. En primer lugar, el estadístico FWE, a pesar de considerarse actualmente un método de corrección adecuado, al menos frente al estadístico FDR (*False Discovery Rate*, Genovese et al. 2002), presenta un alto grado de exigencia que en ocasiones lo convierte en un índice demasiado conservador. En este sentido, una corrección muy severa puede anular las diferencias más sutiles. En segundo lugar, las características de nuestra muestra, es decir, población normal entre 40 y 50 años (± 2), no nos hace esperar a priori diferencias de gran magnitud, sino más bien diferencias sutiles. Por tanto, siguiendo a referencia, en determinadas ocasiones hemos decidido utilizar también el nivel de significación $p < 0,001$ sin corregir el efecto de comparaciones múltiples, y aportar de este modo resultados a nivel exploratorio. No obstante, estos resultados deberán ser tomados con cautela.

Análisis del efecto principal

Previamente al análisis del efecto de la edad sobre el volumen cortical a nivel de *voxel*, se estudió la posible influencia de las variables moduladoras nivel cultural y sexo. Dado que ambas variables resultaron tener un efecto significativo sobre el volumen de la sustancia gris, en el análisis de cada una de ellas tuvimos que controlar la influencia de la otra. Por tanto, al estudiar el efecto del nivel cultural, se controló la influencia del sexo, y viceversa. Con respecto al **nivel cultural**, el análisis inicial corrigiendo con FWE ($p < 0,05$) no mostró diferencias significativas. Sin embargo, el análisis sin corregir las comparaciones múltiples, con $p < 0,001$, mostró un efecto significativo sobre el volumen de la sustancia gris en la corteza posterior (cuña, precuña y corteza supracalcarina). El análisis post hoc mostró que el grupo de menor nivel cultural presentaba un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de nivel cultural intermedio en la corteza posterior (cuña, precuña, corteza supracalcarina e intracalcarina, polo occipital y giro lingual) (figuras 62, 63 y 64) (tabla 151). El resto de contrastes post hoc no resultaron significativos. Por otro lado, la variable sexo también mostró un efecto significativo en el nivel de corrección FWE ($p = 0,05$). Concretamente, los hombres presentaban un mayor volumen de sustancia gris en la corteza posterior (cuña, precuña y polo occipital) y el cerebelo izquierdo. Las mujeres no mostraron un mayor volumen a nivel regional (figuras 65 y 66) (tabla 152).

Tabla 151. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Nivel Cultural, controlando efecto de covariable sexo (sin corregir, $p < 0,001$).

	Número de <i>Clusters</i>	Tamaño del cluster (n° <i>voxels</i>)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
Efecto principal	1	40	cuña (I) precuña (I) c. supracalcarina (I)	0,000	45, 25, 51
NC1 > NC2	2	1435	cuña (D/I) precuña (D/I) c. supracalcarina (D/I) c. intracalcarina (D/I) lingual (D/I) polo occipital (D/I)	0,000	48, 21, 36
		33	c. intracalcarina (I) lingual (I)	0,000	44, 32, 35



Figura 62. VBM. Nivel Cultural: efecto principal
(tamaño del *cluster*: 40)

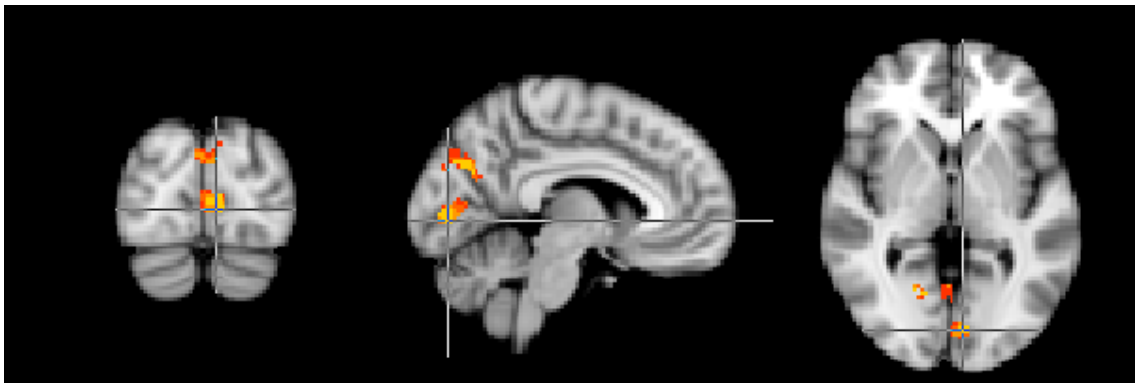


Figura 63. VBM. Nivel Cultural: NC1 > NC2
(tamaño del *cluster*: 1435)

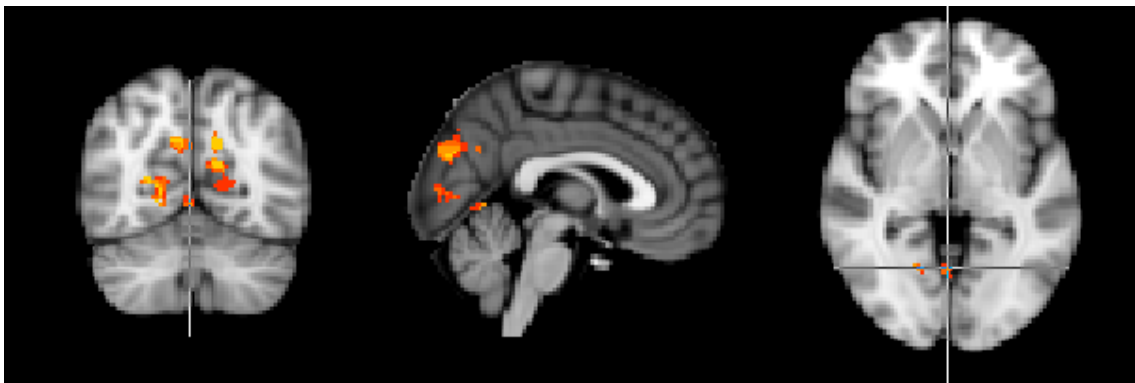


Figura 64. VBM. Nivel Cultural: NC1 > NC2
(tamaño del *cluster*: 33)

Tabla 152. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Sexo, controlando efecto de covariable nivel cultural (FWE, $p < 0,05$).

	Número de <i>Clusters</i>	Tamaño del cluster (n° <i>voxels</i>)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
Hombres > Mujeres	2	937	cuña (D/I) precuña (D/I) polo occipital (D/I)	0,002	46, 21, 51
		155	cerebelo (I)	0,011	59, 38, 8

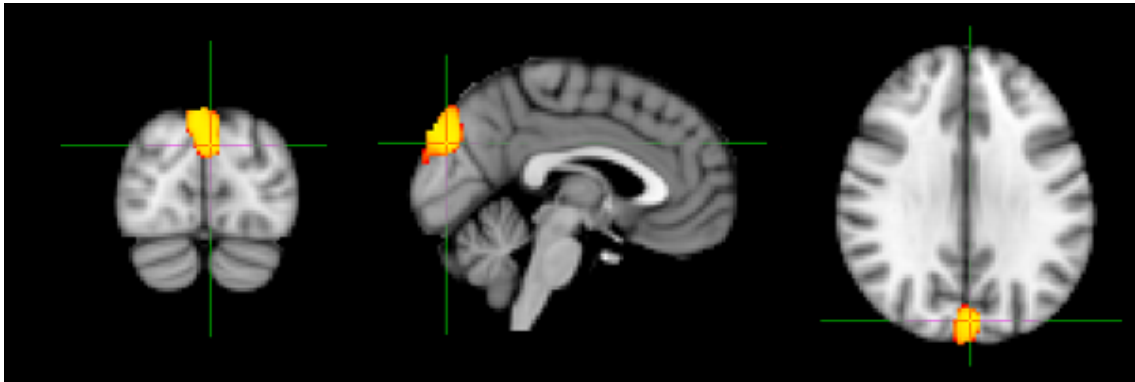


Figura 65. VBM. Sexo: hombres > mujeres
(tamaño del *cluster*: 937)

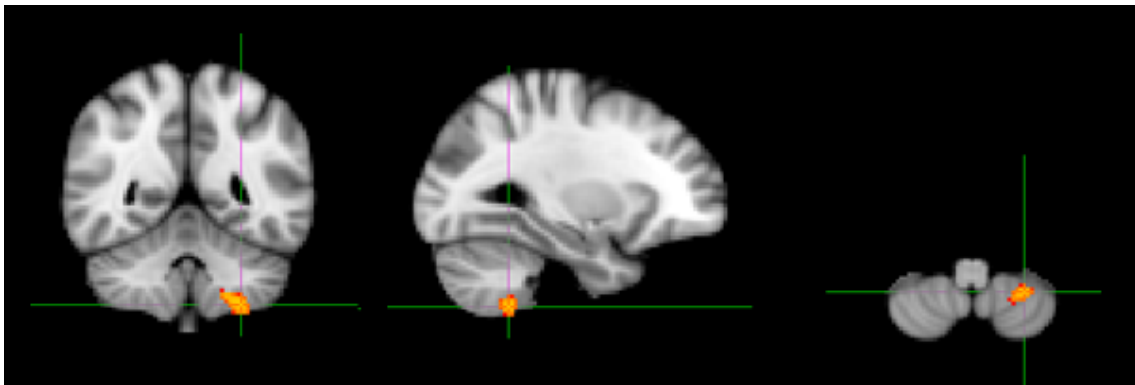


Figura 66. VBM. Sexo: hombres > mujeres
(tamaño del *cluster*: 155)

Por tanto, se procedió a analizar el efecto de la **edad** sobre el volumen de la sustancia gris controlando el efecto de las covariables nivel cultural y sexo. Los resultados iniciales corrigiendo con FWE ($p < 0,05$) no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, el análisis sin corregir las comparaciones múltiples, con $p < 0,001$, mostró un efecto de la edad en dos *clusters* del lóbulo frontal, incluyendo varias áreas del hemisferio derecho (corteza orbitofrontal, insular, pars triangularis, opercular y polo frontal), así como varias áreas del hemisferio izquierdo (región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora) (figuras 67 y 68) (tabla 153).

Tabla 153. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Edad. Efecto principal, controlando efecto de covariables nivel cultural y sexo (sin corregir, $p < 0,001$).

	Número de <i>Clusters</i>	Tamaño del cluster (nº <i>voxels</i>)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
Efecto principal	2	60	orbitofrontal (D) ínsula (D) g. frontal inferior (D)	0,000	31, 77, 37

			<i>pars triangularis</i> (D) <i>pars opercularis</i> (D) polo frontal (D)		
	37		cingulado anterior (I) g. paracingulado (I) c. motora suplementaria (I)	0,000	47, 65, 55

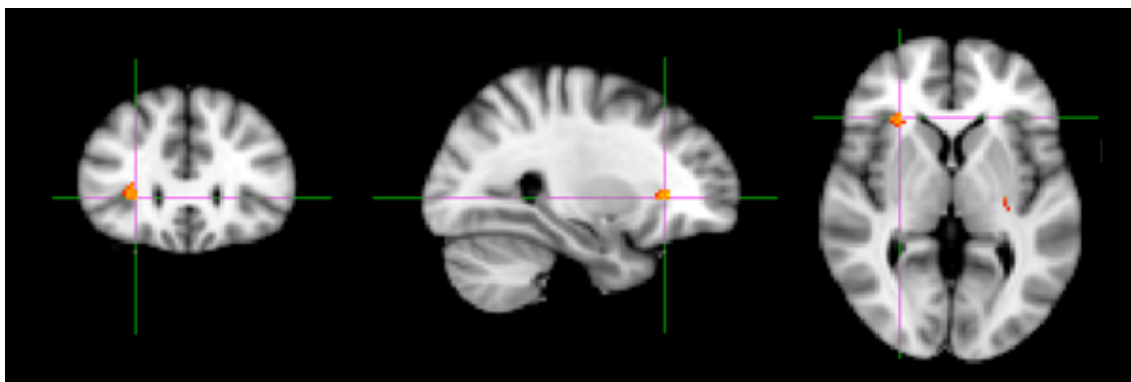


Figura 67. VBM. Edad: efecto principal (tamaño del *cluster*: 60)

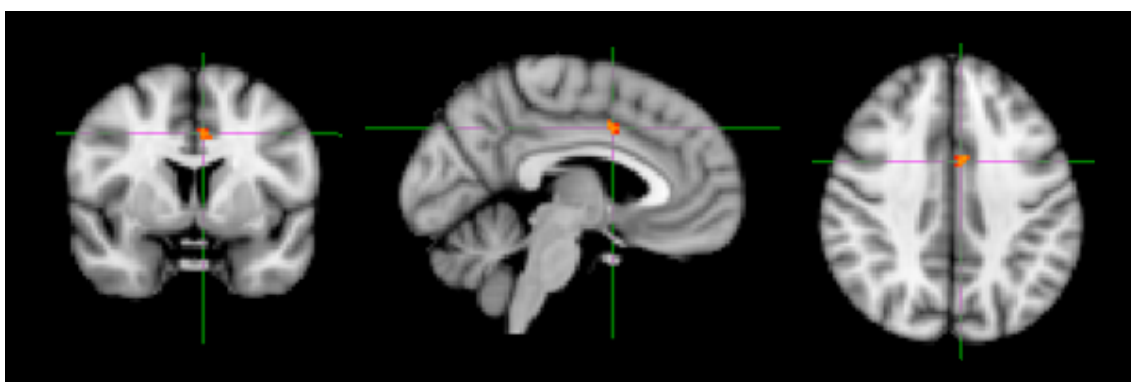


Figura 68. VBM. Edad: efecto principal (tamaño del *cluster*: 37)

Análisis post hoc

Conocido el efecto de las variables nivel cultural y sexo sobre el volumen de la sustancia gris, se procedió a controlar su efecto introduciéndolas como covariables en los análisis post hoc. Los resultados sin corregir, con una $p < 0,001$, mostraron que el grupo de 40 ± 2 años presentaba un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 50 ± 2 años en varias regiones del lóbulo frontal bilateral, temporal, parietal y occipital izquierdo, así como en el putamen y pálido izquierdo (figuras 69-76) (Tabla 154). Asimismo, el grupo de 45 ± 2 años también presentaba un mayor volumen de sustancia

gris que el grupo de 50±2 años en varias regiones del lóbulo frontal derecho, caudado y acumbens derecho (figura 77). No había diferencias entre los grupos de 40±2 y 45±2 años. Por otro lado, el grupo de 50±2 años mostró un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 40±2 años en la región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora del hemisferio izquierdo (figura 78).

Tabla 154. Volumen de sustancia gris regional (VBM). Edad. Contrastes post hoc, controlando efecto de covariables nivel cultural y sexo (sin corregir, $p < 0,001$).

	Número de Clusters	Tamaño del cluster (n° voxels)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
40±2 > 50±2	8	338	g. temporal superior (I) planum temporal (I) g. de Heschl (I) g. temporal medio (I) c. opercular central (I) planum polar (I) c. opercular parietal (I) g. postcentral (I) g. supramarginal (I)	0,000	73, 56, 35
		131	c. occipital lateral (I) cuña (I) precuña (I)	0,000	61, 26, 44
		62	polo frontal (D) g. frontal superior (D)	0,000	43, 93, 51
		60	putamen (I) pálido (I)	0,000	59, 54, 36
		55	cingulado posterior (I) lingual (I) precuña (I)	0,000	48, 40, 36
		30	g. frontal superior (I) g. frontal medio (I) g. precentral (I)	0,000	55, 62, 59
		30	g. frontal medio (I) g. precentral (I)	0,000	62, 60, 57
		29	c. occipital lateral sup (I) cuña (I) precuña (I) c. intracalcarina (I) c. supracalcarina (I) polo occipital (I)	0,000	52, 21, 44
45±2 > 50±2	1	410	caudado (D) acumbens (D) orbitofrontal (D) ínsula (D) <i>pars opercularis</i> (D) <i>pars triangularis</i> (D)	0,000	37, 75, 32

			g. frontal inferior (D) polo frontal (D)		
40±2 < 50±2	1	38	cingulado anterior (I) g. paracingulado (I) c. motora suplementaria (I)	0,001	46, 65, 56

Número de *voxels* hemisferio izquierdo: 711.

Número de *voxels* hemisferio derecho: 472.

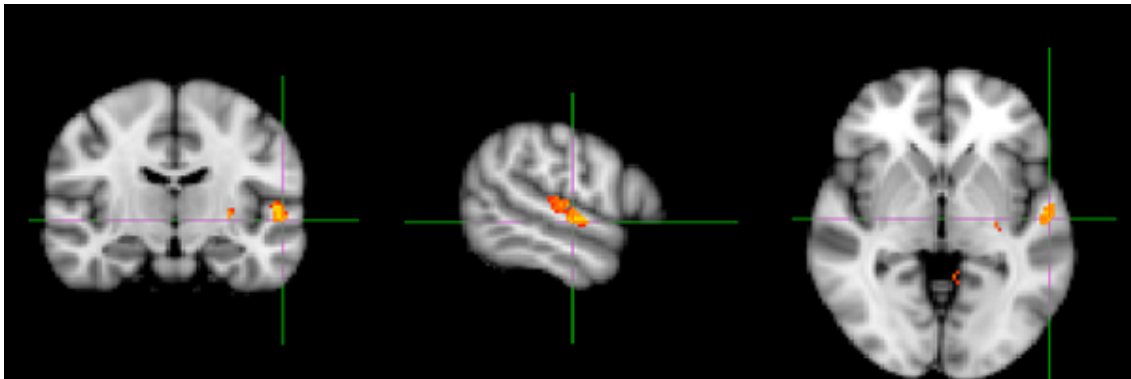


Figura 69. VBM. Edad: 40±2 > 50±2
(tamaño del *cluster*: 338)

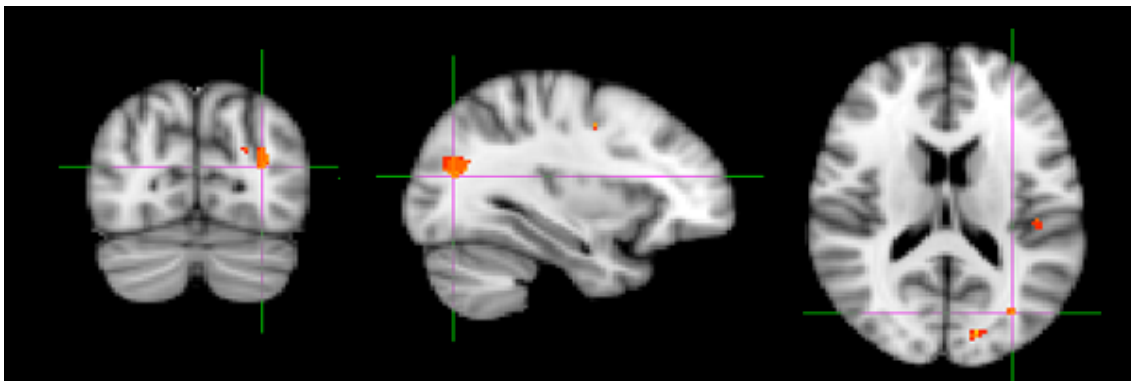


Figura 70. VBM. Edad: 40±2 > 50±2
(tamaño del *cluster*: 131)

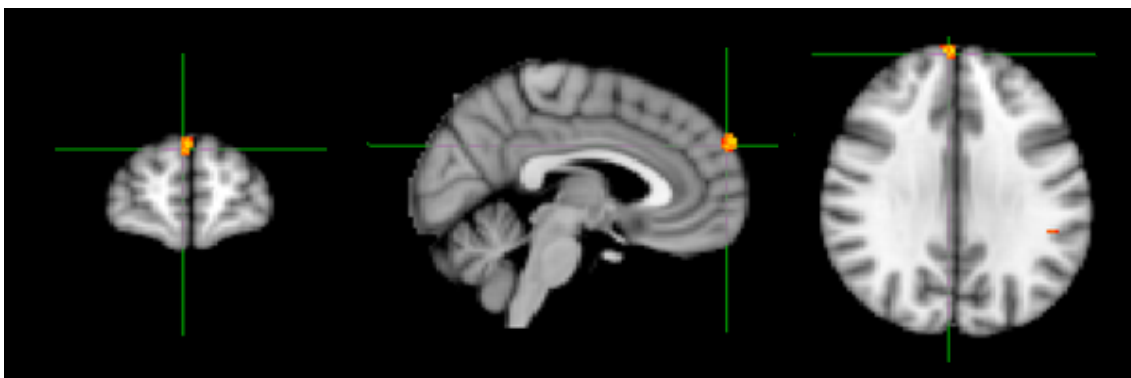


Figura 71. VBM. Edad: 40±2 > 50±2
(tamaño del *cluster*: 62)

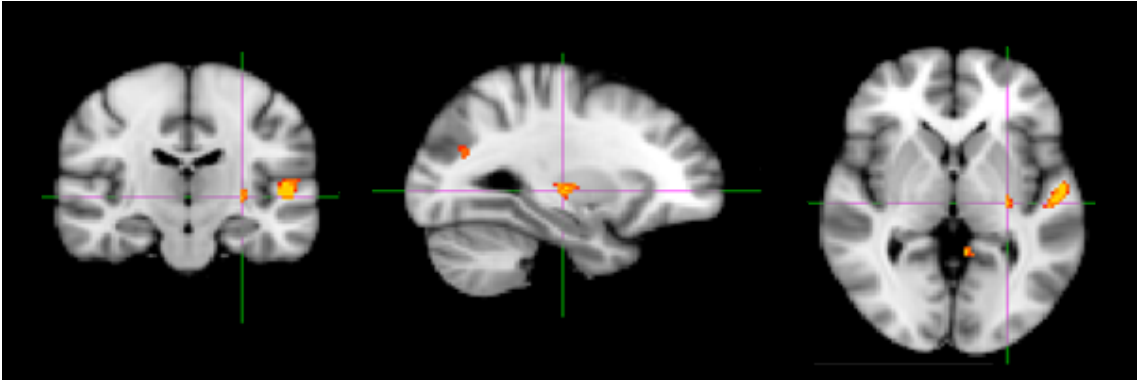


Figura 72. VBM. Edad: $40 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 60)

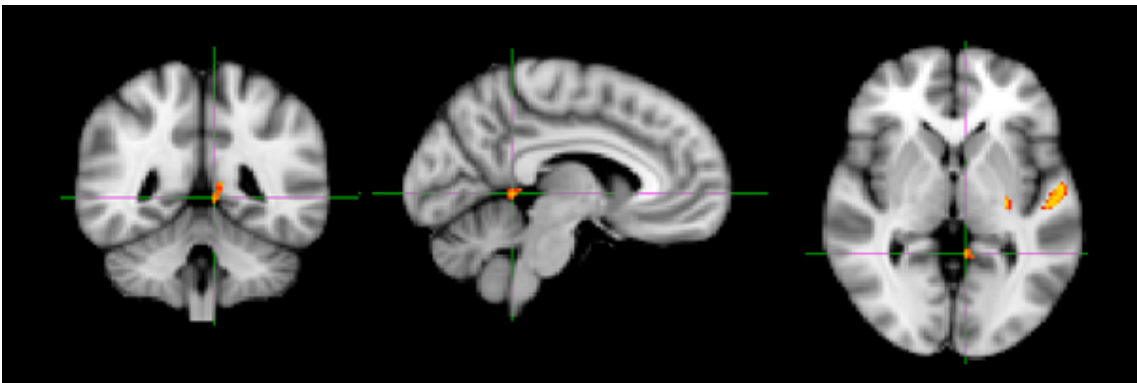


Figura 73. VBM. Edad: $40 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 55)

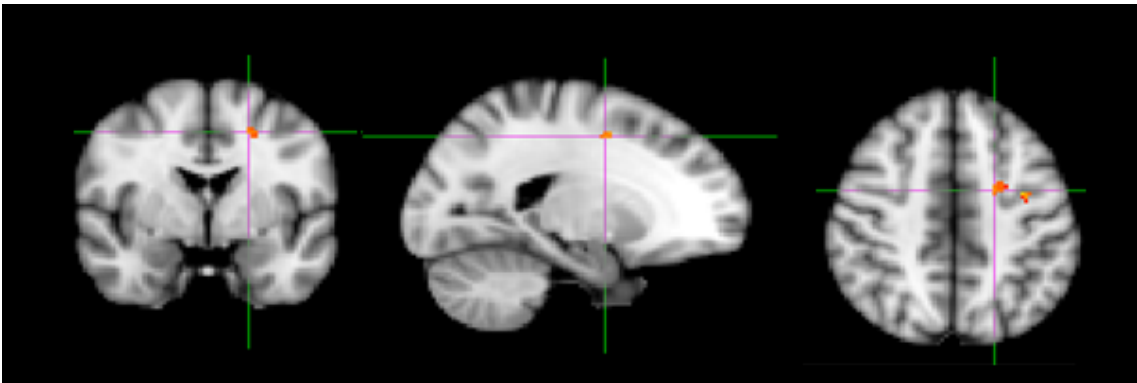


Figura 74. VBM. Edad: $40 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 30)

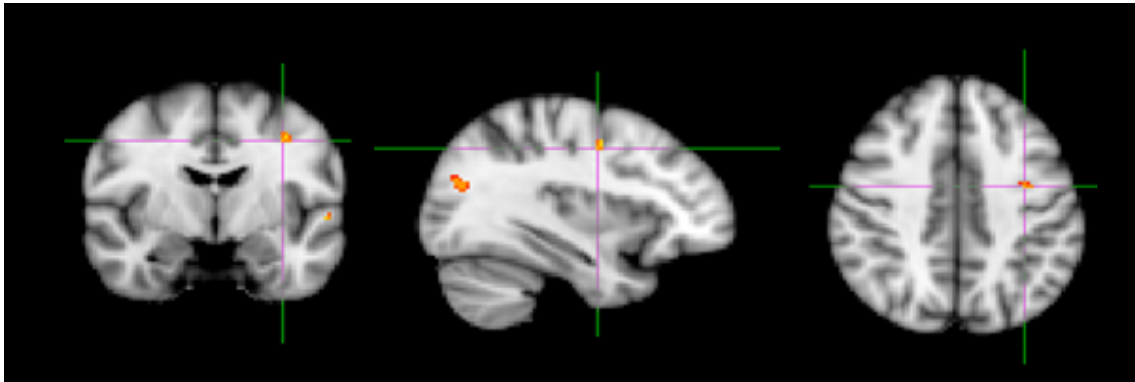


Figura 75. VBM. Edad: $40 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 30)

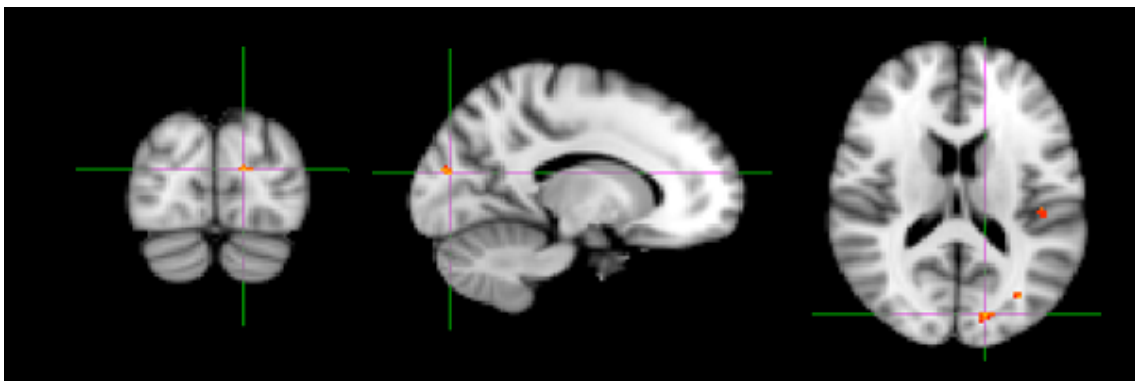


Figura 76. VBM. Edad: $40 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 29)



Figura 77. VBM. Edad: $45 \pm 2 > 50 \pm 2$
(tamaño del *cluster*: 410)



Figura 78. VBM. Edad: $40\pm 2 < 50\pm 2$
(tamaño del *cluster*: 38)

Resumen análisis del volumen de la sustancia gris

En este apartado se han presentado los resultados del efecto de la edad sobre el volumen de sustancia gris. Se han realizado diferentes métodos de análisis, desde medidas globales, hasta medidas regionales más específicas (ROIs y VBM). Los resultados muestran que, a pesar de que no se obtuvo un efecto de la edad sobre las medidas globales de sustancia gris, a medida que se concreta el nivel de análisis se detectan cambios incluso en un rango de edad tan reducido como el de la presente muestra (38-52 años). En este sentido, el análisis de ROIs mostró un declive en el volumen de sustancia gris en el giro supramarginal izquierdo, *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho y amígdala izquierda. El análisis regional basado en el *voxel*, aunque a nivel exploratorio, detectó además cambios en varias regiones del lóbulo frontal bilateral, temporal, parietal y occipital izquierdo, así como a nivel subcortical en el putamen y pálido izquierdo, y caudado y acumbens derecho. Asimismo, el grupo de 50 ± 2 años mostró un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 40 ± 2 años en la región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora del hemisferio izquierdo.

SUSTANCIA GRIS: ANÁLISIS DEL GROSOR CORTICAL

A continuación se presentan los resultados del análisis de grosor cortical. Se analiza el efecto de la edad sobre el grosor cortical mediante un ANOVA y los correspondientes análisis post hoc para determinar los resultados de las comparaciones entre pares.

Tras el procesado de las imágenes se decidió excluir las regiones polo temporal y giro temporal inferior de ambos hemisferios, dado que la segmentación cortical no fue óptima para un grupo significativo de sujetos. Los resultados mostraron un efecto de la edad sobre el grosor cortical del giro frontal medio región caudal bilateral, orbitofrontal lateral derecho y marginalmente sobre el giro precentral derecho (figura 79). En todas estas regiones el grupo de 40 ± 2 años mostraba un mayor grosor cortical que el grupo de 50 ± 2 años. El resto de variables incluidas en el análisis no mostraron diferencias significativas (anexo 7, pág. 483). Además, se controló el efecto de las variables nivel cultural y sexo cuando fue necesario, sin variar los resultados anteriores.

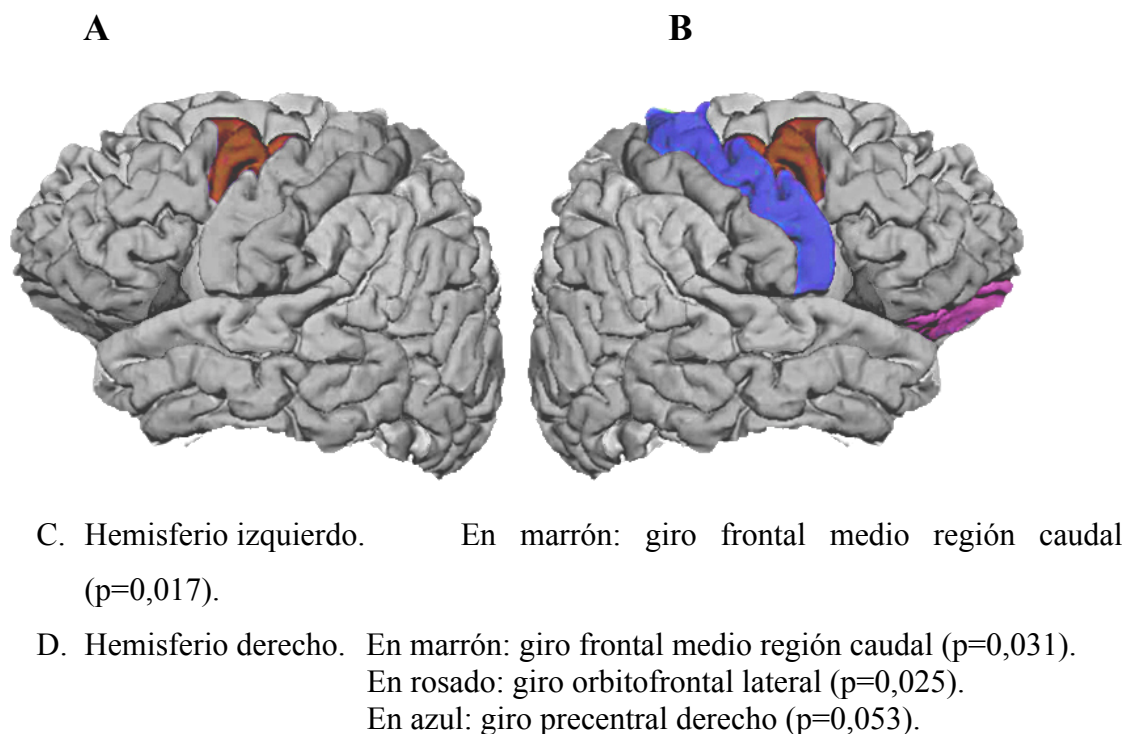


Figura 79. Grosor cortical en ROIs. Edad: efecto principal.

Resumen análisis de la sustancia gris (Volumen y Grosor Cortical)

En resumen, tomando en conjunto los resultados de este apartado y del anterior, podemos apreciar que aunque no hemos detectado cambios en sustancia gris a nivel cerebral global entre los 40 y 50 años (± 2), sí se observa un efecto de la edad a nivel regional, tanto en volumen como en grosor cortical. Además, se ha constatado que el lóbulo frontal es la región donde se producen más cambios asociados a la edad, aunque también se obtuvieron *clusters* significativos en el análisis exploratorio basado en el *voxel* en regiones temporales, parietales y occipitales, así como en la sustancia gris subcortical. Asimismo, se observó un aumento del volumen con la edad en un *cluster* situado a nivel medial del lóbulo frontal.

SUSTANCIA BLANCA: ANÁLISIS DEL VOLUMEN

Se realizó el análisis del volumen global de la sustancia blanca y el volumen de la sustancia blanca del cerebelo. Asimismo, se analizó por separado el volumen total del cuerpo calloso y de cinco divisiones (anterior, medio-anterior, central, medio-posterior y posterior). La medida de volumen total del cuerpo calloso se calculó sumando las cinco divisiones del mismo. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las medidas anteriores (tablas 155 y 156). Asimismo, ninguna de las medidas mostró una correlación significativa con la edad (SB global: $r=0,146$, $p=0,190$; SB cerebelo: $r=0,068$, $p=0,542$; CC total: $r=-0,037$, $p=0,742$; CC anterior: $r=-0,061$, $p=0,583$; CC medio-anterior: $r=0,017$, $p=0,879$; CC central: $r=0,012$, $p=0,913$; CC medio-posterior: $r=-0,055$, $p=0,625$; CC posterior: $r=-0,056$, $p=0,615$). Además, se controló el efecto de las variables nivel cultural y sexo cuando fue necesario, tanto en los ANOVAS como en las correlaciones, sin variar los resultados.

Tabla 155. Medidas de volumen global de sustancia blanca. ANOVA. Edad.

	40 \pm 2 (n=25)	45 \pm 2 (n=33)	50 \pm 2 (n=24)	F	P
SB global	32,89 (1,58)	33,53 (1,47)	33,71 (1,87)	1,752	NS
SB cerebelo	1,95 (0,23)	1,99 (0,27)	2,04 (0,63)	0,278	NS

Tabla 156. Medidas de volumen del Cuerpo Caloso. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	P
CC total	0,26 (0,04)	0,26 (0,04)	0,26 (0,03)	0,073	NS
CC anterior	0,070 (0,01)	0,068 (0,01)	0,070 (0,01)	0,185	NS
CC medio-anterior	0,043 (0,01)	0,042 (0,01)	0,043 (0,01)	0,021	NS
CC central	0,041 (0,01)	0,040 (0,01)	0,042 (0,01)	0,330	NS
CC medio-posterior	0,036 (0,01)	0,037 (0,01)	0,036 (0,01)	0,512	NS
CC posterior	0,073 (0,01)	0,072 (0,01)	0,073 (0,01)	0,085	NS

SUSTANCIA BLANCA: ANÁLISIS DE LA INTEGRIDAD A PARTIR DE IMÁGENES DE TENSOR DE DIFUSIÓN

A continuación se presentan los resultados del análisis de la integridad de la sustancia blanca a partir de las imágenes del tensor de difusión. Se analiza el efecto de la edad sobre los distintos índices de difusión (Anisotropía Fraccional, Difusión Media, Difusión Axial y Difusión Radial), tanto a nivel cerebral global como a nivel regional (análisis basado en el *voxel*). Para cada medida se realizó un ANOVA para estudiar el efecto principal de la edad. Para el análisis de medidas globales se utilizó el nivel de significación $p < 0,05$. En el caso del análisis basados en el *voxel*, además de $p < 0,05$ aplicando la corrección de Family-wise Error (FWE), se utilizó también en ciertos casos una significación de $p < 0,001$ sin corregir el efecto de comparaciones múltiples para aportar resultados a nivel exploratorio.

Anisotropía Fraccional (FA): análisis global.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la FA global (Tabla 157). Tampoco se halló una correlación significativa entre la FA global y la edad ($r = -0,184$; $p = 0,108$). Una vez controlado el efecto de la covariable sexo se mantenía la ausencia de significación en ambos análisis.

Tabla 157. FA global. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F	P
FA global	0,929 (0,024) ^{-n 100}	0,916 (0,023) ^{-n 100}	0,906 (0,026) ^{-n 100}	1,958	NS

Anisotropía Fraccional (FA): análisis regional basado en el voxel.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de edad, tanto al corregir con FWE ($p < 0,05$), como al no corregir ($p < 0,001$).

La variable nivel cultural no mostró efecto sobre la FA a nivel regional (ambos, con FWE y sin corregir). Sin embargo, la variable sexo sí mostró un efecto significativo en el nivel de corrección FWE ($p = 0,05$). Concretamente, los hombres mostraron una mayor FA en 3 *clusters* incluyendo bilateralmente la sustancia blanca del cuerpo calloso, fascículo longitudinal superior e inferior, fascículo fronto-occipital inferior, fascículo uncinado, fórceps mayor y menor, y la cápsula interna y externa (figuras 80, 81 y 82) (tabla 158). Las mujeres no mostraron una mayor FA que los hombres a nivel regional. Por tanto, se procedió a analizar nuevamente el efecto de la edad sobre la FA controlando el efecto de la covariable sexo. Los resultados seguían mostrando una ausencia de diferencias significativas entre los tres grupos de edad.

Tabla 158. FA regional. Sexo (FWE < 0,05).

	Número de Clusters	Tamaño del cluster (nº voxels)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
Hombres > Mujeres	3	29429	cluster extenso incluyendo principalmente tractos temporales, cuerpo calloso y cápsula (D/I)	0,008	77, 117, 61
		169	forceps mayor (I) f. longitudinal inferior (I) f. fronto-occipital inferior (I) f. longitudinal superior (I) radiación talámica anterior (I)	0,046	112, 48, 88
		26	f. longitudinal inferior (I) f. fronto-occipital inferior (I) forceps mayor (I) cíngulo (I)	0,047	116, 61, 72

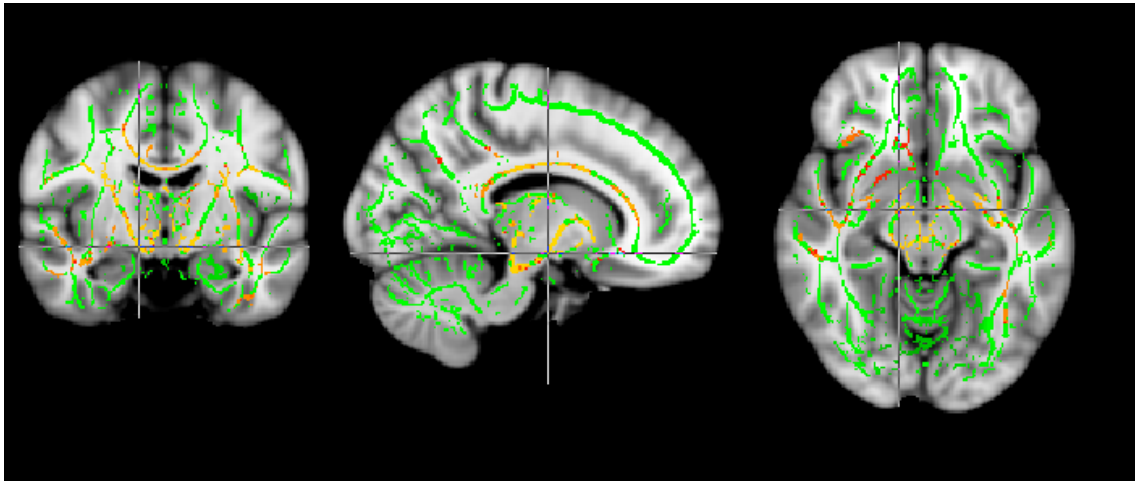


Figura 80. FA. Sexo: hombres > mujeres
(tamaño del *cluster*: 29429)

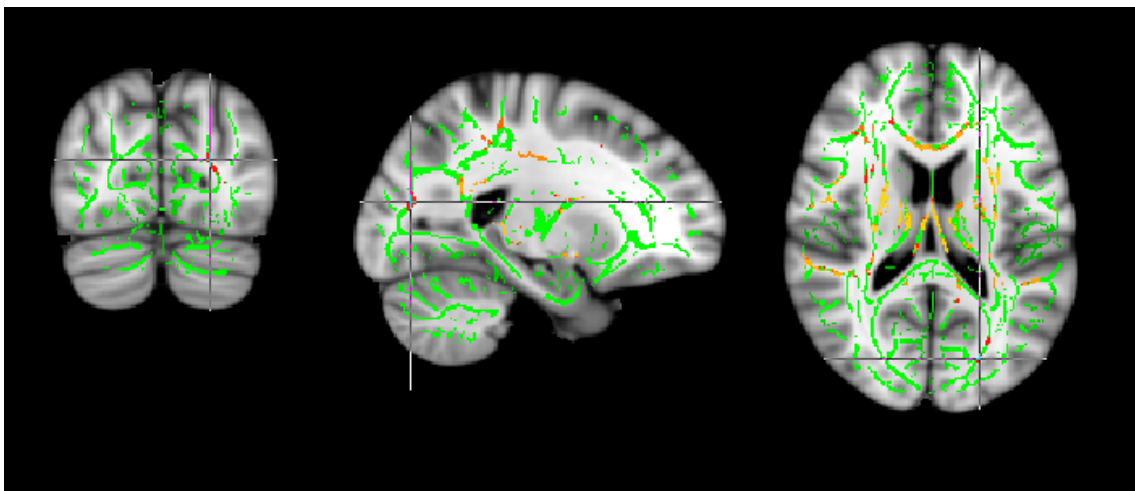


Figura 81. FA. Sexo: hombres > mujeres
(tamaño del *cluster*: 169)

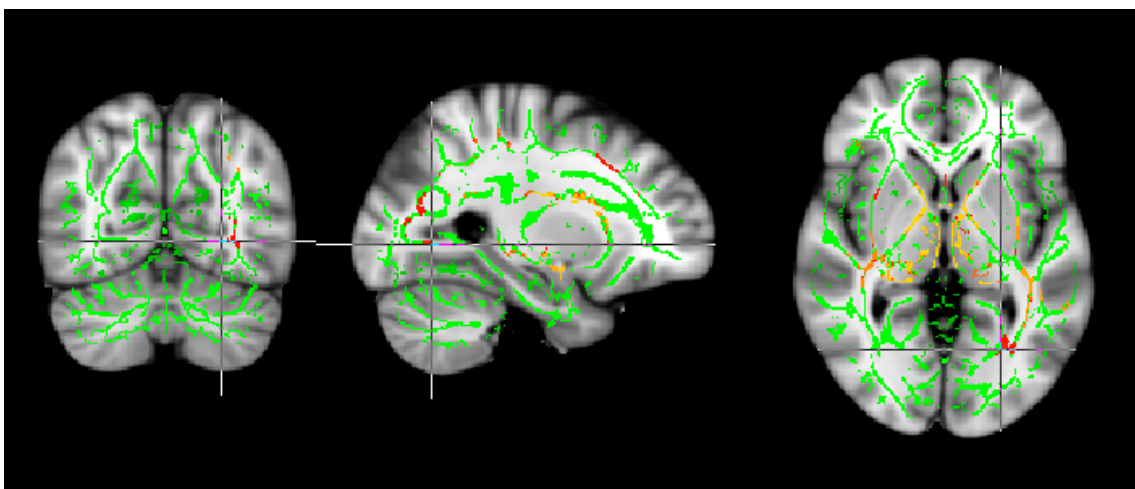


Figura 82. FA. Sexo: hombres > mujeres
(tamaño del *cluster*: 26)

Difusión Media (MD): análisis global.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la MD global (Tabla 159). Tampoco se obtuvo una correlación significativa entre la MD global y la edad ($r=0,040$; $p=0,729$). Dado que las variables nivel cultural y sexo no correlacionaron con la MD global, no se procedió a controlar sus efectos.

Tabla 159. MD global. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F	P
MD global	0,1422 (0,0042) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1434 (0,0048) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1426 (0,0044) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,550	NS

Difusión Media (MD): análisis regional basado en el voxel.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de edad, tanto al corregir con FWE ($p<0,05$), como al no corregir ($p<0,001$).

Ninguna de las dos variables, nivel cultural y sexo, mostraron efecto alguno sobre la MD a nivel regional (corrigiendo con FWE y sin corregir). Por lo tanto no se procedió a controlar su efecto.

Difusión Axial (AD): análisis global.

Los tres grupos de edad no se diferenciaron significativamente en la AD global (Tabla 160). La AD global tampoco correlacionó con la edad ($r=-0,076$; $p=0,510$). Dado que las variables nivel cultural y sexo no correlacionaron con la AD global, no se procedió a controlar sus efectos.

Tabla 160. AD global. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F	P
AD global	0,2243 (0,0066) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,2241 (0,0062) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,2230 (0,0047) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,316	NS

Difusión Axial (AD): análisis regional basado en el voxel.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de edad, tanto al corregir con FWE ($p < 0,05$), como al no corregir ($p < 0,001$).

Ninguna de las dos variables, nivel cultural y sexo, mostraron efecto a nivel regional sobre la AD (corrigiendo con FWE y sin corregir). Por lo tanto no se procedió a controlar su efecto.

Difusión Radial (RD): análisis global.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de edad en la RD global (Tabla 161). La RD global tampoco correlacionó con la edad ($r = 0,151$; $p = 0,186$). Dado que las variables nivel cultural y sexo no correlacionaron con la RD global, no se procedió a controlar sus efectos.

Tabla 161. RD global. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F	P
RD global	0,1017 (0,0039) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1025 (0,0044) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1030 (0,0047) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,524	NS

Difusión Radial (RD): análisis regional basado en el voxel.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de edad, tanto al corregir con FWE ($p < 0,05$), como al no corregir ($p < 0,001$).

La variable nivel cultural no mostró efecto sobre la FA a nivel regional (corrigiendo con FWE y sin corregir). Sin embargo, la variable sexo sí mostró un efecto significativo en el nivel de corrección FWE ($p = 0,05$). Concretamente, las mujeres mostraron una mayor RD en 6 *clusters* incluyendo bilateralmente el brazo anterior de la cápsula interna, la radiación talámica anterior, el fórceps menor, el fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior derecho, tracto corticoespinal

derecho y el brazo posterior de la cápsula interna izquierda (figuras 83-88, tabla 162). Los hombres no mostraron una mayor RD que las mujeres a nivel regional. Por tanto, se procedió a analizar nuevamente el efecto de la edad sobre la RD controlando el efecto de la covariable sexo. Los resultados seguían mostrando una ausencia de diferencias significativas entre los tres grupos de edad

Tabla 162. RD regional. Sexo (FWE<0,05).

	Número de Clusters	Tamaño del cluster (n° voxels)	Localización	P	Coordenadas MNI (X, Y, Z)
Mujeres > Hombres	6	5675	brazo ant. cápsula interna (D) radiación talámica anterior (D) tracto corticoespinal (D) forceps menor (D)	0,022	76, 136, 75
		4094	brazo post. cápsula interna (I) f. longitudinal superior (I) radiación talámica anterior (I)	0,036	108, 123, 82
		703	f. longitudinal superior (D) f. longitudinal inferior (D)	0,041	39, 94, 83
		70	f. longitudinal inferior (D)	0,047	45, 101, 56
		25	f. longitudinal inferior (D)	0,049	46, 114, 56
		20	f. longitudinal superior (D)	0,049	54, 91, 93

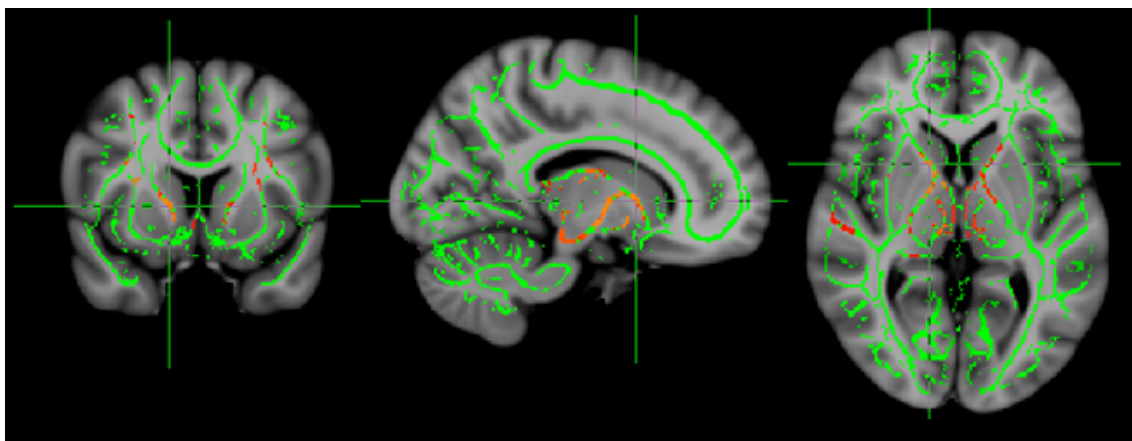


Figura 83. RD. Sexo: mujeres > hombres (tamaño del cluster: 5675)

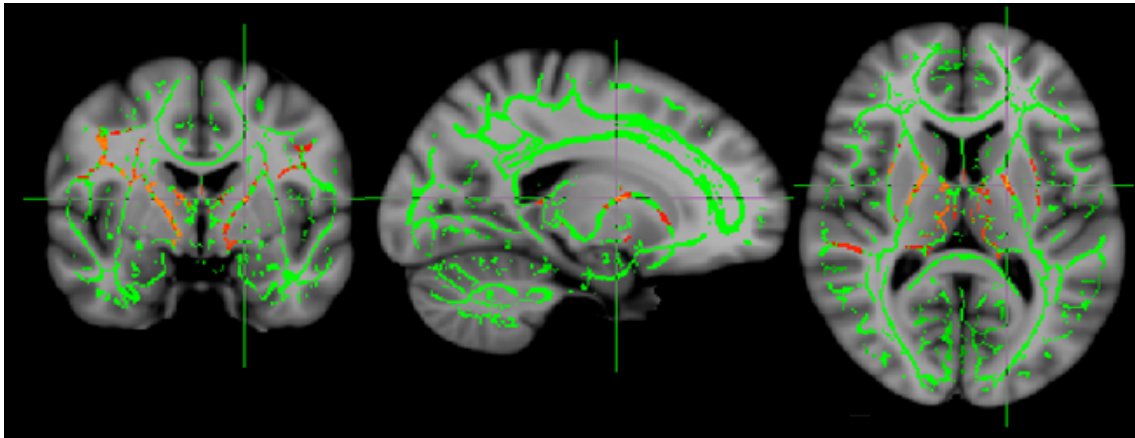


Figura 84. RD. Sexo: mujeres > hombres
(tamaño del *cluster*: 4094)

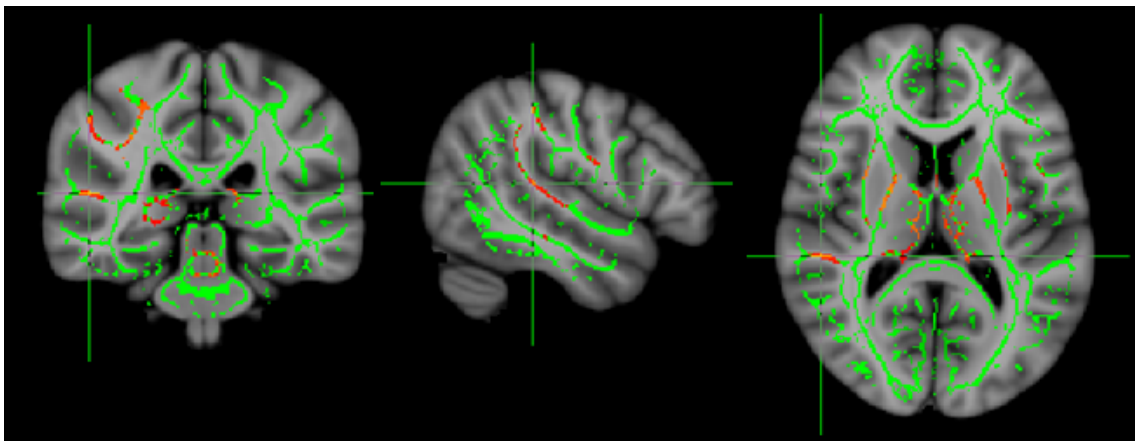


Figura 85. RD. Sexo: mujeres > hombres
(tamaño del *cluster*: 703)

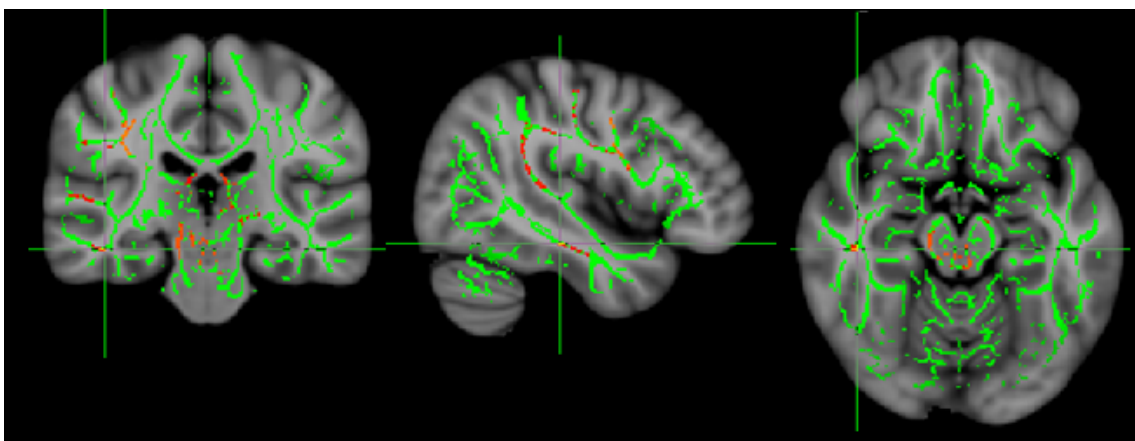


Figura 86. RD. Sexo: mujeres > hombres
(tamaño del *cluster*: 70)

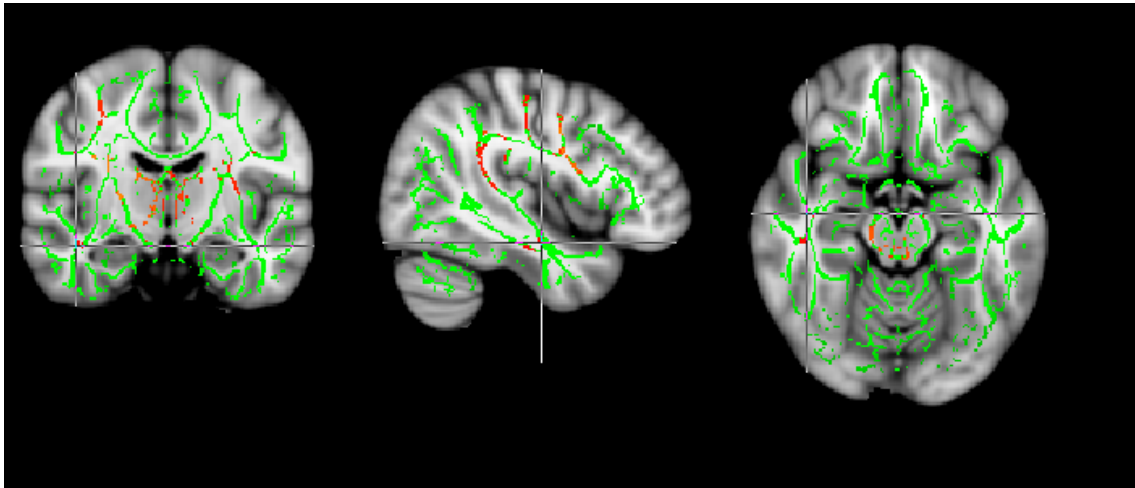


Figura 87. RD. Sexo: mujeres > hombres
(tamaño del *cluster*: 25)

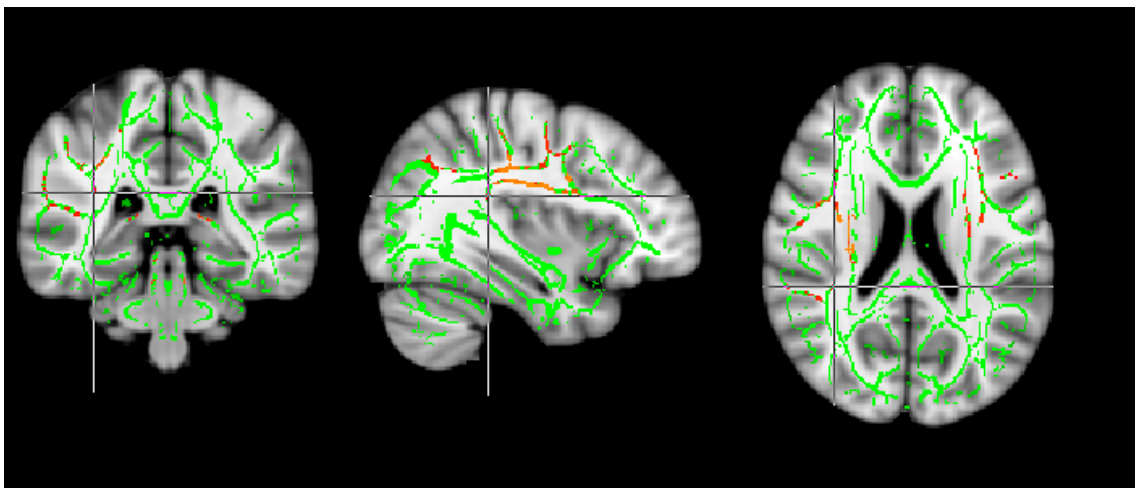


Figura 88. RD. Sexo: mujeres > hombres
(tamaño del *cluster*: 20)

Resumen análisis de la sustancia blanca (Volumen e Integridad)

En este apartado hemos analizado el efecto de la edad sobre la integridad de la sustancia blanca a través de diferentes medidas de difusión (FA, MD, AD y RD), sin obtener un efecto significativo en ninguna de ellas, tanto a nivel global como regional. Considerando estos resultados junto con los del apartado anterior, podemos afirmar que no hemos detectado diferencias en el volumen y la integridad de la sustancia blanca en nuestra muestra de sujetos entre 38 y 52 años.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN

En esta sección se han presentado los resultados del análisis de los datos neuroanatómicos. Hemos utilizado diferentes técnicas de análisis de IRM, incluyendo tanto medidas globales como regionales. Los resultados obtenidos sugieren que en nuestra muestra de sujetos entre 40 y 50 años (± 2), se producen ciertos cambios a nivel regional en la sustancia gris, aunque no lo suficientemente relevantes como para ser detectados mediante las medidas globales (sustancia gris total, sustancia gris cortical, subcortical y cerebelo). Estos cambios suponen un declive tanto del volumen como del grosor cortical, especialmente en regiones frontales bilaterales, aunque también se encuentran implicadas en el análisis exploratorio a nivel de *voxel* varias regiones temporales, parietales y occipitales del hemisferio izquierdo, así como putamen y pálido izquierdo, y caudado y acumbens derecho. Un dato a destacar es que también se observó un aumento del volumen con la edad en un *cluster* situado a nivel medial del lóbulo frontal. Por otro lado, en este rango de edad, no hemos detectado diferencias asociadas a la edad en cuanto al volumen e integridad de la sustancia blanca.

3.3.4. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE* (40-50 AÑOS)

En apartados anteriores hemos analizado el efecto principal de la edad en la fase de *early-middle-age*, tanto en variables cognitivas (Apartado 3.3.1), como neuroanatómicas (Apartado 3.3.3). Con respecto a las medidas cognitivas, se obtuvo un efecto significativo de la edad sobre la velocidad de procesamiento y atención, funciones visoespaciales y visoconstructivas, memoria de trabajo y funciones lingüísticas (tabla 270). En cuanto a las medidas neuroanatómicas, tomando únicamente los resultados de análisis de ROIs (volumen y grosor cortical), la edad mostró un efecto significativo sobre varias regiones frontales (*pars triangularis*, giro medio caudal, giro orbital lateral y giro precentral), el giro supramarginal izquierdo y la amígdala izquierda (tablas 150, 168 y 169). No se incluyen aquí los resultados obtenidos a nivel de *voxel*. A continuación, se analiza la relación entre estos cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad durante la fase de *early-middle-age*. Para ello se realizan análisis de correlación de Pearson únicamente entre las variables sobre las cuales la edad mostró tener un efecto significativo. Se controló el efecto del nivel cultural y el sexo cuando fue necesario (ver resumen de resultados en tabla 163 y figura 89).

VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO Y ATENCIÓN

El **Tiempo de Decisión** (PC-Vienna System) correlacionó únicamente con el volumen de la región *pars triangularis* derecha ($r=0,223$, $p=0,049$). El rendimiento en la **Lámina B del TMT-Color** no correlacionó significativamente con ninguna de las variables neuroanatómicas seleccionadas.

FUNCIONES VISOESPACIALES Y VISOCONSTRUCTIVAS

El rendimiento en la **segunda mitad del JLOT** no mostró ninguna correlación significativa con las variables neuroanatómicas seleccionadas. Por otro lado, sí se obtuvo una relación entre el rendimiento en CUBOS del WAIS y diferentes medidas

neuroanatómicas. En concreto, la ejecución en los **CUBOS difíciles (tiempo prolongado)** correlacionó con el grosor cortical de la región caudal del giro frontal medio derecho ($r=0,305$, $p=0,006$) y del giro precentral derecho ($r=0,311$, $p=0,005$). La **Puntuación Total de CUBOS** correlacionó con el grosor cortical de la región caudal del giro frontal medio izquierdo ($r=0,354$, $p=0,001$) y derecho ($r=0,277$, $p=0,012$), y del giro precentral derecho ($r=0,345$, $p=0,002$).

MEMORIA DE TRABAJO

La ejecución en la **modalidad inversa de la tarea de Localización Espacial** no correlacionó con ninguna de las medidas neuroanatómicas seleccionadas. Por otro lado, la puntuación en el **Ensayo 1 de la Curva de Aprendizaje del TAVEC** correlacionó significativamente con el grosor cortical de la región caudal del giro medio frontal izquierdo ($r=0,235$, $p=0,034$).

FUNCIONES LINGÜÍSTICAS

Se obtuvo una relación entre el rendimiento en la tarea de **Asociación Semántica** y el volumen de la región supramarginal izquierda (Total de aciertos: $r=0,269$, $p=0,016$; Total de errores: $r=-0,233$, $p=0,038$; Aciertos cognitivos fonológicos: $r=0,260$, $p=0,020$; Errores cognitivos fonológicos: $r=-0,250$, $p=0,026$).

Tabla 163. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el periodo de *early-middle-age* (40-50 años).

	ROI	Tarea cognitiva	Correlación de Pearson	p
Hemisferio Derecho	Pars triangularis (Vol)	Tiempo de Decisión (Pc-Vienna)	0,223	0,049
	G. frontal medio (región caudal) (GC)	CUBOS difíciles	0,305	0,006
		CUBOS Puntuación total	0,277	0,012
	G. precentral (GC)	CUBOS difíciles	0,311	0,005
		CUBOS Puntuación total	0,345	0,002

Hemisferio Izquierdo	G. frontal medio (región caudal) (GC)	CUBOS Puntuación total	0,354	0,001
		TAVEC Curva ensayo 1	0,235	0,034
	G. supramarginal (Vol)	Asociación Semántica aciertos	0,269	0,016
		Asociación Semántica errores	-0,233	0,038
		Asociación Semántica Aciertos CF	0,260	0,020
		Asociación Semántica Errores CF	-0,250	0,026

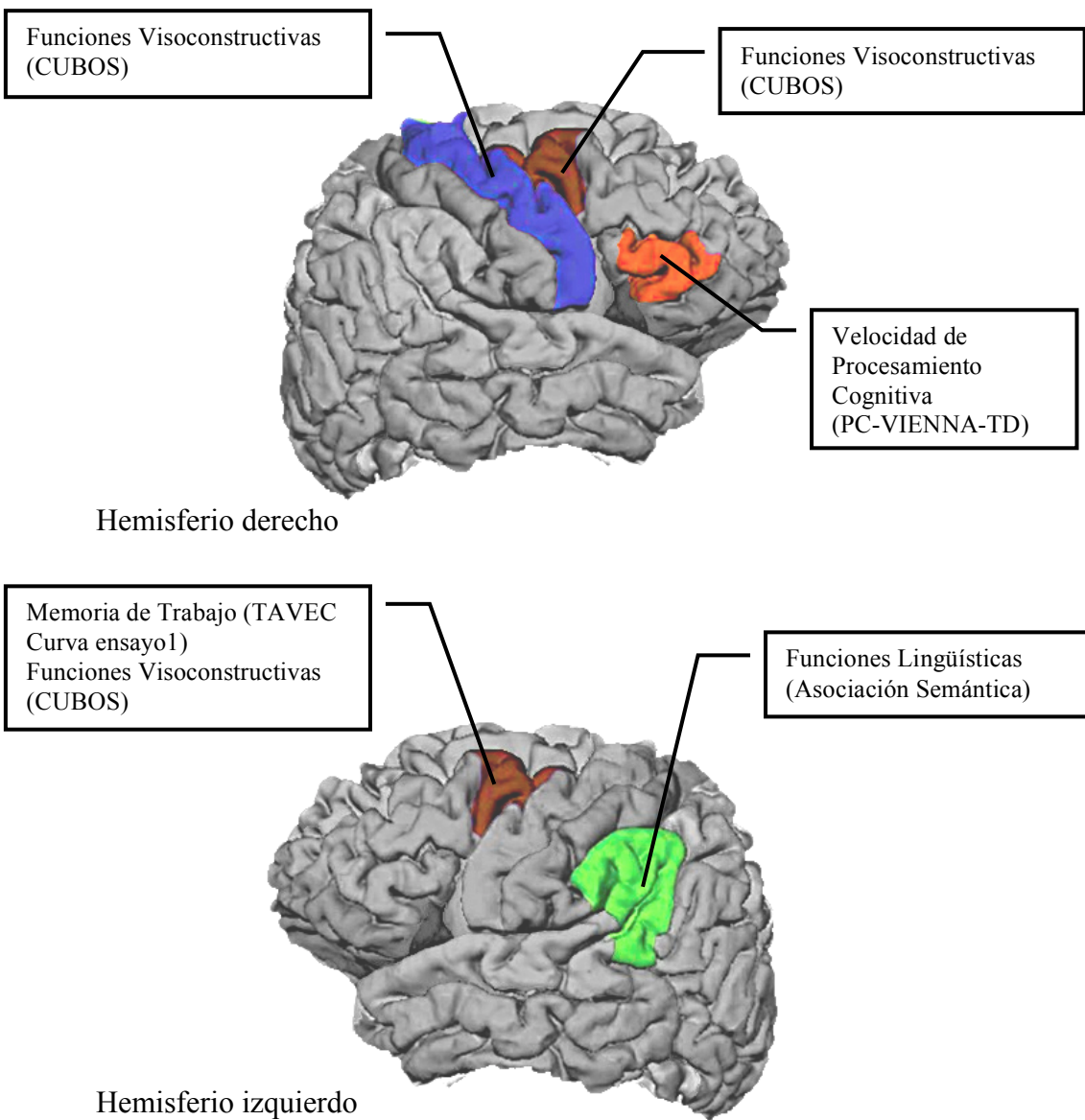


Figura 89. Relación entre los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el periodo de *early-middle-age* (40-50 años)

RESUMEN

El análisis de la relación entre los cambios asociados a la edad a nivel cognitivo y neuroanatómico mostró algunos resultados significativos. El enlentecimiento cognitivo se relacionó con el volumen de la *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho. El deterioro apresado en las funciones visoconstructivas correlacionó con el grosor cortical del giro frontal medio bilateral y del giro precentral derecho. El peor rendimiento asociado a la edad en la memoria de trabajo se relacionó con un menor grosor cortical en el giro frontal medio. Por último, el componente lingüístico de acceso al léxico por asociación semántica correlacionó con el volumen del giro supramarginal izquierdo. Haciendo esta misma lectura desde el punto de vista neuroanatómico, podemos resumir que el deterioro del lóbulo frontal se relacionaba con el declive de la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y las funciones visoconstructivas, y el deterioro del giro supramarginal con las funciones lingüísticas (acceso al léxico por asociación semántica). Además, estos resultados eran independientes del efecto del nivel cultural y del sexo sobre el rendimiento cognitivo y el sustrato neuroanatómico.

3.4. DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente estudio es investigar el envejecimiento normal desde un enfoque centrado en el *middle-age*, profundizando en el análisis de los cambios cognitivos y neuroanatómicos asociados a la edad, así como en la relación entre ambos. Para ello, se ha realizado la exploración exhaustiva e integradora de un amplio espectro de funciones cognitivas y marcadores de neuroimagen, intentando controlar en ambos casos la influencia de los factores moduladores nivel cultural y sexo cuando era necesario. Además, se ha intentado minimizar al máximo los efectos de cohorte en las comparaciones transversales, utilizando una muestra de grupos de edad que únicamente distaban 5 años entre sí, y 10 años entre los grupos extremos (40 vs. 50). En este sentido, se ha realizado un análisis en profundidad de los cambios cognitivos y neuroanatómicos, así como de la relación entre ambos, en una muestra de *early-middle-age*, incluyendo personas entre 40 y 50 años (± 2). Asimismo, con la idea de profundizar en el dinamismo de los cambios producidos durante este periodo, se ha realizado un análisis de la variabilidad en el rendimiento inter-tareas, inter-funciones e inter-individuos, comparando los dos grupos extremos. A continuación se discuten los hallazgos obtenidos una vez controladas las variables nivel cultural y sexo.

3.4.1. CAMBIOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

En el *screening global*, todos los sujetos mostraban normalidad en el nivel de desempeño cognitivo, conductual y funcional, y los grupos no diferían en el MMSE, en la BDRS y en el FAQ. Además, eran comparables en cuanto al nivel cultural estimado a partir del subtest de Información (WAIS-III), una vez controlado el efecto de la covariable sexo. Con respecto al estado emocional, ningún participante mostraba indicios de depresión, siendo los tres grupos comparables en las escalas de BDI y GDS-Yessavage.

El análisis de la **velocidad de procesamiento** mostró un efecto de la edad sobre el tiempo de decisión cognitivo y tiempo de reacción total, pero no sobre el tiempo motor. En el tiempo de reacción total, los dos grupos de mayor edad (45 ± 2 y 50 ± 2 años) presentaban una ejecución más lenta que el grupo de 40 ± 2 años. No obstante, estas diferencias en el tiempo de reacción total parecen deberse mayoritariamente a las diferencias obtenidas en el tiempo de decisión cognitivo. Por otro lado, obtuvimos un resultado inesperado en cuanto al tiempo de decisión cognitivo. En este caso, únicamente el grupo de 45 ± 2 años rendía peor que el grupo de 40 ± 2 años. El rendimiento de los sujetos de 50 ± 2 años se situaba entre estos dos grupos y no se diferenciaba significativamente de ninguno de ellos. Este dato contrasta con los resultados obtenidos en la modalidad motora. Después de revisar las medias y desviaciones típicas de los tres grupos en la medida de tiempo de decisión cognitivo, dado que no conocemos ningún motivo para que se produzca este peor rendimiento a los 45 años, con respecto a los 40 y 50, la razón parece estar más relacionado con la composición específica de nuestra muestra, a pesar de haber sido seleccionada al azar. Los tres grupos de edad se encontraban igualados en sexo, nivel cultural, estado cognitivo general, estado funcional y afectivo-emocional (Tabla 73, pág 202). Sin embargo, un grupo numeroso de sujetos de 45 ± 2 rindió extremadamente lento a la hora de ejecutar la respuesta de decisión, sin ninguna explicación que a priori podamos conocer. Para profundizar en este hallazgo se realizó un nuevo análisis seleccionando del grupo de 45 ± 2 años a los 12 sujetos que rendían mejor en el tiempo de decisión cognitiva, y se compararon frente a los 12 sujetos que rendían peor. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, distribución de sexo, nivel cultural, puntuación en el MMSE, puntuación en la escala de demencia (BDRS), actividad funcional (FAQ) y escalas de estado de ánimo (BDI y GDS) (anexo 1, pág. 471). La comparación de los grupos extremos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años en el apartado de variabilidad intertarea constató diferencias significativas. Con lo cual, a pesar del peor rendimiento aislado del grupo de 45 ± 2 años comentado más arriba, al integrar estos resultados, observamos como las diferencias quedarían matizadas de la siguiente manera: $40\pm 2 < 45\pm 2 = 50\pm 2$ (menor en este caso significa mejor rendimiento).

Con respecto a la literatura científica sobre *middle-age*, el deterioro de la velocidad de procesamiento ha sido referido por varios autores como síntoma temprano del envejecimiento normal (Schaie 1984; Baltes et al., 1999; Soederberg Miller y

Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich y Mascherek, 2010). Sin embargo, únicamente los estudios de Zimprich y Mascherek (2010) y Gautam et al. (2011) aportan datos sobre los cambios en esta función a nivel *intra-middle-age*. No obstante, en el caso de Zimprich y Mascherek (2010), la medida utilizada fue un índice de velocidad de procesamiento menos “puro” en comparación al que hemos utilizado nosotros, calculado a partir del rendimiento en el Digit Symbol del WAIS-R y una tarea similar a la Lámina A del TMT. Además, no disocian los componentes cognitivo y motor. Gautam et al. (2011) encontraron una relación significativa entre edad y el rendimiento en el SDMT en una muestra de *middle-age* entre 44 y 48 años. Sin embargo, no obtuvieron tan efecto sobre una medida de tiempos de reacción, aunque no señalan si se trataba de una medida “pura” de velocidad de procesamiento cognitivo, o incluía también el componente motor. Por último, Cerhan et al. (1998) también centraron su estudio básicamente en *middle-age* (45-49 / 50-54 / 55-59), pero incluyen asimismo sujetos mayores de 60 años (60-64 / 65-69). Además, estos autores no aportan datos concretos sobre las comparaciones entre los distintos grupos de edad, refiriendo únicamente los resultados del contraste entre los grupos extremos. A parte de estos estudios, no hemos encontrado trabajos específicos sobre cambios *intra-middle-age* en la velocidad de procesamiento. Por otro lado, varios autores comparan grupos de *middle-age* con grupos de adultos jóvenes, o estudian la relación entre el rendimiento cognitivo y la edad en muestras que abarcan este rango de edad (aproximadamente 20-60 años). En todos estos estudios se describe un efecto negativo de la edad en la velocidad de procesamiento. Sin embargo, ninguno de estos trabajos discrimina entre los componentes cognitivo y motor, y únicamente Anstey et al. (2005), Brickman et al. (2006) y Meijer et al. (2009) estudian la velocidad de procesamiento mediante medidas “puras” de tiempos de reacción. El resto de autores utilizan tareas de sustitución de dígitos y símbolos (p.ej. SDMT o subtest de Digit Symbol del WAIS) o tareas tipo Lámina A del TMT (Soederberg Miller y Lachman, 2000; Sternäng et al., 2008; Salthouse, 2009). Por tanto, no contamos con datos en *middle-age* para la interpretación de esta disociación encontrada entre deterioro de la velocidad de procesamiento cognitivo y conservación de la velocidad de procesamiento motor.

No obstante, nuestros datos son congruentes con los obtenidos por Keys y White (2000), que tampoco obtienen diferencias significativas en el tiempo motor al comparar un grupo de adultos jóvenes y un grupo de adultos en fase de vejez. Asimismo, en

nuestro grupo de investigación, hemos obtenido el mismo patrón de resultados en un estudio previo de *narrow-age cohort* realizado en la fase de vejez (65-75 años) (Correia, 2010). Los sujetos de 75 años presentaban un peor rendimiento en la tarea de decisión cognitiva con respecto al grupo de 65 años, pero no en la tarea de respuesta motora. Tomando en conjunto estos datos con los hallazgos obtenidos en el estudio anterior sobre la comparación entre 50 y 65 años, observamos que a nivel intra-*middle-age* e intra-vejez, únicamente se detectan cambios en el componente cognitivo de la velocidad de procesamiento, y no en el componente motor. Sin embargo, cuando comparamos *middle-age* y vejez (50 vs 65 años), ambos componentes aparecen deteriorados significativamente. Una explicación posible es que quizás la velocidad de procesamiento cognitiva no sólo se deteriore más tempranamente (significativa en la comparación intra-*middle-age*), sino que también se deteriore más rápidamente, y por ello, son suficiente las comparaciones en rangos de 10 años para detectar cambios significativos. Mientras que por otro lado, son necesarias comparaciones de cómo mínimo 15 años para detectar los cambios en la velocidad de procesamiento motor.

Por tanto, en la actualidad, el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento relacionado con la edad es uno de los hallazgos más consolidados en la literatura científica sobre envejecimiento normal. Este enlentecimiento es evidente en estudios con amplio rango de edad y en muestras incluyendo sujetos en fase de vejez. También en estudios sobre *middle-age* se han descrito cambios en este dominio cognitivo. Sin embargo, la literatura científica actual no puede dar respuesta a una posible afectación diferencial de los subcomponentes cognitivo y motor. En este sentido, nuestros resultados parecen indicar que la modalidad cognitiva se deteriora antes y con mayor rapidez que la modalidad motora. No obstante, este hallazgo debe ser confirmado en futuras investigaciones.

Con respecto a las **funciones atencionales**, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en ninguna de las medidas evaluadas (Lámina A del TMT, Lámina A del TMT-Color y PASAT). Únicamente Zimprich y Mascherek (2010) han aportado datos sobre los cambios en las funciones atencionales intra-*middle-age*. En un análisis longitudinal de 12 años, con una muestra de 43,8 (0,9) años en la línea base, los autores detectaron un declive en un índice que incluía el rendimiento en la Lámina A del TMT. No obstante, este índice incluía también el rendimiento en la

tarea del Digit Symbol del WAIS-R, con lo cual presentaba un importante componente de velocidad de procesamiento. Con respecto al PASAT, no conocemos ningún estudio que analice el rendimiento en esta tarea a nivel intra-*middle-age*. Por otro lado, se han realizado varios trabajos incluyendo sujetos en *middle-age* y adultos jóvenes. Algunos de estos estudios no han encontrado un efecto significativo de la edad sobre el rendimiento en el PASAT (Wills y Leathem, 2004; Amato et al., 2006). Otros estudios han descrito un mejor rendimiento en los sujetos de mayor edad, comparado con los sujetos más jóvenes, posiblemente como consecuencia de los efectos generacionales sobre el cálculo mental (Stuss et al., 1987; Ward, 1997). Sin embargo, varios trabajos han encontrado el resultado contrario, es decir, un peor rendimiento en los adultos de mayor edad (Stuss et al., 1988; Roman et al., 1990; Wiens et al. 1997). Por tanto, como podemos observar, la literatura científica disponible con respecto al rendimiento en el PASAT en etapas previas a la vejez presenta resultados discrepantes. No obstante, hay que tener en cuenta la importante variabilidad en los rangos de edad incluidos en cada uno de estos trabajos. En la revisión realizada por Tombaugh (2006), este autor concluye que el rendimiento en el PASAT muestra un declive con la edad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los estudios revisados por este autor incluyen rangos de edad más amplios que los nuestros y además todos ellos administraron la versión original del PASAT con cálculo mental.

Tomando estos datos en conjunto con los descritos en la investigación anterior sobre la comparación 50 vs. 65 años, observamos que no parece existir un efecto de la edad en el mantenimiento atencional medido con el PASAT (versión mayor-menor). Con respecto al TMT, nuestros datos sugieren que existe un declive con la edad en la ejecución de esta tarea, pero este declive empieza a ser significativo sólo a partir de los 50 años. La tarea de TMT, además de considerarse una tarea atencional, también presenta un componente de rastreo visual, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento cognitivo y motor. Por tanto, la edad parece tener un mayor impacto sobre las tareas que implican una mayor complejidad. Sin embargo, dado que la capacidad de coordinación viso-motora parecen asimismo verse afectadas con la edad (Ivnik et al., 1996; Keys y White, 2000), nuestros resultados deben interpretarse con precaución. En este sentido, los resultados obtenidos con respecto al TMT-A y el PASAT pueden representar no sólo un efecto diferencial de la edad sobre las

capacidades atencionales en función de la complejidad, sino también una influencia negativa de la edad sobre las habilidades sensorio-motoras.

En relación a las funciones **visoperceptivas** y **visoespaciales**, no se obtuvieron diferencias significativas intra-*middle-age* en el FRT. Tras la revisión bibliográfica realizada, no hemos encontrado ningún estudio que administre esta tarea a un grupo específico de *middle-age*. No obstante, nuestros resultados se ven apoyados por los publicados por Benton et al. (1981), Ardila y Roselli (1989), Searcy et al. (1999) y Habak et al. (2008), utilizando muestras con distintos rangos de edad. Con respecto al JLOT, la edad no mostró un efecto significativo sobre la puntuación de la primera mitad del test, ni sobre la puntuación total. Sin embargo, sí se halló un efecto de la edad en la segunda mitad del JLOT, de tal manera que una vez controlado el efecto del nivel cultural y el sexo, el grupo de 50 ± 2 años mostraba un peor rendimiento que el grupo de 40 ± 2 años. Dado que los ítems en esta tarea se presentan en orden de dificultad ascendente (Benton et al., 1983), la segunda mitad del JLOT presenta una mayor complejidad con respecto a la primera. En este sentido, nuestros resultados sugieren nuevamente que la edad parece tener más impacto en las tareas que implican mayor complejidad. No existen prácticamente estudios en la literatura científica sobre los cambios en las funciones visoespaciales intra-*middle-age*. Integrando estos datos con los obtenidos al comparar el grupo de 50 ± 2 frente al de 65 ± 2 años, parece que podría existir un discreto declive entre los 40 y 50 años en esta tarea visoespacial, tendiendo a estabilizarse en los 15 años siguientes, sin mostrar cambios significativos por lo menos hasta los 65 años.

Por otro lado, en cuanto a las **funciones visoconstructivas**, no se obtuvieron diferencias significativas en la Copia de Dibujos de la WMS. El grupo de 50 ± 2 años rendía peor que el de 40 ± 2 . Asimismo, se obtuvo un efecto de la edad en el número de cubos colocados correctamente en los diseños complejos (9 bloques), mostrando los sujetos de mayor edad un peor rendimiento con respecto al grupo de edad más joven. Estos resultados no podían atribuirse a la destreza manipulativa, puesto que no hubo diferencias entre grupos en la ejecución de las tareas de control. Tras la revisión bibliográfica realizada, únicamente hemos encontrado un trabajo donde se describen los cambios en la ejecución de Cubos a nivel intra-*middle-age*. En este estudio, Zimprich y Mascherek (2010) realizan un análisis longitudinal durante 12 años de una muestra de

43,8 (0,9) años en la línea base. Los autores detectaron un declive en un índice que incluía el rendimiento en la tarea de Cubos del WAIS. Sin embargo, este índice estaba diseñado como medida de inteligencia fluida, e incluía asimismo una medida de habilidad espacial (Horn, 1983) y el rendimiento en el subtest de Figuras Incompletas del WAIS. No obstante, trabajos con amplios rangos de edad indican que el rendimiento en Cubos parece deteriorarse durante la etapa de *middle-age*. Por ejemplo, Finkel et al. (2003) describieron que aunque el rendimiento en Cubos se reducía drásticamente después de los 65 años, ya en el periodo de 44 a 65 años se observaba un declive.

Por tanto, tomando estos datos en conjunto con los resultados discutidos en el estudio anterior al comparar los grupos de 50 ± 2 y 65 ± 2 años, podemos concluir que existe un deterioro en la capacidad visoconstructiva asociada a la edad. Existe, además, una diferenciación entre la ejecución en Cubos y en la Copia de Dibujos de la WMS. En este sentido, nuestros resultados sugieren que el declive en Cubos se produce ya a nivel *intra-middle-age*, antes del establecimiento de la fase de vejez, y continúa como mínimo hasta los 65 años. Este efecto no puede ser atribuido a factores como el nivel cultural, el sexo o la destreza manipulativa. Tampoco la velocidad de procesamiento parece tener un efecto explicativo, puesto que se trató de reducir la limitación temporal extendiendo el tiempo de ejecución en cada diseño. Sin embargo, por otro lado, la ejecución en la Copia de Dibujos parece mantenerse invariable durante el periodo de *early-middle-age*, y es en la transición a la fase de vejez donde se observa un deterioro significativo. Por tanto, aunque existe un deterioro de las habilidades visoconstructivas asociada a la edad, nuestros resultados sugieren que únicamente la construcción de diseños tridimensionales se encuentra deteriorada en la efase inicial de la *middle-age*. La tarea de Cubos, además de requerir un procesamiento tridimensional de la información, implica también la realización de diferentes tareas concurrentes para su correcta ejecución, como pueden ser la rotación mental, razonamiento, percepción tridimensional, planificación, autorregulación y búsqueda de soluciones. Se trata, por tanto, de una tarea más compleja que que la copia de dibujos. Los resultados, de nuevo, parecen sugerir que la edad tiene un mayor impacto sobre las tareas más complejas y/o que implican el funcionamiento conjunto de más áreas cerebrales y sistemas cognitivos a la vez.

En cuanto a la **memoria de trabajo**, los resultados obtenidos intra-*middle-age* mostraron que, a grandes rasgos, no existía un efecto de la edad tanto en la tarea de Dígitos como de Localización Espacial de la WMS. Sin embargo, sí se obtuvo un efecto significativo de la edad en la puntuación de la modalidad inversa de Localización Espacial, mostrando el grupo de 50 ± 2 años un peor rendimiento en comparación con el grupo de 40 ± 2 . Con respecto a la tarea de Dígitos, únicamente Gautam et al. (2011) aportan datos específicos intra-*middle-age*. En este estudio, los autores no obtuvieron un efecto significativo de la edad sobre el rendimiento en dígitos inversos en una muestra de sujetos entre 44 y 48 años, en la línea de nuestros resultados. Además, nuestros datos coinciden también con algunos estudios con amplio rango de edad que concluyen que el rendimiento en esta tarea es relativamente resistente a la edad, incluso en la modalidad inversa (Wiegersma et al., 1990; Obler et al., 1991; Smith y Earles, 1996; Soederberg-Miller y Lachman, 2000). Esta afirmación contrasta con trabajos que exponen resultados contrarios a la estabilidad del rendimiento en Dígitos (Finkel et al., 2003; Brickman et al., 2006; Ferstl, 2006; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Soederberg-Miller y Lachman, 2000). No obstante, todos estos estudios incluyen muestras con rangos de edad amplios y, además, existe una importante variabilidad en la selección de edades, en los grupos contrastados y en el tipo de medida analizada. Aunque todos los estudios referidos incluyen la tarea de Dígitos, algunos autores presentan conjuntamente los datos de ambas modalidades directa e inversa, mientras que otros lo hacen por separado, otros crean índices junto con otras medidas, etc. Esta diversidad dificulta la comparación de resultados y la extracción de conclusiones. Aún así, parece que sí existe un declive en el rendimiento de Dígitos asociado a la edad, especialmente cuando se comparan sujetos en fase de vejez y *middle-age*. Asimismo, parece que cuando se comparan grupos de adultos jóvenes y en fase de *middle-age* no existen tales diferencias. Soederberg-Miller y Lachman (2000) no obtuvieron diferencias significativas entre un grupo de *middle-age* (40-59) y un grupo de adultos jóvenes (25-39) en un índice de memoria que incluía el rendimiento en Dígitos directo, Dígitos inverso y una tarea de cálculo hacia atrás de 7 en 7. Sin embargo, el grupo de mayor edad (60-75) sí se diferenciaba del grupo de *middle-age*, aunque no del de adultos jóvenes. Según su interpretación, parece existir un pico de rendimiento en memoria de trabajo en *middle-age*. Este hecho podría explicar también la ausencia de diferencias descrita en algunos estudios al comparar los grupos de edad jóvenes y vejez. Asimismo, es necesario diferenciar los distintos componentes implicados en estas tareas, puesto

que la edad podría tener un efecto diferencial en cada uno de ellos (directo vs. inverso, verbal vs. visual).

Por lo tanto, nuestros datos sugieren que en el rango de *early-middle-age*, a pesar de que no existen diferencias en la amplitud de la memoria de trabajo, sí se observa un deterioro en la capacidad de manipulación de la información. Este efecto se produce únicamente en la modalidad visual y no en la verbal. De nuevo, la edad parece tener un mayor efecto sobre aquellas tareas que implican mayor dificultad. En este sentido, se ha descrito una mayor complejidad de la modalidad visoespacial frente a la verbal, y de la modalidad inversa frente a la directa (Lezak et al., 2004; Luo y Craik, 2008). Además, este efecto ya es observable desde la fase inicial del *middle-age* y, como hemos comentado en el estudio anterior sobre los cambios entre 50 y 65 años, se mantiene y generaliza una vez alcanzado el inicio de la vejez. En este sentido, a los 65 años ya se observa un deterioro no sólo en el componente de manipulación, sino también en la amplitud de la memoria, y no sólo para información visual, si no también verbal.

En la **tarea de Stroop** no se obtuvo ningún efecto de la edad a nivel *intra-middle-age* en ninguna de las láminas. Sólo hemos encontrado un estudio centrado en *middle-age* que incluya la tarea de Stroop (Sims et al., 2011). Contrariamente a nuestros resultados, en este estudio los autores obtuvieron una relación negativa entre la edad y el rendimiento en la lámina tres de interferencia. No obstante, los autores incluyeron un rango de edad más amplio que el nuestro, abarcando otras etapas además de la *middle-age* (adultez joven y vejez). Por otro lado, algunos autores han comparado muestras de *middle-age* frente a adultos jóvenes. Por ejemplo, Rodríguez-Aranda y Sundet (2006), no encontraron diferencias en ninguna de las tres láminas. En cambio, Daigneault et al. (1992) refirieron diferencias significativas en la lámina de interferencia. Sin embargo, Daigneault et al. compararon grupos con una mayor separación de edad que Rodríguez-Aranda y Sundet, e incluyeron sujetos de hasta 65 años en el grupo de *middle-age* (Daigneault et al.: 20-35 vs. 45-65 años; Rodríguez-Aranda y Sundet: 20-39 / 40-59 años). Como vimos en nuestro estudio anterior, tanto nuestros datos como la literatura científica disponible encuentran un efecto de la edad en la tarea del Stroop cuando las muestras incluyen sujetos mayores de 60 años.

Por tanto, con respecto al rendimiento en la tarea de Stroop, nuestros hallazgos sugieren que existe un deterioro en la inhibición de respuestas automatizadas. Este deterioro se constata únicamente en la transición de *middle-age* a la etapa de vejez, y no parece producirse tempranamente durante el periodo de *early-middle-age*.

En la Lámina B del **TMT-Color**, los dos grupos de mayor edad rindieron significativamente peor que el grupo de menor edad. En este sentido, se observaba un déficit asociado a la edad en la capacidad de atención dividida y flexibilidad cognitiva. En nuestra revisión bibliográfica no hemos encontrado ningún estudio que incluya la tarea de TMT-Color específicamente en adultos *middle-age*. Lee y Chan (2000) estudiaron la equivalencia entre el TMT original y el TMT-Color en una muestra de sujetos entre 17 y 54 años. Aunque no suponía el objetivo principal del trabajo indicaron que tanto la edad como el nivel educativo tenían un efecto sobre las dos láminas de ambas versiones. Con respecto a la edad, el grupo de adultos jóvenes (17-34 años), rendía significativamente mejor que el grupo de *middle-age* (35-54 años). Por otro lado, algunos autores han utilizado el TMT original. Por ejemplo, Gautam et al. (2011) no obtuvieron una relación significativa de la edad con un índice calculado a partir de las dos láminas (TMT-B/TMT-A) en sujetos entre 44 y 48 años. No obstante, estos resultados no pueden ser completamente comparables debido a las diferencias en la versión de la tarea administrada, el índice de flexibilidad analizado, y el rango de edad estudiado. Por otro lado, Debette et al. (2011) encontraron una relación significativa entre la edad y una medida del TMT (TMT-B menos TMT-A) en sujetos entre 52 y 70 años. Asimismo, Brickman et al. (2006) también obtuvieron una relación significativa de la edad con el rendimiento en la lámina B del TMT. No obstante, estos autores incluyeron en el análisis una muestra tanto de *middle-age*, como de adultos jóvenes y en fase de vejez.

En cuanto a la **fluidez verbal**, se obtuvo un efecto de la edad en fluidez semántica que se perdía al realizar el análisis post hoc. Estos resultados no variaban al controlar la velocidad de procesamiento cognitivo. Por tanto, no parece existir un efecto de la edad *intra-middle-age* en fluidez verbal. No hemos encontrado ningún trabajo sobre fluidez verbal exclusivo de *middle-age*. En cuanto a la fluidez fonética, Daigneault et al. (1992) y Foldi et al. (2003) no encontraron diferencias significativas al comparar un grupo de *middle-age* frente a adultos jóvenes. Villodre et al. (2006)

tampoco obtuvieron una relación significativa entre edad y fluidez fonética en una muestra conformada por adultos jóvenes y en *middle-age*. Con respecto a la fluidez semántica, Pineda et al. (1998) y Foldi et al. (2003) tampoco encontraron un efecto de la edad al comparar adultos en *middle-age* frente a adultos jóvenes. Asimismo, Villodre et al. (2006) no obtuvieron una relación significativa entre edad y fluidez semántica en el mismo estudio comentado más arriba. Por último, Backman y Nilsson (1996) indicaron que esta capacidad permanecía estable entre los 35 y 50 años. Además, cuando se controlaba el efecto del nivel educativo, *middle-age* mostraba el mayor rendimiento en el rango de edad de 35 a 80 años, y no se obtenía un declive asociado a la edad hasta los 75 años. Por otro lado, con respecto a la fluidez de acciones, no existen aún datos específicos en la literatura científica sobre *middle-age*. En este sentido, nuestra aportación resulta completamente novedosa, indicando que entre los 38 y 52 años no parecen existir cambios en la fluidez de acciones.

Tomando estos hallazgos en conjunto con los obtenidos en la comparación anterior entre 50 y 65 años, nuestros resultados sugieren que cuando se ejerce un control de las variables nivel cultural, sexo y velocidad de procesamiento, el rendimiento en fluidez verbal parece permanecer invariable durante el periodo de *early-middle-age*, siendo en la transición a la fase de vejez cuando se produce un deterioro significativo, tanto en fluidez fonética como de acciones. Esta interpretación coincide con las revisiones realizadas por Lezak et al. (2004) y Rodríguez-Aranda y Martinussen (2006), así como con el trabajo de Backman y Nilsson (1996). Con respecto a la fluidez semántica, existe cierta controversia en cuanto a su evolución. En nuestro trabajo hemos encontrado que al controlar el efecto del nivel cultural y de la velocidad de procesamiento, esta función parece permanecer invariable, tanto en el periodo de *early-middle-age* como en la transición de *middle-age* a la vejez. Sin embargo, trabajos que utilizan rangos de edad amplios, incluyendo sujetos de edad avanzada, así como sin ejercer un control del nivel cultural y la velocidad de procesamiento, sí refieren un deterioro de la fluidez semántica asociado a la edad. Asimismo, dado los resultados discrepantes sobre el efecto de la edad en la fluidez verbal pueden deberse a la falta de control de variable moduladoras, así como a la necesidad de identificar en qué momento del ciclo vital se producen los cambios.

En el análisis cualitativo de la fluidez fonética y semántica no se obtuvo un efecto de la edad en el número de agrupaciones y cambios. Con respecto a la modalidad de fluidez, se producía un mayor número de cambios en fluidez fonética comparado con la consigna semántica, pero sólo en los grupos de 45 ± 2 y 50 ± 2 años. Por último, con respecto a la relación entre las estrategias empleadas y la producción total en cada grupo de edad, nuestros resultados mostraban que una mayor producción en fluidez fonética se relacionaba con la realización de un mayor número de cambios en los tres grupos, pero sólo en el grupo de 40 ± 2 años se relacionó también con la utilización de agrupaciones de mayor tamaño. En cuanto a la fluidez semántica, una mayor producción se relacionó con un la realización de agrupaciones de mayor tamaño sólo en el grupo de 45 ± 2 años, y con la realización de un mayor número de cambios en el grupo de 40 ± 2 años. En el grupo de 50 ± 2 años, la producción en fluidez semántica no mostró relación con ninguna de las dos estrategias.

En cuanto al estado de las **funciones premotoras** en nuestra muestra de *early-middle-age*, no obtuvimos ningún efecto de la edad, tanto en alternancias motoras, como en coordinación recíproca e inhibición motora. No conocemos estudios que analicen los cambios en la funciones premotoras a nivel *intra-middle-age*. En este sentido, nuestros resultados resultan novedosos. En trabajos con muestras de amplio rango de edad, Ardila (2000) tampoco obtuvo un efecto de la edad en las alternancias motoras. Sin embargo, sí describió un deterioro asociado a la edad en coordinación recíproca e inhibición motora. No obstante, este autor incluyó en su estudio una muestra entre 16 y 85 años, no indicando entre qué grupos existían tales diferencias. Se precisan estudios futuros para confirmar nuestros hallazgos en *middle-age* y aclarar la evolución de las funciones premotoras a lo largo de las distintas etapas del desarrollo adulto.

En cuanto a la **memoria verbal**, la edad no mostró ningún efecto significativo en el recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento de Textos. Asimismo, en el TAVEC, únicamente obtuvimos un efecto de la edad en el primer ensayo de la curva de aprendizaje, de tal manera que el grupo de 50 ± 2 años recordaba menos palabras que el grupo de 40 ± 2 . Por tanto, nuestros hallazgos sugieren que durante el periodo de *early-middle-age* no se producen cambios en la capacidad de adquisición, recuperación espontánea y consolidación en memoria verbal. Únicamente se observa un déficit en la adquisición cuando la información es expuesta por primera vez y, específicamente,

cuando la tarea supone el aprendizaje de una lista de palabras supra-span (ensayo uno de la curva de aprendizaje).

Tras la revisión realizada, únicamente hemos identificado los estudios de Zimprich y Mascherek (2010) y Gautam et al. (2011) sobre cambios en memoria verbal *intra-middle-age*. Zimprich y Mascherek (2010) detectaron un declive en un índice de memoria en un análisis longitudinal de 12 años en una muestra de 43,8 (0,9) años en la línea base. Sin embargo, este índice incluía tareas tanto de memoria verbal como visual. La tarea de memoria consistía en el recuerdo inmediato de una lista de 12 palabras en un único ensayo. Las otras dos medidas incluidas en el índice eran el recuerdo inmediato y demorado de material visual (7 imágenes de objetos). Teniendo en cuenta el diseño longitudinal de este estudio, el rango de edad seleccionado, y las tareas administrados, resulta difícil la comparabilidad de los resultados. En cualquier caso, nosotros hemos obtenido diferencias en el primer ensayo de la curva de aprendizaje del TAVEC, coincidiendo con las diferencias apresadas por estos dos autores en un índice que también incluye el recuerdo en el primer ensayo de una lista de palabras. Gautam et al. (2011) encontraron una relación significativa entre la edad y el rendimiento en un índice de memoria que incluía el recuerdo inmediato y demorado en el CVLT. Sin embargo, esta relación era positiva, de tal manera que en el rango de edad de 44 a 48 años, los de mayor edad rendían mejor. Por otro lado, nuestros hallazgos coinciden con los aportados por Haaland et al. (2003) con una muestra de amplio rango de edad (16-89 años). Los autores informaron que el rendimiento en el subtest de Textos de la WMS parecía no variar sustancialmente entre los 16 y 49 años en el recuerdo inmediato y demorado, y entre los 16 y 89 años en el reconocimiento. Estos periodos se solapan en gran medida con la franja de edad incluida en nuestro trabajo (38-52 años). Con respecto al recuerdo en la lista de palabras, nuestro resultados se ven apoyados por los obtenidos en el estudio realizado por Davis et al. (2003). Utilizando el AVLT también en una muestra de amplio rango de edad, no encontraron diferencias significativas en el ensayo 5 de la curva de aprendizaje, el recuerdo demorado y el reconocimiento entre los grupos de 30-45 y 46-60 años. El deterioro de los componentes de recuerdo inmediato y demorado de la memoria episódica es un hallazgo bien documentado en la literatura científica sobre envejecimiento normal (Nyberg et al., 1996; Nilsson et al., 1997, 2004; Nilsson, 2003; Davis et al., 2003; Finkel et al., 2003). No obstante, a pesar del efecto encontrado en los estudios que incluyen amplios rango de edad, este deterioro no parece

producirse hasta alcanzados los 60 años, según los estudios longitudinales. En cambio, los estudios transversales indican que el declive puede estar ya presente desde los 35 años (Nilsson, 2003; Rönnlund et al., 2005). En nuestro trabajo, no se obtuvieron diferencias significativas en el rango de *early-middle-age*, aunque un análisis visual de las puntuaciones muestra que parece existir un declive gradual en el rendimiento asociado a la edad, especialmente en la tarea del TAVEC.

Respecto a la **memoria visual**, no obtuvimos un efecto de la edad en ninguna de las medidas analizadas del 8/30 SRT y del subtest de Dibujos. Es decir, no existían diferencias entre los grupos en el recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento. Según nuestra revisión, el estudio de Haaland et al. (2003) es el único que aporta datos sobre el rendimiento de un grupo de *middle-age* en una tarea aislada de memoria visual. Los resultados publicados por estos autores apoyan los obtenidos en nuestro trabajo con respecto al recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento. Según este estudio, aunque obtuvieron un efecto significativo de la edad en las tres medidas del subtest de Dibujos de la WMS, los grupos homogéneos de rendimiento mostraron que existía un rendimiento similar entre los 40 y 50 años en las tres medidas (grupos homogéneos en recuerdo inmediato: 16-39, 30-49 y 40-89; recuerdo demorado: 16-49, 50-69 y 60-89; reconocimiento: 16-59 y 60-89). Por tanto, parece que no existen cambios significativos *intra-middle-age* en el recuerdo inmediato, demorado y por reconocimiento de material visoespacial y visoconstructivo. Estos hallazgos, junto con los obtenidos en memoria verbal, sugieren que en esta etapa la memoria no parece sufrir cambios significativos. No obstante, estos resultados contrastan con el hecho de que por lo general, cuando las personas en fase de *middle-age* expresan sus quejas cognitivas, refieren con gran frecuencia dificultades en memoria (Lachman, 1991). Es posible que estas quejas de memoria se asocien más con aspectos relacionados con las funciones ejecutivas o acceso al léxico que con un déficit primario en memoria. Recientemente, Haley et al. (2011), demostraron que la relación quejas de memoria y rendimiento en una tarea objetiva mostraba únicamente una tendencia significativa en un grupo de *middle-age* (40-60 años). No obstante, estos autores incluyeron en el índice de memoria variables relacionadas tanto con el recuerdo inmediato, como demorado y por reconocimiento, en las tareas de CVLT y CFT de Rey. Conviene, por tanto, profundizar en futuras investigaciones en los factores explicativos de las quejas de memoria en personas en *middle-age*, y si estas quejas pueden explicarse por un déficit objetivo en funciones

como las ejecutivas, atencionales, acceso al léxico o velocidad de procesamiento, o pueden atribuirse a dificultades reales en la memoria, y en qué componentes en concreto (adquisición, recuperación espontánea, consolidación).

En cuanto a la **memoria procedimental**, no se obtuvo un efecto de la edad en la ejecución de la Torre de Hanoi. Esto es, los distintos grupos de edad no se diferenciaron en el número de movimientos realizados para resolver la tarea, tanto en la curva de aprendizaje, como en el ensayo de recuerdo demorado. Tampoco se diferenciaron en el número de errores cometidos, ni en el tiempo empleado para completar la prueba. No hemos encontrado estudios específicos de *middle-age* que apliquen la Torre de Hanoi. No obstante, nuestros hallazgos se ven apoyados por los estudios incluyendo muestras con amplio rango de edad que no han encontrado un efecto de la edad en esta tarea, tanto en análisis transversales como longitudinales (Rönnlund et al., 2001; Rönnlund et al., 2008).

Con respecto a las funciones lingüísticas, los resultados muestran que no parecen producirse cambios *intra-middle-age* en la capacidad de **denominación por confrontación visual**: no existían diferencias entre los grupos de edad en el número de aciertos, errores y tiempo de respuesta, tanto en sustantivos como acciones. Pineda et al. (1998) encontraron un efecto de la edad en la subtarea de denominación por confrontación visual del TBDA en una muestra incluyendo tres grupos de edad (19-35 / 36-50 / 51-60 años) (TBDA: *Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia*, Goodglass, H. y Kaplan, E., 1972, 1983). Sin embargo, en apoyo a nuestros hallazgos, no obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de 36-50 y 51-60 años. Los rangos de edad no coinciden exactamente con los utilizados en nuestro estudio, pero indican una ausencia de efecto de la edad sobre la denominación en el periodo de *middle-age*. En esta línea, nuestros resultados también se encuentran respaldados por los autores que han descrito que la denominación parece encontrarse invariable como mínimo hasta los 70 años aproximadamente, momento en el que empieza a aparecer un declive significativo (Albert et al., 1988; Nicholas et al., 1985; Tombaugh y Hubley, 1997; Kent y Luszcz, 2002). Sin embargo, discrepan con los resultados aportados por Borod et al., (1980), quien informó que podrían existir cambios en la capacidad de denominación ya entre los 30 y 50 años.

Se llevó a cabo, también, un análisis cualitativo de los errores cometidos por los participantes con el objetivo de profundizar en el estudio del efecto de la edad sobre la denominación por confrontación visual y conocer mejor las variables que pueden estar contribuyendo a las diferencias encontradas. Con respecto a la denominación de sustantivos, no se obtuvo un efecto significativo de la variable tipo de error. Por otro lado, sí se obtuvo un efecto significativo de esta variable de tipo de error en la denominación de acciones. El grupo de edad de 50 ± 2 años cometía significativamente un mayor número de errores de tipo visoperceptivo en comparación con los otros tipos de error. Este patrón, además, sólo se daba en este grupo de 50 ± 2 años, ya que la distribución de los tipos de error en los grupos de 40 ± 2 y 45 ± 2 era homogénea. Estos resultados van en la línea de lo comentado por autores como Morrison et al. (2003), quienes han indicado la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre adultos jóvenes y mayores como posible fuente explicativa de las diferencias en denominación.

Por tanto, tomando en conjunto los resultados sobre la denominación por confrontación visual obtenidos intra-*middle-age*, junto a los datos referidos en el estudio presentado anteriormente con respecto a la comparación entre vejez vs. *middle-age*, podemos señalar que existe una estabilidad en la capacidad de denominación durante la etapa de *middle-age*, que da paso a un deterioro en la transición al inicio de la vejez.

Por último, con respecto a la tarea de **asociación semántica**, se obtuvo un efecto de la edad tanto en los aciertos como en los errores, de tal manera que el grupo de 50 ± 2 años mostraba un peor rendimiento. Por tanto, nuestros resultados indican que parecen existir cambios intra-*middle-age* en el acceso al léxico valorado mediante una tarea de asociación semántica.

Con el objetivo de profundizar en el estudio de las diferencias asociadas a la edad en la evocación de acciones por asociación semántica, se realizaron varios análisis multivariados de medidas repetidas diferenciando tres modalidades de asociación (acción con derivado fonológico (AF), acción con derivado no fonológico (AnF) y acción cognitiva con derivado fonológico (ACF)). Los resultados mostraron que el grupo de 50 ± 2 años producía menos aciertos que el grupo de 40 ± 2 sólo en las modalidades con derivado fonológico (AF y ACF), pero no en la modalidad sin derivado fonológico (AnF). Con respecto a los errores, el grupo de 50 ± 2 años cometía

más errores que el grupo de 40 ± 2 también en AF y ACF. Las modalidades con derivados fonológicos (AF y ACF) consisten en sustantivos que permiten la asociación de una acción derivada de la raíz del sustantivo (por ejemplo, “*idea-idear*”). Sin embargo, los sustantivos de acción sin derivados fonológicos (AnF) no permiten tal asociación derivada (por ejemplo, ante el sustantivo “*campana*”, no es posible decir “*campanear*”, sino que hay que generar acciones no derivadas fonológicamente como “*tocar*”, “*sonar*”, etc). Teniendo en cuenta que una de las consignas de la tarea impide precisamente generar acciones derivadas fonológicamente, se exige la puesta en marcha de procesos de inhibición en las modalidades con derivados fonológicos, lo que aumenta la dificultad de estas dos modalidades. Por tanto, el hecho de que se obtuviese un efecto de la edad únicamente en las modalidades con derivado fonológico puede interpretarse como un efecto del deterioro temprano en el componente ejecutivo de inhibición. Para poner a prueba esta hipótesis realizamos varios análisis de correlaciones bivariadas y parciales. Los resultados mostraron que el número de aciertos y errores correlacionaba con el rendimiento en la lámina 3 del STROOP, tomada como medida de la inhibición ante la interferencia. Además, esta relación significativa se mantenía tras controlar el efecto de las variables nivel cultural y sexo en cuanto a los aciertos. Asimismo, el análisis de la modalidad de asociación semántica demostró que los sujetos obtenían significativamente más aciertos en la modalidad de AF que en la modalidad de ACF. Se repitió este mismo análisis incluyendo la lámina 3 del Stroop como covariable para determinar si el menor rendimiento en la modalidad ACF se debía a un efecto de la capacidad de inhibición o a una mayor dificultad en la misma. Los resultados de este nuevo ANCOVA mostraron que la covariable lámina 3 del Stroop era significativa, pero sin embargo, al controlar su efecto, no variaban los resultados. Por tanto, la mayor dependencia del componente inhibitorio de la modalidad de ACF, así como la mayor dificultad constatada en la menor producción de aciertos en esta modalidad, independientemente de la edad y del control inhibitorio, pone de manifiesto de nuevo que la edad parece tener un mayor impacto sobre aquellas tareas más complejas.

Por tanto, se observa un efecto de la edad sobre la capacidad para evocar acciones asociadas a sustantivos, y este efecto además está modulado por la modalidad de asociación. En este sentido, las diferencias surgen únicamente en las modalidades AF y ACF, siendo ambas las que implican mayor complejidad.

En **resumen**, se ha analizado el efecto de la edad a nivel *intra-middle-age* en una muestra de sujetos entre 38 y 52 años, estableciendo tres grupos de edad de 40, 45 y 50 años (± 2). Los resultados obtenidos de la evaluación de un amplio espectro de funciones cognitivas demuestran que la edad presenta una influencia significativa sobre las siguientes tareas: PC-Vienna, TMT-Color, JLOT, Localización Espacial, TAVEC, CUBOS, tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS) y en el Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS). En todas las tareas el grupo de mayor edad (50 ± 2 años) mostró un peor rendimiento que el grupo más joven (40 ± 2 años), excepto en la tarea de Pc-Vienna, donde el grupo de 45 ± 2 años presentaba un peor rendimiento, y en la tarea de TMT-Color, donde los dos grupos de mayor edad (45 ± 2 y 50 ± 2 años) rindieron peor que el grupo más joven. No obstante, las diferencias encontrado en las distintas tareas cognitivas mostraron un tamaño del efecto pequeño en la mayoría de los casos, indicando un alto solapamiento en el rendimiento de los tres grupos de edad. Únicamente las diferencias en el PC-Vienna, TMT-Color, CUBOS y TGAAS (errores ACF) presentaron un tamaño del efecto mediano (η^2 par entre 0.10 y 0.25). Según este resumen, por tanto, observamos cómo la edad mostró un efecto significativo sobre un escaso número de tareas, esto es, sobre 8 de 24 (33%). De hecho, no se obtuvo ninguna diferencia entre los grupos de edad en el MMSE, PASAT, TMT-A, FRT, Dígitos, STROOP, Fluidez verbal ante consigna fonética, semántica y de acciones, Alternancias motoras, Coordinación recíproca, Inhibición motora, TEXTOS, 8/30 SRT, Dibujos y Torre de Hanoi.

Un análisis detenido y en profundidad de la ejecución de los sujetos nos muestra el siguiente **perfil de afectación** en la comparación *intra-middle-age*: velocidad de procesamiento cognitivo, atención dividida y flexividad cognitiva, orientación visoespacial, funciones visoconstructivas complejas, componente de manipulación de la memoria de trabajo espacial, adquisición inicial de información *supra-span* y acceso al léxico por asociación semántica.

De nuevo, al igual que ocurría en el perfil neuropsicológico de la transición de *middle-age* a vejez constatado en el primer estudio, nuestros hallazgos sugieren que ya desde la fase inicial del *middle-age*, no parece existir un único factor explicativo sobre las diferencias encontradas a nivel cognitivo. En este sentido, las teorías basadas en el deterioro de la velocidad de procesamiento, en el procesamiento visual complejo o en

funciones ejecutivas/prefrontales no pueden dar cuenta por sí solas del conjunto de hallazgos obtenidos. En cambio, nuestros resultados parecen indicar que es la conjunción de estos tres factores lo que puede estar provocando estos cambios objetivados también en la fase de *early-middle-age*, aunque es el factor ejecutivo/prefrontal el que destaca claramente por encima de los otros dos. En esta línea, la mayoría de resultados apuntan a un deterioro del componente ejecutivo/prefrontal (diferencias halladas en memoria de trabajo espacial, adquisición de información supra-span, flexibilidad cognitiva, la relación constatada entre en rendimiento en el TGAAS y el componente de inhibición, y el rendimiento en la tarea de CUBOS). No obstante, tanto el componente de velocidad de procesamiento como el de procesamiento visual complejo también pueden estar involucrados en cierta medida en las diferencias obtenidas en el Pc-Vienna, JLOT, CUBOS y mayor número de errores visoperceptivos que de otro tipo en el TDAS.

Las variables **nivel cultural** y **sexo** tienen aquí también un papel importante sobre el funcionamiento cognitivo. Los resultados obtenidos indican que el rendimiento en las siguientes tareas correlacionaba con la variable nivel cultural: PC-Vienna, TMT-A, TMT-Color, FRT, JLOT, CUBOS, Localización Espacial (inverso), STROOP, Fluidez verbal ante consigna fonética, semántica y de acciones, Coordinación recíproca, Alternancias motoras, Inhibición motora, TEXTOS, Dibujos, Torre de Hanoi, Tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS) y Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS). Esto es, existía una relación significativa entre rendimiento cognitivo y nivel cultural en 19 de las 23 tareas administradas (83%). Además, al tratar el nivel cultural como covariable sobre el efecto de la edad, ésta resultaba significativa en todas las tareas administradas. Por otro lado, el nivel cultural no correlacionaba con el rendimiento en el PASAT, Dígitos, TAVEC y 8/30 SRT. El rendimiento cognitivo también correlacionó con la variable sexo, pero en este caso, aunque en un número similar de tareas que el nivel cultural, en un menor número de variables dentro de cada tarea: Pc-Vienna, TMT-A, TMT-Color, JLOT, CUBOS, Localización Espacial, Fluidez verbal ante consigna semántica y de acciones, Coordinación recíproca, Alternancias motoras, Inhibición motora, TEXTOS (inmediato), TAVEC (curva, lista B y CP), 8/30 SRT, Dibujos (LP y FP), Torre de Hanoi (curva movimientos), Tarea de denominación por confrontación visual de estímulos (TDAS) y Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica

(TGAAS). En este sentido, se constató una relación significativa entre el rendimiento cognitivo y el sexo en 18 de las 23 tareas administradas (78%). Sin embargo, al tratar el sexo como covariable en el análisis del efecto de la edad, ésta mostraba un efecto significativo sólo sobre el JLOT, Coordinación recíproca, Alternancias motoras, Inhibición motora, TAVEC y 8/30 SRT. Por otro lado, no se obtuvo una correlación entre sexo y rendimiento cognitivo en el PASAT, FRT, Dígitos, STROOP y la Fluidez verbal ante consigna fonética.

A diferencia de lo que ocurría en el periodo de edad de 50 y 65 años, en este caso, conviene subrayar la capacidad moduladora del nivel cultural sobre las diferencias asociadas a la edad en varias tareas. En este sentido, una vez controlado el efecto del nivel cultural, aparecieron diferencias significativas entre los grupos de edad en la puntuación total de CUBOS, en la Fluidez verbal ante consigna semántica, aunque en este caso se perdió la significación en el análisis post hoc, y en los aciertos y errores del Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS). Por tanto, en la investigación sobre esta etapa de *middle-age* parece necesario tener en cuenta la influencia del sexo y, especialmente, el nivel cultural, sobre el funcionamiento cognitivo y su relación con la edad.

3.4.2. ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD EN LOS CAMBIOS COGNITIVOS PRODUCIDOS DURANTE LA ETAPA DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

Sobre las diferencias intra-*middle-age* discutidas en el apartado anterior, hemos visto cómo la edad tenía cierta influencia sobre algunas tareas cognitivas (33%) aunque, en cualquier caso, en menor proporción que cuando comparamos *middle-age* y vejez (77%) en nuestro primer estudio. En una segunda fase, nos propusimos analizar la magnitud de los cambios producidos en la *early-middle-age*, en las variables más representativas. En este sentido, quisimos conocer si los cambios o tendencias se producían en la misma magnitud y dirección en todos los sujetos (variabilidad inter-individual) y en todas las funciones cognitivas (variabilidad inter-tarea e inter-funciones), entre los grupos extremos de 40±2 y 50±2 años.

Los resultados obtenidos con respecto a la **variabilidad inter-individual** pusieron de manifiesto que los cambios observados en el grupo de 50 ± 2 años no se producían en la misma magnitud y dirección en todos los sujetos. Es decir, el efecto de la edad no era homogéneo para todas las personas de 50 ± 2 años. Atendiendo a un índice de rendimiento global, ningún sujeto de 50 ± 2 años se desviaba por encima de $-1,5$ Dt con respecto al grupo de 40 ± 2 años, esto es, por encima de lo que podría considerarse patológico a nivel clínico. De hecho, la mayor parte de la muestra (78%) presentaba un rendimiento global en valores cercanos a 0 desviaciones. Incluso 9 sujetos (39%) presentaban un rendimiento global superior al del grupo de referencia, aunque sólo 1 se desviaba más de $+0,5$ Dt, en concreto, $+0,75$ Dt. Sin embargo, cuando profundizamos a nivel de dominios cognitivos, observamos que en la mayoría de ellos, algún sujeto sí rendía por debajo de $-1,5$ Dt (22% de los sujetos en el índice de Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas simples y Funciones Visuales, 17% en Lenguaje, 16% en Velocidad de Procesamiento Motor, y alrededor de 3% en los índices de Funciones Ejecutivas, Memoria y Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas complejas). Únicamente Zimprich y Mascherek (2010) han aportando datos sobre la variabilidad inter-individual intra-*middle-age*. El análisis de estabilidad de la divergencia realizado por estos autores mostraba que las diferencias interindividuales aumentaban con el tiempo para la velocidad de procesamiento y permanecían invariables para inteligencia fluida, cristalizada y memoria. Por tanto, a pesar de la limitación de resultados disponibles en la actualidad sobre *middle-age*, parece que la variabilidad inter-individual descrita en los cambios cognitivos sufridos por personas mayores de 65 años también se encuentra, de alguna manera, presente antes de la etapa de la vejez. Tener en cuenta este aspecto resulta de suma importancia en la investigación sobre la prevención del envejecimiento patológico. Si bien, parece que esta variabilidad forma parte de la normalidad y que, como observamos, algunas personas muestran un rendimiento clínicamente patológico con respecto al grupo de referencia en ciertas funciones, no parece un atrevimiento recomendar el seguimiento clínico de estos sujetos porque podrían mostrar una mayor probabilidad de sufrir un deterioro cognitivo a medio o largo plazo. Además, nuestros hallazgos muestran también la importancia de tener en cuenta aspectos como el sexo y el nivel cultural a la hora de interpretar determinados marcadores cognitivos. En definitiva, la investigación sobre el perfil del envejecimiento normal, centrado también en la fase de *middle-age*, así como sobre aspectos intrínsecos al mismo (variabilidad, influencia de factores

moduladores, etc), es un campo de especial relevancia y que precisa continuar afianzando los hallazgos obtenidos hasta el momento, así como seguir dando respuesta a ciertos aspectos que aún quedan abiertos. De cualquier manera, incluso teniendo en cuenta la variabilidad inter-personal en los cambios cognitivos asociados a la edad, cualquier paciente que muestre un perfil en el límite, o más allá de lo descrito en trabajos como el nuestro, nos hace sospechar que se puede estar ante un candidato a desarrollar algún tipo de enfermedad neurodegenerativa.

Por otro lado, no sólo existía una variabilidad inter-individual en el grado en que los sujetos de 50 ± 2 años se desviaban con respecto al grupo de referencia de 40 ± 2 , sino que también se constató una variabilidad inter-tarea e inter-funciones. Con respecto a la **variabilidad inter-tarea**, nos planteábamos estudiar, a lo largo de las distintas tareas cognitivas, la variabilidad en que el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años se desviaba del grupo de 40 ± 2 años. Es decir, si el grupo de 50 ± 2 años se desviaba por igual en todas las tareas cognitivas. En este sentido, pretendíamos detectar si existían algunas tareas más vulnerables a la edad que otras. Los resultados mostraron que, efectivamente, el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años no se desviaba por igual en todas las tareas cognitivas. De hecho, la variabilidad inter-tarea resultó estadísticamente significativa. Aunque esta desviación era mayoritariamente negativa (83% de las variables), también se constató un mejor rendimiento en el grupo de 50 ± 2 años en 10 de las 60 variables seleccionadas, aunque ninguna de ellas superaba una desviación mayor que $+0,25$. Además, esta desviación positiva no resultaba significativa en ninguna de las variables. Por otro lado, a pesar de que la magnitud de la desviación negativa de las variables no alcanzaba en ningún caso un grado patológico tomando la medida clínica de $-1,5$ Dt, esta desviación sí que resultaba significativa en 19 de las variables (38% de las variables que se desvían negativamente). Este dinamismo del rendimiento cognitivo indicando una desviación mayoritariamente negativa puede interpretarse como una tendencia hacia el deterioro que se confirmó para la mayoría de las variables en nuestro primer estudio, al comparar el grupo de 65 ± 2 años frente al grupo de 50 ± 2 . Volviendo a las 19 variables significativas mencionadas más arriba, 12 resultaron también significativas en el contraste de medias intra-*middle-age* descrito en el apartado anterior: PC-Vienna (tiempo cognitivo), TMT-Color (lámina B, A menos B), CUBOS (puntuación total según WAIS, diseños 9 bloques y total), JLOT (16-30), Localización Espacial (inverso) y TGAAS (aciertos total, AF y ACF, errores total). Con respecto al tiempo cognitivo del

PC-Vienna, este análisis muestra cómo existían diferencias entre los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 . Sin embargo este efecto no se apresaba en el ANOVA realizado *intra-middle-age*. Esto es, cuando se contrastaban los tres grupos, únicamente el grupo de 45 ± 2 años difería significativamente del grupo de 40 ± 2 . Tomando en conjunto los resultados de ambos análisis podemos concluir que con respecto al tiempo de decisión cognitivo medido mediante la tarea de Pc-Vienna, se observa un peor rendimiento en los dos grupos de mayor edad con respecto al grupo más joven ($40\pm 2 > 45\pm 2 = 50\pm 2$). Por otro lado, la desviación resultaba asimismo significativa entre el grupo de 50 ± 2 y el grupo de 40 ± 2 en las siguientes variables: Fluidez semántica, Dibujos (recuerdo inmediato y copia), PC-Vienna (tiempo motor), TAVEC total curva y TDAS (acciones aciertos y errores). Estas diferencias no resultaban significativas sin embargo en el contraste de medias *intra-middle-age*.

Como hemos comentado anteriormente, el deterioro de la fluidez semántica ha sido descrito en *middle-age* por autores como Bolla et al. (1990), Kempler et al. (1998), Foldi et al. (2003) y Singh-Manoux et al. (2012), en muestras con rangos de edad amplios e incluyendo también sujetos de edad avanzada (55-94, 54-99, 40-74 y 45-70, respectivamente). En nuestra comparación de los grupos de 50 ± 2 y 65 ± 2 años obtuvimos este efecto, pero desaparecía al controlar el efecto del nivel cultural. En el análisis *intra-middle-age* se obtuvo también un efecto de la edad sobre el rendimiento en fluidez semántica una vez controlado el nivel cultural, aunque esta significación se perdía en el análisis post hoc. Este efecto se vuelve a recuperar ahora al comparar los grupos extremos, esto es, 40 ± 2 vs. 50 ± 2 años, haciendo pensar inicialmente que efectivamente podría existir un deterioro de esta capacidad entre el inicio y el punto medio del *middle-age*. Sin embargo, este efecto no se obtenía para la fluidez verbal ante consigna fonética (y de acciones), que en la literatura científica parece deteriorarse más rápidamente que la fluidez semántica (Lezak et al., 2004). Además, un análisis más minucioso del rendimiento en fluidez semántica demostró que cuando se controlaba la velocidad de procesamiento cognitivo desaparecían las diferencias entre los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años. Sin embargo, al introducir tanto el nivel cultural como la velocidad de procesamiento cognitivo como covariables, la segunda no resultaba significativa. De este modo, al retirar la covariable velocidad de procesamiento cognitivo y controlar únicamente el nivel cultural volvemos al punto de partida donde sí se obtenían diferencias entre grupos. Por otro lado, el rendimiento en fluidez semántica no

correlacionaba significativamente con la edad tanto cuando se analizaban aisladamente como cuando se controlaba el efecto del nivel cultural y la velocidad de procesamiento cognitivo conjuntamente. En conclusión, las diferencias apresadas entre los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años en fluidez semántica una vez controlado el nivel cultural podrían deberse a la influencia de la velocidad de procesamiento cognitivo. De este modo, cuando se controlan ambas variables, el efecto de la edad desaparece. Sin embargo, dado que en la literatura científica frecuentemente se ha informado un efecto de la edad sobre la fluidez semántica, aunque por lo general en muestras con amplio rango de edad, conviene profundizar en este aspecto en futuros estudios con muestras de *middle-age*. Como comentamos anteriormente, es posible que a pesar de sufrir un deterioro más lento o gradual en comparación a la fluidez fonética (Lezak et al., 2004), este declive sea suficiente para que las comparaciones de rangos de edad amplios detecten diferencias significativas, especialmente cuando no se controla la influencia de variables como el nivel cultural y la velocidad de procesamiento. En este sentido, los estudios referidos anteriormente, así como trabajos que han encontrado un efecto de la edad sobre la fluidez semántica en muestras con amplio rango de edad, no controlan en ningún caso el efecto del nivel educativo o nivel cultural (Bolla et al., 1990; Troyer et al., 1997; Kempler et al., 1998; Tombaugh et al., 1999; Ardila et al., 2000; Troyer, 2000; Foldi et al., 2003; Kosmidis et al., 2004; Brickman et al., 2006; Singh-Manoux et al., 2012). Sin embargo, cuando los autores han controlado el efecto del nivel educativo, el rendimiento en fluidez semántica permanecía estable hasta los 75 años, mostrando un declive sólo a partir de esta edad (Backman y Nilsson, 1996).

Con respecto a las diferencias significativas obtenidas en las otras variables, el peor rendimiento de los sujetos de 50 ± 2 años en el tiempo motor del PC-Vienna, indica un deterioro en la capacidad de realizar respuesta motoras “gruesas” con rapidez. Nuestros resultados aportan además datos novedosos sobre la disociación velocidad de procesamiento cognitivo vs. motor. En este sentido, parece que la modalidad cognitiva se deteriora antes y con mayor rapidez que la modalidad motora, aunque la comparación específica entre los sujetos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años añade que ya en este rango de edad se detectan cambios en el componente motor. Por tanto, nuestros hallazgos apoyan la idea de que el deterioro de la velocidad de procesamiento es uno de los síntomas tempranos del envejecimiento normal, presente ya incluso en la fase de *middle-age* (Schaie 1984;

Baltes et al., 1999; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich y Mascherek, 2010).

El peor rendimiento en la puntuación total de la curva de aprendizaje del TAVEC supone un apoyo más a los resultados obtenidos anteriormente en la comparación 50 ± 2 vs. 65 ± 2 y en la comparación *intra-middle-age*. En este sentido, los hallazgos indicaban una afectación de la memoria verbal más relacionada con los procesos de adquisición y/o evocación espontánea de la información aprendida, que con los procesos de consolidación de la información. Este perfil era evidente en la transición de *middle-age* a vejez. Por otro lado, en la etapa de *early-middle-age* obtuvimos un efecto de la edad únicamente sobre el primer ensayo de la curva de aprendizaje. Este resultado sugería un déficit en la adquisición cuando la información era expuesta por primera vez y, específicamente, cuando la tarea suponía el aprendizaje de una lista de palabras supra-span. En la comparación de los grupos extremos de nuestra muestra de *early-middle-age*, este resultado se complementa además con el déficit constatado en el total de la curva de aprendizaje. Es decir, entre los 40 y 50 años se produce un cambio significativo en la capacidad de adquisición de una lista de palabras supra-span, aunque este déficit no es suficiente para producir diferencias en el recuerdo espontáneo tras demora y de la consolidación del mismo. Además, este déficit sólo se produce en la tarea de aprendizaje de lista de palabras, y no en Textos. Por tanto, la integración de todos estos resultados nos permite sugerir una temporalidad al perfil que ya ha sido definido en la literatura científica sobre envejecimiento normal como alteración de los componentes de adquisición y/o recuperación espontánea, con normalidad en la consolidación (Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003; Haaland et al., 2003; Luo y Craik, 2008; Pansky et al., 2009). De esta manera, entre los 40 y 50 años sólo hemos observado un deterioro en el componente de adquisición, detectado únicamente al comparar los grupos extremos, y apresado sutilmente *intra-middle-age* cuando se presenta por primera vez la lista de palabras supra-span. Posteriormente, en la transición de *middle-age* a la vejez, se confirma la alteración del componente de adquisición, y se objetiva también el deterioro de la recuperación espontánea tras demora. Así, a la edad de 65 años, ya se objetiva el perfil descrito anteriormente de alteración de los componentes de adquisición y/o recuperación espontánea, con normalidad en la consolidación.

Con respecto a las diferencias obtenidas en la tarea de Dibujos (recuerdo inmediato y copia), hay que señalar que el efecto de la edad en el recuerdo inmediato era independiente de las diferencias obtenidas en la copia. Al igual que hemos comentado en el párrafo anterior para la memoria verbal, nuestros resultados en memoria visual también aportan una temporalidad al mismo perfil de deterioro. En este sentido, entre los 40 y 50 años de nuevo sólo se observa un deterioro en el componente de adquisición, detectado únicamente al comparar los grupos extremos. Cuando se comparan las etapas de *middle-age* y vejez es cuando se apresora el deterioro en el componente de recuperación espontánea tras demora, pero no en el de consolidación.

Por último, la comparación de los grupos extremos de nuestra muestra de *early-middle-age* también apresó diferencias en el número de aciertos y errores en la tarea de Denominación de Acciones. En la comparación intra-*middleage* aunque el contraste de medias entre los tres grupos no apresó diferencias, la significación del factor edad apuntaba en esta misma dirección. Este deterioro de la capacidad de denominación por confrontación visual de estímulos pictóricos ha sido frecuentemente informado en trabajos con muestras diversas (Feyereisen, 1997; Nicholas et al., 1985; Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002; Tsang y Lee, 2003).

Finalmente, nos planteamos estudiar la **variabilidad inter-funciones** con la idea de integrar los resultados sobre la variabilidad inter-tarea discutidos más arriba. Una vez conocida la heterogeneidad en la desviación del grupo de 50 ± 2 años a través de las distintas tareas, quisimos saber si este grupo de 50 ± 2 años se desviaba por igual en todos los dominios cognitivos. Los resultados mostraron una variabilidad significativa, de tal manera que los sujetos de 50 ± 2 años no se desviaban homogéneamente en cuanto a las distintas funciones cognitivas. Todas las funciones excepto las premotoras se desvían negativamente del grupo de referencia. No obstante, ningún índice superaba una desviación superior a -1. El dominio cognitivo que experimenta una mayor desviación era el Lenguaje (-0,58), seguido por la Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas simples (-0,54), el índice que agrupa los distintos dominios Visuales (-0,49), la Velocidad de procesamiento motor (-0,41), las Funciones Ejecutivas (-0,34) y la Memoria (-0,24). Esta desviación era significativa en todos los casos. Recordemos que el índice de Lenguaje estaba conformado por medidas de acceso al léxico por confrontación visual y asociación semántica. Por otro lado, el índice de Atención (-0,02)

y la Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas (-0,01) presentaban una desviación prácticamente nula, y las Funciones Premotoras, se desviaban de manera positiva (+0,10). Esto es, el grupo de 50±2 años rendía mejor que el de 40±2 años. No obstante, la desviación en ninguno de estos tres dominios resultaba significativa en el contraste de medias.

Tanto la capacidad de acceso al léxico, como la velocidad de procesamiento cognitivo y motor, han sido frecuentemente descritas en la literatura científica como unas de las funciones más vulnerables al efecto de la edad. De hecho, varios autores han informado de un enlentecimiento temprano ya durante la etapa de *middle-age* (Schaie 1984; Baltes et al., 1999; Soederberg Miller y Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich y Mascherek, 2010). Asimismo, con respecto a la capacidad de acceso al léxico, valorada en esta ocasión mediante una tarea de denominación por confrontación visual y una tarea de generación de palabras por asociación semántica, varios autores han señalado su deterioro, significativo especialmente a partir de los 70 años (Albert et al., 1988; Nicholas et al., 1985; Tombaugh y Hubley, 1997; Kent y Luszcz, 2002). Sin embargo, otros autores como Borod et al., (1980) constatan que ya entre los 30 y 50 años podrían existir cambios en la capacidad de acceso al léxico. La información aportada por nuestros índices simplemente indica el promedio de desviación en un determinado dominio cognitivo al comparar el grupo de 50±2 años frente al de 40±2. Además, esta desviación puede ser significativa o no. Sin embargo, se trata de una desviación en todos los casos que no alcanzó el grado patológico a nivel clínico, por tanto, únicamente señalan tendencias sobre cambios que parecen estar produciendo ya entre los 40 y 50 años (±2) y que pueden alcanzar una magnitud aún mayor al alcanzar la fase de vejez. El rendimiento en las tareas de acceso al léxico por confrontación visual estuvo determinado en parte por los errores de tipo visoperceptivo, tanto en la transición de *middle-age* a vejez (Estudio I), como en el contraste intra-*middle-age*. En esta línea, autores como Morrison et al. (2003) han defendido la existencia de diferencias a nivel visoperceptivo entre jóvenes y mayores como posible fuente explicativa de las diferencias en denominación. Nuestros datos parecen indicar que esta influencia visoperceptiva podría estar presente también ya en los sujetos de 50±2 años, aunque no presentaron un peor rendimiento en tareas visoperceptivas específicas (FRT, Discriminación Visual de Dibujos). Sin embargo, observamos que sí existe una desviación significativa e importante del índice de

capacidad Visual. No obstante, este índice incluía el rendimiento en tareas no sólo visoperceptivas, sino también visoespaciales y visoconstructivas, algunas de las cuales figuraron entre las que presentaban mayor desviación en el análisis inter-tarea (CUBOS y JLOT, ambas con una desviación mayor de -0,65). Varios autores han descrito una alteración de las capacidades visoconstructivas y visoespaciales ya en la etapa de *middle-age* (Wechsler, 1997a; Ryan et al., 2000; Finkel et al., 2003; Zimprich y Mascherek, 2010). En este sentido, nuestros hallazgos sugerían que aunque existe un deterioro de las habilidades visoconstructivas en el envejecimiento normal, únicamente la construcción de diseños tridimensionales se encuentra deteriorada a nivel temprano en *middle-age*. Además, la tarea de Cubos no sólo requiere un procesamiento visual de la información, sino que implica también la realización de diferentes tareas concurrentes para su correcta ejecución, como pueden ser la rotación mental, razonamiento, percepción tridimensional, planificación y búsqueda de soluciones, todo ello modulado por la destreza manipulativa y la velocidad de procesamiento cognitivo y motor. Por tanto, implican en gran medida las funciones ejecutivas y ponen en marcha sistemas neuronales que se extienden prácticamente por todo el cerebro (Ogden, 1990; Junqué y Jurado, 1994; Anstey et al., 2002; Haaland et al., 2003). En este sentido, se entiende también que aparezca como uno de nuestros índices con mayor promedio de desviación.

En siguiente lugar se encontraban las Funciones Ejecutivas. Este dominio cognitivo también se ha sugerido frecuentemente como uno de los componentes más sensibles al envejecimiento (Dempster 1982; West 1996; Tisserand y Jolles, 2003). Incluso, se sostiene que son las primeras funciones cognitivas en deteriorarse. Nosotros no podemos confirmar ni rechazar esta hipótesis con los resultados obtenidos y el tipo de análisis realizado. El hecho de que nuestro índice ejecutivo no haya sido el que más se haya desviado por encima del índice de Lenguaje, no va tampoco en contra de esta afirmación dado que, al menos, está entre los que se desvían de forma significativa.

El índice de Memoria es el último en mostrar una desviación significativa con respecto al grupo de referencia. En la revisión bibliográfica realizada, la afectación de la memoria episódica parece debutar antes de la etapa de vejez. Sin embargo, los estudios sobre memoria en *middle-age* ofrecen resultados inconsistentes, en parte debido a la complejidad intrínseca que presenta este dominio cognitivo, así como a la enorme variabilidad en los rangos de edad incluidos en las muestras de estudio. No obstante, el

perfil de la memoria en la fase de vejez está bien establecido. Los hallazgos parecen converger en que la afectación mnésica en esta etapa se debe, en mayor medida, al deterioro de las fases de adquisición y evocación espontánea, más que a un deterioro en la consolidación de la información (Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003; Luo y Craik, 2008). Nuestros hallazgos obtenidos en la transición de *middle-age* a vejez confirman este perfil. El análisis de la variabilidad inter-funciones apunta también en la misma línea. Un estudio en mayor detalle mostró que la modalidad de recuerdo inmediato presentaba la mayor desviación con respecto al grupo de referencia (-0,33), seguido de la modalidad de recuerdo a largo plazo (-0,22) y recuerdo por reconocimiento (-0,18). Únicamente la desviación en memoria inmediata resultó significativa, y el recuerdo a largo plazo mostró una significación marginal. Además, la memoria verbal y visual se desviaban en la misma magnitud. Por tanto, estos datos coinciden con el perfil de deterioro asociado al envejecimiento normal, e indican una afectación de la adquisición durante el *middle-age*, con una tendencia al deterioro del componente de recuperación espontánea tras demora que se confirmará más tarde en la comparación entre *middle-age* y vejez, y normalidad en el componente de consolidación.

Por último, observamos que tanto el índice de Atención como de Velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas presentaban una desviación prácticamente nula, y las Funciones Premotoras se desviaban de manera positiva. En ninguno de los tres casos esta desviación resultaba significativa. Con respecto a las funciones atencionales, nuestro índice incluía la tarea de mantenimiento atencional del PASAT y la modalidad directa de Dígitos y Localización Espacial. En cuanto al mantenimiento atencional, estudios como el de Obler et al. (1991), Wills y Leathem (2004) y Amato et al. (2006) demuestran la estabilidad de esta función en diferentes tipos de muestras. Sin embargo, otros autores han descrito incluso un mejor rendimiento en los sujetos de mayor edad (Stuss et al., 1987; Ward, 1997), así como el patrón contrario de deterioro asociado a la edad (Stuss et al., 1988; Roman et al., 1990; Brittain et al., 1991; Wiens et al. 1997). Por tanto, como podemos observar, la literatura científica disponible con respecto al rendimiento en el PASAT en etapas previas a la vejez presenta resultados discrepantes. El hecho de que no haya resultados concluyentes hacia una clara alteración, o una clara mejoría, el dato de que en nuestra comparación de los grupos extremos se encontrara en el punto intermedio, con una desviación cercana a cero, no contradice los datos disponibles, pero tampoco nos permite posicionarnos en ninguno de

los dos lados. Con respecto a la modalidad directa de Dígitos y Localización Espacial, algunos autores han referido que ambas tareas se muestran relativamente resistentes a la edad (Wiegersma et al., 1990; Obler et al., 1991; Smith y Earles, 1996; Soederberg-Miller y Lachman, 2000). Asimismo, los estudios sobre memoria de trabajo que utilizan estas variables como medida de la amplitud de la memoria indican que no parecen verse afectados en gran medida por la edad (Baltes et al., 1999; Braver y West, 2008; Luo y Craik, 2008). Por otro lado, el índice de de Velocidad de Procesamiento cognitivo en tareas complejas representaba la velocidad de respuesta en tareas donde a pesar de existir una influencia de la velocidad de procesamiento cognitivo, otras funciones tienen más importancia en el rendimiento en dichas tareas. Dado que este índice incluía el rendimiento en las variables Lámina 1 y 2 del Stroop, y tiempo de aciertos en las tareas de lenguaje TDAS y TGAAS, es posible que parte del efecto de la edad esté ya representado en los índices Ejecutivo y de Lenguaje (acceso al léxico), comentados más arriba. Con respecto a la tarea de Stroop, no se ha observado un deterioro en el rendimiento de las láminas 1 y 2 al comparar *middle-age* y adultos jóvenes (Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006). Por último, con respecto a las Funciones Premotoras, los datos disponibles actualmente son limitados. Ardila (2000) no obtuvo un efecto de la edad en alternancias motoras, pero sí en la coordinación e inhibición motora. No obstante, este autor incluyó en su estudio una muestra con rango de edad amplio, y no indicó entre qué grupos existían estas diferencias (16-30 / 31-50 / 51-65 / 66-85 años). De cualquier manera, la tarea administrada en nuestro protocolo ha resultado tener un efecto techo en todos los grupos de edad (ver anexo 8, pág. 485). Por tanto, una tarea de inhibición con un mayor nivel de dificultad es probable que muestre otro patrón de resultados, quizás similar al obtenido por Ardila (2000).

En resumen, el análisis de la variabilidad inter-funciones pone de manifiesto que entre los 40 y 50 años los cambios en el rendimiento no se producen de manera homogénea en todas las funciones cognitivas. En este sentido, varias funciones se desvían de manera negativa en el grupo de 50 ± 2 con respecto al grupo de 40 ± 2 , pero sin llegar en ningún caso a sobrepasar -1 desviaciones típicas. Además, las funciones que se desvían en mayor medida coinciden con las que han sido descritas en la literatura científica como más vulnerables al efecto de la edad y de deterioro más temprano, a saber: acceso al léxico, velocidad de procesamiento cognitivo y motor, funciones ejecutivas y funciones visuales (con un importante papel de las funciones

visoconstructivas). La memoria se desvía en menor medida, pero también significativamente, y el análisis detallado de sus componentes pone de manifiesto que entre los 40 y 50 años ya existe un deterioro del componente de adquisición, una tendencia hacia la significación en el componente de recuperación espontánea tras demora, y no se observan cambios en el componente de consolidación. Por último, las funciones atencionales (básicamente mantenimiento atencional y focalización o amplitud de memoria), la velocidad de procesamiento cognitivo en tareas complejas y las funciones premotoras no muestran una desviación significativa.

Tras la revisión realizada, únicamente hemos encontrado el estudio de Zimprich y Mascherek (2010) aportando datos sobre un análisis comparativo de índices cognitivos intra-*middle-age*. En un estudio longitudinal de 12 años con una muestra de 43,8 (0,9) años en la línea base encontraron que el índice que mayor desviación negativa mostraba era el de velocidad de procesamiento (tarea similar al TMT-A y Digit Symbol del WAIS) con una d de Cohen para medidas repetidas de -0,74 (Cohen, 1987), seguido de un índice de inteligencia fluida que podría asemejarse a nuestro índice de capacidad Visual (CUBOS y figuras incompletas del WAIS y tarea de habilidad espacial tridimensional), con una d de -0,41. Seguidamente se encontraba un índice de memoria (recuerdo inmediato y demorado de 7 dibujos representando objetos y recuerdo inmediato de lista de 12 palabras), con una d de -0,37. Por último, el índice de inteligencia cristalizada presentaba una desviación positiva (subtareas de figuras incompletas, información y semejanzas del WAIS), con una d de +0,79. A pesar de las diferencias en cuanto a las tareas administradas, así como metodológicas, los resultados obtenidos por estos autores coinciden en gran medida con los nuestros. Por un lado, apoyan la variabilidad inter-funciones asociada a la edad en el periodo de *middle-age*. Por otro lado, discriminan la velocidad de procesamiento y la capacidad visual (con un alto componente ejecutivo) como los dominios que sufren una mayor desviación negativa. La memoria, asimismo, también muestra una desviación negativa. Señalar además, que en el estudio de Zimprich y Mascherek (2010), este índice de memoria tenía una gran carga de memoria inmediata. Si atendemos al subcomponente de memoria inmediata en nuestro trabajo, observamos cómo la magnitud de la desviación es superior al índice de memoria general que hemos referido, y cercano al mostrado por el índice Ejecutivo (ver tabla 145, pág 284).

Por otro lado, Salthouse (2009) también aporta datos comparativos de varios índices cognitivos en una muestra de 18 a 60 años. Según sus resultados, tanto el índice de velocidad de procesamiento^{*1} como el de capacidad visual^{*2} se desviaban un promedio de aproximadamente -1 desviación típica en el rango de edad indicado. Seguidamente, el índice de memoria^{*3} se desviaba un promedio aproximado de -0,7 desviaciones típicas. Por último, el índice de razonamiento^{*4} se desviaba un promedio aproximado de -0,6 desviaciones típicas. El análisis visual de las gráficas presentadas por este autor muestra la desviación aproximada de estos cuatro índices en el periodo de 40 a 50 años (± 2): velocidad de procesamiento (-0,4), capacidad visual (-0,06), memoria (-0,12) y razonamiento (-0,1) (ver Anexo 9, pág 486). Como podemos observar, en el mismo periodo de edad que el seleccionado en nuestro trabajo, las desviaciones aproximadas en el estudio de Salthouse (2009) indica que la velocidad de procesamiento es la que muestra una mayor desviación, de hecho, en valores cercanos a los obtenidos por nosotros. La capacidad visual sin embargo, a pesar de mostrar una desviación cercana a -1 Dt entre los 18 y 60 años, en el periodo de *early-middle-age* muestra bastante estabilidad. Como se aprecia en la gráfica, esto se debe a un rápido declive entre los 22 y 37 años, para pasar a estabilizarse a partir de los 38 y mostrar un último declive, aunque leve, a partir de los 52 años. Este índice visual, al igual que el utilizado en nuestro trabajo, requiere el razonamiento visoespacial y la rotación mental tridimensional, y por tanto, cierta capacidad ejecutiva. Sin embargo, las tareas no son completamente comparables. El índice de memoria mostró una desviación aproximada de -0,12 Dt. En nuestro trabajo esta desviación era ligeramente superior (-0,24), aunque en gran parte comparable. Por último, el componente de razonamiento con una desviación aproximada de -1 Dt. No podemos comparar este índice con ninguno de los utilizados en nuestro trabajo puesto que no administramos tareas de este tipo. No obstante, hay que señalar que la muestra utilizada por Salthouse (2009) incluía sujetos con un nivel educativo notablemente mayor que el de nuestros participantes.

^{*1} Índice de velocidad de procesamiento, incluye las tareas de Digit Symbol del WAIS, y comparación de letras y comparación de patrones (Salthouse y Babcock, 1991).

^{*2} Índice de capacidad visual, incluye las tareas de *Spatial relations* (tarea de correspondencia entre diseños tridimensionales y bidimensionales: Bennett et al., 1997), *Paper folding* (determinar el patrón de agujeros que resultaría de plegar un papel y agujerearlo, Ekstrom et al., 1976), y *Form boards* (determinar qué combinaciones de formas son necesarias para rellenar una forma de mayor tamaño, Ekstrom et al., 1976).

^{*3} Índice de memoria, incluye las tareas de Memoria Lógica y Total de curva de aprendizaje de lista de palabras de la WMS, y pares asociados (Salthouse et al., 1996).

^{*4} Índice de razonamiento, incluye las tareas de Matrices de Raven (Raven, 1962), *Shipley Abstraction* (determinar las palabras o números que completan una secuencia, Zachary, 1986), y *Letter sets* (identificar qué grupo de cinco letras es diferente de los otros, Ekstrom et al., 1976).

3.4.3. CAMBIOS NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

Con respecto a la **sustancia gris cerebral**, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en el volumen de sustancia gris cortical, subcortical, del cerebelo y del volumen global. Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal para corregir las diferencias individuales en el tamaño cerebral, especialmente relacionadas con el sexo. En la literatura científica se ha descrito sistemáticamente un deterioro del volumen de sustancia gris asociado a la edad (Sullivan et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005, 2007; Lemaitre et al., 2005; Walhovd et al., 2005; Smith et al., 2007; Abe et al., 2008; Hutton et al., 2009). A pesar de la abundancia de estudios, no hemos encontrado ningún trabajo que cubra específicamente nuestro rango de edad de *early-middle-age*. No obstante, algunos autores como Hutton et al. (2009) han incluido sujetos adultos jóvenes y en *middle-age* (22-60 años). Estos autores refirieron una relación significativa entre edad y volumen de sustancia gris. Sin embargo, la medida de volumen global incluía la sustancia gris cortical y subcortical, al igual que la nuestra, pero añadía asimismo la sustancia gris del cerebelo. Además, tanto las diferencias metodológicas como la selección de un rango de edad más amplio pueden explicar las discrepancias en los resultados. Con respecto al cerebelo, Raz et al. (2005) obtuvieron una relación no lineal entre el volumen de la sustancia gris de esta estructura y la edad, en el rango de 31 a 83 años. Además constataron que la pérdida de volumen se pronunciaba sensiblemente a medida que aumentaba la edad, en especial, a partir de la década de los 50 años. El resto de estudios que han referido un efecto de la edad y el volumen de sustancia gris utilizan muestras de amplio rango de edad (Sullivan et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005, 2007; Walhovd et al., 2005; Abe et al., 2008) o están centrados en la etapa de vejez (Lemaitre et al., 2005; Smith et al., 2007) (ver tabla 6, pág. 63). En todos los estudios se constata que la pérdida de sustancia gris en relación a la edad es constante, progresiva y lineal. Sin embargo, la tasa de deterioro no es tan precipitada como la descrita, por ejemplo, en la sustancia blanca a partir de los 65 años. Este hecho puede explicar la ausencia de diferencias en nuestros análisis. En un rango de edad tan reducido, esto es, 10 años, la tasa de deterioro en sustancia gris no parece ser tan grande como para resultar significativa, a pesar del declive sutil constatado, al menos, en nuestro periodo de edad.

El análisis a nivel de regiones corticales mostró que existía un efecto de la edad sobre el volumen de dos áreas concretas, la *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho y el giro supramarginal izquierdo. En la primera de ellas, la *pars triangularis*, el grupo de 50±2 años presentaba un menor volumen que el grupo de 45±2. El hecho de que estas diferencias no se hayan obtenido en relación con el grupo de 40±2 años, indica que se trata posiblemente de un resultado artefactual. Con respecto al giro supramarginal, el grupo de 50±2 años presentó un menor volumen que el grupo de 40±2. Las diferencias obtenidas en estas dos áreas, en sentido amplio, encuentran apoyo en la literatura científica actual relativa a los cambios corticales asociados a la edad. En esta línea, la región que muestra una mayor relación con la edad es la corteza frontal, seguida de la corteza parietal (Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Allen et al., 2005).

La *pars triangularis* (Brodmann 45), es una región específica del área asociativa prefrontal, situada en la circunvolución inferior del lóbulo frontal. Podría considerarse incluida dentro de la corteza asociativa prefrontal dorsolateral en una definición amplia de la misma, formando parte del sistema anterior perisilviano para el lenguaje. Aunque no conocemos ningún estudio específico de middle-age, el deterioro asociado a la edad de la corteza prefrontal dorsolateral y, en concreto, de la circunvolución frontal inferior, ha sido descrito frecuentemente en la literatura científica. Por ejemplo, Brickman et al. (2005) y Kennedy et al. (2009) encontraron que la corteza dorsolateral era la región que mayor asociación mostraba con la edad. Otros autores han descrito que ya en la adultez temprana se observa una reducción significativa en el volumen de la corteza dorsolateral, mostrando un declive mínimo durante middle-age y el envejecimiento tardío (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Zimmerman et al., 2006). Con respecto a la circunvolución frontal inferior, Gautam et al. (2011) describieron que el grupo en fase de vejez (64-68 años) presentaba un menor volumen en esta región en comparación con el grupo en fase de middle-age (44-48 años). En estudios sobre grosor cortical también se ha detectado un deterioro asociado a la edad en la circunvolución frontal inferior, especialmente del hemisferio derecho (Ziegler et al., 2010).

Por otro lado, el giro supramarginal (Brodmann 40) es una región situada en la parte inferior del lóbulo parietal, a nivel perisilviano, que forma parte de la corteza asociativa heteromodal parieto-temporo-occipital implicada en procesos perceptivos, lingüísticos, praxias, memoria de trabajo, etc. El deterioro de la corteza parietal

asociado a la edad también es un dato referido frecuentemente en la bibliografía, y varios autores, además, defienden que es la siguiente región cortical, después de la corteza frontal, en cuanto al grado de atrofia (Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Abe et al., 2008; Dennis y Cabeza, 2008). Con respecto al giro supramarginal en concreto, algunos autores como Resnick et al. (2003) han descrito un deterioro asociado a la edad en la región parietal inferior. En el estudio de Resnick et al. además, coincidiendo con nuestros hallazgos, constataron un mayor deterioro de la región parietal inferior del hemisferio izquierdo. Sowell et al. (2003) describieron un aumento de la densidad de sustancia gris en la región parietal inferior hasta los 30 años, permaneciendo estable durante un periodo y mostrando un declive precipitado en las últimas décadas, también especialmente en el hemisferio izquierdo. Por último, utilizando la misma técnica que nosotros en los siguientes dos estudios, Fjell et al. hallaron un mayor grosor cortical en adultos jóvenes comparado con adultos de edad avanzada en giro supramarginal bilateral, especialmente en el hemisferio derecho (Fjell et al., 2006), y un deterioro del giro supramarginal bilateral mayor que el deterioro cerebral global, durante un año de seguimiento, en sujetos entre 60 y 91 años (Fjell et al., 2009). Sin embargo, otros autores como Raz et al. (2004) no han encontrado una relación significativa entre una medida de la región parietal inferior y la edad. No obstante, en el caso de Raz et al., esta medida era bilateral y además sólo incluía una porción del área 40 de Brodmann.

El análisis del volumen de la sustancia gris de regiones subcorticales mostró que existía un efecto de la edad sobre el volumen de la amígdala izquierda. En este sentido, el grupo de 50 ± 2 años presentaba un menor volumen que el grupo de 45 ± 2 , pero no que el grupo de 40 ± 2 años. La inspección visual de las medias y desviaciones muestra que la media del grupo de 40 ± 2 años era exactamente igual que la del grupo de 45 ± 2 . De hecho, una comparación T-test entre los dos grupos extremos confirmaba que el grupo de 50 ± 2 años presentaba un menor volumen que el grupo de 40 ± 2 . Por tanto, nuestros resultados pueden interpretarse como una evidencia a favor de un efecto de la edad sobre el volumen de la amígdala izquierda, de tal manera que el grupo de mayor edad (50 ± 2 años) presenta un menor volumen. Este hallazgo se encuentra apoyado en la literatura científica por varios estudios que han encontrado una relación negativa significativa entre volumen de la amígdala y edad en muestras con amplio rango de edad (Allen et al., 2005; Walhovd et al., 2005).

Por último, el análisis del volumen de sustancia gris realizado a nivel de *voxel* constató que, una vez controlado la influencia del nivel cultural y el sexo sobre el volumen de la sustancia gris, la edad mostraba un efecto en dos *clusters* del lóbulo frontal, incluyendo varias áreas del hemisferio derecho (corteza orbitofrontal, insular, *pars triangularis*, *opercularis* y polo frontal), así como varias áreas del hemisferio izquierdo (región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora). El análisis post hoc de comparaciones por pares mostró que el grupo de 40±2 años presentaba un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 50±2 años en varias regiones del lóbulo frontal bilateral, temporal, parietal y occipital izquierdo, así como en el putamen y pálido izquierdo. Estos hallazgos coinciden con los obtenidos por otros autores. En concreto, el efecto de la edad sobre el lóbulo frontal ha sido descrito en numerosas ocasiones. En la línea de nuestros resultados, se ha descrito un efecto de la edad sobre el giro precentral (Salat et al., 2004; Grieve et al., 2005; Ziegler et al., 2010, Kennedy et al., 2009), la corteza prefrontal lateral (giro frontal superior, medio) (Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011) y el polo frontal derecho (Tisserand et al., 2004). Con respecto al lóbulo temporal, el efecto de la edad, especialmente sobre las regiones laterales, también ha sido referido en los trabajos de Tisserand et al. (2004), Allen et al. (2005), Ziegler et al. (2010) y Hutton et al. (2009). Por otro lado, no obtuvimos un efecto de la edad sobre el hipocampo y la corteza temporomedial adyacente. Estos resultados coinciden con los datos aportados por Insausti et al. (1998), Raz et al. (1998, 2005), Good et al. (2001), Salat et al. (2004) y Grieve et al. (2005), así como con los que defienden un deterioro de estructuras temporomediales únicamente en edades avanzadas (Raz et al., 2005; Curiati et al., 2009). Con respecto al lóbulo parietal, ya comentamos más arriba varios trabajos que apoyaban nuestros resultados con respecto al efecto de la edad sobre el giro supramarginal (Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Fjell et al., 2006 y 2009). En cuanto al giro postcentral, Salat et al. (2004) también obtuvieron un deterioro en el grosor cortical asociado a la edad en esta región a nivel bilateral. Sin embargo, tanto Salat et al. (2004), como Ziegler et al. (2010), no encontraron una influencia significativa de la edad sobre el cíngulo posterior y la precuña. Por otro lado, el efecto de la edad sobre las regiones occipitales, aunque es un hallazgo menos frecuente en la literatura sobre envejecimiento normal, también ha sido descrito por varios autores (Raz et al., 1998; Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Lemaitre et al., 2005; Ziegler et al., 2010). Por ejemplo, tanto Salat et al. (2004) como Ziegler et al. (2010), han indicado un efecto de la edad sobre el grosor cortical del giro

lingual. Por último, con respecto a las estructuras subcorticales, el efecto de la edad sobre el putamen y pálido izquierdo también ha sido referido por autores como Walhovd et al. (2005), Zimmerman et al. (2006), Abe et al. (2008) y Pagani et al. (2008). No obstante, parece que por lo general, el putamen y el globo pálido muestran una menor tasa de deterioro con respecto al resto de estructuras subcorticales (Lang et al., 2001; Raz et al. 2003). De hecho, Walhovd et al. (2005) no encontraron ningún efecto de la edad sobre el volumen del globo pálido. Nuestros resultados en la comparación de los grupos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años sin embargo sugieren que en este intervalo de edad sólo se aprecian diferencias significativas en el volumen de estas dos estructuras, putamen y globo pálido. De cualquier manera, con respecto a las estructuras subcorticales, es necesario la realización de estudios futuros utilizando técnicas adecuadas para el análisis de estructuras subcorticales dado que, por lo general, los trabajos hasta ahora se han centrado más en la corteza cerebral.

Asimismo, el grupo de 45 ± 2 años también presentaba un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 50 ± 2 años en varias regiones del lóbulo frontal derecho, caudado y acúmbens derecho. Estos hallazgos coinciden de nuevo con los obtenidos por otros autores. En concreto, ya comentamos en el párrafo sobre ROIs corticales varios trabajos que apoyaban nuestros resultados con respecto al efecto de la edad sobre el giro frontal inferior, tanto específicos (Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011), como analizando medidas de la corteza dorsolateral (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Brickman et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Kennedy et al., 2009). Asimismo, nuestros resultados con respecto al efecto de la edad sobre la corteza orbitofrontal y la ínsula se ven también apoyados por la literatura científica (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Tisserand et al., 2004; Zimmerman et al., 2006; Hutton et al., 2009). Por último, con respecto al efecto de la edad encontrado sobre el volumen del caudado, varios autores han señalado que esta estructura es la que mayor deterioro presenta asociado a la edad entre las distintas estructuras subcorticales (Chakos et al., 1994; Lang et al. 2001; Lieberman et al., 2001; Tauscher-Wisniewski et al. 2002; Raz, 2003, 2005; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006). En este sentido, llama la atención que no hayamos obtenido tal efecto en la comparación entre los grupos extremos de 40 ± 2 y 50 ± 2 años. Con respecto a las diferencias encontradas sobre el volumen del núcleo acúmbens, prácticamente no existen estudios en la literatura científica que analicen esta estructura. No obstante, nuestros resultados coinciden con los aportados por Walhovd et

al. (2005). Por otro lado, no había diferencias en el volumen a nivel de *voxel* entre los grupos de 40 ± 2 y 45 ± 2 años de edad.

Tomados en conjunto los resultados descritos hasta aquí en cuanto al análisis del volumen basado en el *voxel*, podemos señalar cómo en esta etapa de *early-middle-age* se apresora un efecto de la edad, especialmente sobre las estructuras frontales. De hecho, este efecto es significativo no sólo al comparar los grupos extremos, sino también en un intervalo de 5 años. En este sentido, al comparar los grupos de 45 ± 2 vs. 50 ± 2 años, se apresoran diferencias en regiones del lóbulo frontal derecho y a nivel subcortical en caudado y acúmbens, también en el hemisferio derecho. Cuando aumentamos el intervalo de la comparación aparecen también diferencias en regiones temporales laterales, corteza parietal y occipital, y a nivel subcortical en putamen y globo pálido, con un claro protagonismo del hemisferio izquierdo en todas las áreas descritas. Además, las diferencias en el lóbulo frontal se extienden también al hemisferio izquierdo. Por tanto, si queremos sugerir la temporalidad de las diferencias encontradas entre los 40 y 50 años (± 2), se constata una estabilidad en el volumen durante los primeros cinco años. Entre los 45 y 50 años aparecen las primeras diferencias afectando únicamente al hemisferio derecho (lóbulo frontal, caudado y acúmbens), de tal modo que al comparar los grupos extremos de 50 y 40 años se objetivan también diferencias en el hemisferio izquierdo y regiones posteriores (lóbulo frontal, temporal lateral, parietal, occipital, putamen y globo pálido). El hecho de que únicamente se obtengan diferencias en el lóbulo frontal en el intervalo de 5 años, podría ser indicativo de que precisamente el lóbulo frontal presenta un deterioro más rápido que el resto de regiones en este rango de edad. Este hallazgo está apoyado por una buena cantidad de estudios que describen la mayor vulnerabilidad y tasa de deterioro del lóbulo frontal en el envejecimiento normal (Raz et al., 1997, 1998, 2004, 2005; Resnick et al., 2003; Tisserand y Jolles, 2003; Tisserand et al., 2004; Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Abe et al., 2008; Gunning-Dixon et al., 2009; Kalpouzos et al., 2009). Además, las diferencias obtenidas en cuanto al caudado y acúmbens en el mismo intervalo de 5 años, redundan asimismo en la mayor vulnerabilidad del lóbulo frontal, en tanto en cuanto forman parte de los circuitos de conexiones córtico-subcorticales de la corteza frontal (Junqué y Barroso, 1994). De hecho, estos circuitos córtico-subcorticales del lóbulo frontal pueden ofrecer una explicación integrada a nuestros hallazgos. En este sentido, por ejemplo, el circuito oculomotor incluye, además de la

corteza oculomotora frontal, la corteza dorsolateral (áreas 9 y 10), parietal posterior (área 7), caudado y globo pálido, estructuras presentes en nuestros resultados, además de la sustancia negra. Del mismo modo, los circuitos prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y límbico, también implican estructuras que resultaron significativas en nuestros análisis, como el caudado, globo pálido, acúmbens, las cortezas orbitofrontal y temporal lateral superior, y la amígdala, además de otras estructuras como el temporal lateral inferior, hipocampo, corteza parahipocampal, cíngulo anterior, tálamo y sustancia negra (Junqué y Barroso, 1994). Asimismo, la presencia de un predominio del hemisferio derecho en la comparación de 5 años se ven apoyados también parcialmente por lo sugerido por Resnick et al. (2003), quienes defienden una mayor vulnerabilidad del hemisferio derecho. Sin embargo, vemos que al comparar los grupos extremos, aparecen diferencias en varias regiones del hemisferio izquierdo, pero no se añaden nuevas diferencias en el hemisferio derecho.

Un último dato a señalar es que el grupo de 50 ± 2 años mostró un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 40 ± 2 años en un *cluster* que incluía la región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora del hemisferio izquierdo. En este sentido, Ziegler et al. (2010) también obtuvieron un mayor grosor cortical en el grupo de mayor edad en el cíngulo, aunque en este caso la región era más posterior y estaba situada en el hemisferio derecho.

Para finalizar esta primera parte dedicada a la sustancia gris, señalar que también se realizó un estudio del efecto de la edad sobre el grosor cortical. Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos de edad bilateralmente sobre el giro frontal medio (región caudal), orbitofrontal lateral derecho y marginalmente sobre el giro precentral derecho. En todas estas regiones el grupo de 40 ± 2 años mostraba un mayor grosor cortical que el grupo de 50 ± 2 años. Estos resultados, además, no podían atribuirse al efecto del nivel cultural y del sexo, puesto que se controló su efecto estadísticamente cuando resultó necesario. Estos hallazgos son un nuevo apoyo a lo comentado anteriormente, es decir, la mayor vulnerabilidad del lóbulo frontal a la edad, y se encuentran referidos en la literatura científica.

Integrando los resultados obtenidos del análisis de volumen (ROIs y VBM), así como de grosor cortical (ROIs), la mayoría de regiones que mostraron cambios asociados a la edad se corresponden con la corteza asociativa (por ejemplo, giro

supramarginal parietal, región caudal del giro frontal medio, orbitofrontal lateral derecho, etc). La mayor vulnerabilidad de la corteza asociativa en comparación con las cortezas sensoriales primarias sugiere que el deterioro sigue un patrón inverso al de maduración durante el neurodesarrollo (Raz et al., 1997; Braak et al., 1999). En este sentido, las últimas regiones en completar el proceso de mielinización se deterioran antes que las primeras regiones en madurar (Pfefferbaum et al., 2000; Raz, 2000; Sowell et al., 2003; Bartzokis et al., 2004; Lemaitre, 2005; Davis et al., 2009). Sin embargo, otras hipótesis basadas en la disfunción de los principales sistemas de neurotransmisores podrían explicar también este patrón de deterioro. De hecho, el deterioro asociado a la edad de los sistemas dopaminérgico (Volkow et al., 2000) y colinérgico (Podruchny et al., 2003), que proyectan respectivamente al lóbulo frontal y las estructuras límbicas, podrían asimismo estar asociados a este patrón de deterioro. En la línea de estas afirmaciones, la corteza dorsolateral frontal es la última área en mielinizarse en el desarrollo del sistema nervioso central. Además, con respecto a los sistemas de neurotransmisores, existen evidencias de que la dopamina desempeña un papel particularmente importante en la corteza dorsolateral.

En resumen, los resultados del análisis de la sustancia gris cerebral muestran que, a pesar de que no se obtuvo un efecto de la edad sobre las medidas globales de volumen, a medida que se concreta el nivel de análisis se detectan diferencias incluso en un rango de edad tan reducido como el de la muestra del presente trabajo (38-52 años). En este sentido, el análisis de ROIs mostró un declive en el volumen de sustancia gris en el giro supramarginal izquierdo y la amígdala izquierda. También se obtuvo un efecto de la edad sobre la *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho, pero este resultado podría ser artefactual y, de momento, debe considerarse con cautela hasta que sea aclarado en trabajos futuros. El análisis exploratorio basado en el *voxel* apresó además cambios en varias regiones del lóbulo frontal bilateral, temporal, parietal y occipital izquierdo, así como a nivel subcortical en el putamen y pálido izquierdo, y caudado y acumbens derecho. Asimismo, el grupo de 50 ± 2 años mostró un mayor volumen de sustancia gris que el grupo de 40 ± 2 años en la región anterior del cíngulo, giro paracingular y corteza suplementaria motora del hemisferio izquierdo. En la misma línea, el análisis de ROIs del grosor cortical mostró un declive asociado a la edad sobre el giro frontal medio (región caudal) a nivel bilateral, el orbitofrontal lateral derecho, y a

nivel marginal sobre el giro precentral derecho. Estos hallazgos se ven apoyados por los resultados publicados en trabajos con muestras de amplio rango de edad y, además, aportan de manera novedosa datos sobre el efecto de la edad durante la etapa de *early-middle-age*. Además, se ha hecho evidente el especial protagonismo del lóbulo frontal, aunque también se obtuvieron *clusters* significativos en regiones temporales, parietales y occipitales, así como en la sustancia gris subcortical.

Con respecto a la **sustancia blanca**, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de edad en el volumen de la sustancia blanca cerebral ni sustancia blanca del cerebelo. Además, tampoco se obtuvo un efecto de la edad sobre una medida global del cuerpo calloso, ni sobre cinco subdivisiones del mismo (anterior, medio-anterior, central, medio-posterior y posterior). Todas las medidas estaban relativizadas por el volumen intracraneal. Esta ausencia del efecto de la edad ha sido referida en estudios específicos de *middle-age* (Fjell et al., 2008), así como incluyendo muestras con amplio rango de edad (Sullivan et al., 2004; Abe et al., 2008), adultos jóvenes y en fase de vejez (Madden et al., 2004), adultos en *middle-age* y vejez (Tisserand et al., 2004) o muestras exclusivas de vejez (Smith et al., 2007). Cabe mencionar especialmente el estudio de Fjell et al. (2008) por tratarse de un trabajo específico sobre *middle-age*. Los autores no encontraron ninguna relación entre edad y volumen global de sustancia blanca en sujetos normales entre 40 y 60 años, aunque sí en el análisis regional. Además, sabemos que la evolución del volumen de sustancia blanca con la edad es curvilínea, y no lineal, como en el caso de la sustancia gris. De este modo, también en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, frecuentemente se ha descrito un aumento de volumen hasta aproximadamente los 35 años, mostrando estabilidad durante la etapa de *middle-age*, para comenzar a decrecer a partir de los 55-60 años (Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Raz et al., 2005; Madden et al., 2009a, 2009b; Walhovd et al., 2005). Dado el rango de edad seleccionado en nuestro estudio, era de esperar la ausencia del efecto de la edad, al menos en las medidas de volumen global. En cuanto al análisis regional, decidimos llevar a cabo un estudio de la integridad de la sustancia blanca, en lugar de un estudio del volumen regional.

Con respecto a los resultados obtenidos en el estudio de la integridad de sustancia blanca a partir de imágenes de Tensor de Difusión, no apresamos ninguna diferencia entre los grupos, tanto en las medidas globales como regionales, en ninguno

de los cuatro índices analizados (FA, MD, AD y RD). Además se controló la influencia de las variables nivel cultural y sexo cuando resultó necesario. De hecho, cabe destacar la importante influencia mostrada por el sexo sobre las medidas de FA y RD. Posteriormente se discuten algunos aspectos sobre los resultados obtenidos con respecto al efecto del nivel cultural y el sexo a nivel neuroanatómico. Con respecto a las medidas globales de los índices analizados, nuestros resultados son coherentes con lo referido por otros autores. En este sentido, aunque se ha descrito un decremento progresivo de la FA y un aumento de la MD con la edad, es a partir de los 60 años cuando se observan las mayores diferencias (Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Fjell et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Hsu et al., 2009; Madden et al., 2009a;). Los índices de AD y RD han sido menos estudiados. Hsu et al. (2009) encontró que ambos, AD y RD, experimentaban un ligero decremento y estabilidad hasta los 40 años aproximadamente, con un incremento acelerado partir de los 50 años.

En cuanto al análisis regional de las medidas de difusión, tras la revisión realizada, únicamente hemos encontrado un estudio específico de *middle-age*. En dicho trabajo, Fjell et al. (2008) analizaron la FA, AD y RD en una muestra de sujetos sanos entre 40 y 60 años. Los resultados mostraron un deterioro de FA y AD bilateralmente en distintas regiones frontales, temporales y parietales, así como un deterioro de RD bilateral en regiones frontales y temporales, y en regiones parietales del hemisferio izquierdo. Sin embargo, en comparación con nuestra muestra, este estudio incluían también sujetos entre 50 y 60 años, quizás el periodo de *middle-age* donde más cambios se produzcan en la integridad de sustancia blanca, como indican los estudios con medidas globales, especialmente en el caso de AD y RD (Hsu et al., 2009). Este hecho, junto con las diferencias en cuanto a la técnica de análisis de los datos de difusión, podrían explicar las discrepancias con nuestros resultados. Los trabajos llevados a cabo con muestras de amplio rango de edad, así como comparando adultos jóvenes y de avanzada edad, coinciden en señalar un efecto de la edad sobre el índice de FA en regiones cerebrales extensas (Sullivan et al., 2001; Salat et al., 2005; Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Ziegler et al., 2010; Hsu et al., 2009; Kennedy y Raz, 2009; Madden et al., 2009b), especialmente en la sustancia blanca de regiones fronto-temporales. No obstante, pocos estudios de DTI se han centrado en regiones temporo-parietales, y además, han encontrado resultados divergentes. El estudio de los índices de MD, AD y RD es menos abundante. De

cualquier manera, trabajos realizados con diferentes tipos de muestra también han referido regiones extensas donde MD, AD y RD se deterioran con la edad (Abe et al., 2008; Sullivan et al., 2008; Vernooij et al., 2008; Hsu et al., 2009; Zahr et al., 2009), especialmente en regiones fronto-temporales y periventriculares. Sin embargo, por ejemplo, Madden et al. (2009a) no obtuvieron un efecto de la edad en la medida de AD a comparar adultos jóvenes (18-27 años) frente a adultos en fase de vejez (60-85 años). Por tanto, en la actualidad, el estudio del efecto de la edad sobre la integridad de la sustancia blanca es campo emergente, que está aportando multitud de resultados, pero que en ocasiones aún resultan discrepantes. Por ejemplo, a pesar de que frecuentemente se ha observado un mayor deterioro en las regiones anteriores, pocos estudios se han centrado en las regiones más posteriores y, algunos de ellos, incluso han encontrado un efecto de la edad por ejemplo en la FA occipital (Kennedy y Raz, 2009) o en la FA temporal y parietal (Head et al., 2004). Además, de momento, los trabajos se están centrando en muestras con amplios rangos de edad. Es necesario por tanto definir también paralelamente los cambios a nivel intra en las diferentes etapas, como por ejemplo pudiera ser *middle-age* o la vejez, tanto desde una perspectiva transversal como longitudinal. En este sentido, nuestros resultados y los presentados por Fjell et al. (2008) suponen datos novedosos con respecto a la fase de *middle-age*. No obstante, es necesario la realización de estudios futuros para confirmar si nuestros datos y los encontrados por Fjell et al. son compatibles o deben ser matizados.

En resumen, considerando los resultados comentados sobre sustancia blanca, podemos afirmar que no hemos detectado diferencias en el volumen y la integridad de la misma en nuestra muestra de sujetos entre 38 y 52 años. Además, estos hallazgos se encuentran apoyados en gran parte por otros autores.

Como **resumen global** de los resultados obtenidos en las distintas técnicas de análisis de IRM que hemos utilizado, hemos constatado que, en nuestra muestra de sujetos entre 40 y 50 años (± 2), se producen ciertos cambios a nivel regional en la sustancia gris, aunque no lo suficientemente relevantes como para ser detectados mediante las medidas globales (sustancia gris total, sustancia gris cortical, subcortical y cerebelo). Estos cambios suponen un declive tanto del volumen como del grosor cortical, especialmente en regiones frontales bilaterales, aunque también se encuentran implicadas varias regiones temporales, parietales y occipitales del hemisferio izquierdo,

así como putamen y pálido izquierdo, y caudado y acúmbens derecho. No obstante, hay que recordar que los resultados obtenidos a nivel de *voxel* suponen un estudio preliminar y exploratorio, debido a la no corrección de comparaciones múltiples. De cualquier manera, nuestros hallazgos suponen un apoyo a la hipótesis del patrón de deterioro antero-posterior en el envejecimiento normal (Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon et al., 2008; Bennett et al., 2009), tanto por los hallazgos obtenidos a nivel cortical, como por la implicación de varias estructuras subcorticales que forman parte de los circuitos córtico-subcorticales del lóbulo frontal. Un hallazgo a señalar es que también se observó un aumento del volumen con la edad en un *cluster* situado a nivel medial del lóbulo frontal. Por otro lado, en este rango de edad, no hemos apresado una influencia de la edad en cuanto al volumen e integridad de la sustancia blanca. Nuestros hallazgos coinciden en gran parte con la literatura científica actual y, además, ofrecen datos novedosos con respecto a la fase de *middle-age*. No obstante, algunos resultados deben ser confirmados en estudios futuros, especialmente los referidos a la integridad de la sustancia blanca, tanto en estudios específicos de *early-middle-age*, como en estudios que abarquen toda la etapa de *middle-age* (40-60 años) e incluyan, recomendablemente, otras etapas como adultos jóvenes y vejez. Asimismo, es necesario confirmar estos resultados en estudios longitudinales.

Por último, con respecto al efecto modulador de las variables **nivel cultural** y **sexo**, a pesar de que el estudio detallado de su influencia sobre el sustrato neuroanatómico no constituía un objetivo central de nuestro trabajo, nos propusimos conocer su posible efecto para así tratar de controlarlo estadísticamente y aislar el efecto de la variable edad. Tanto el sexo como el nivel cultural mostraban un efecto significativo sobre el sustrato neuroanatómico. En el caso del sexo, mostró un efecto generalizado sobre sustancia gris (cortical y subcortical) y sustancia blanca (FA y RD). El efecto del nivel cultural resultó algo más modesto, pero se observó una influencia sobre la sustancia gris cortical (especialmente sobre los lóbulos frontal, parietal y occipital, incluyendo el hipocampo derecho) y subcortical. Por tanto, resulta evidente la necesidad de tener en cuenta estas dos variables, nivel cultural y sexo, a la hora de estudiar el efecto de la edad sobre el sustrato neuroanatómico. De hecho, se puede apreciar la importancia de la variable sexo, por ejemplo, en las medidas de integridad de la sustancia blanca. En este sentido, se obtuvo un efecto generalizado del sexo sobre los índices de FA y RD, frente a la ausencia del efecto de la edad. En otros análisis, como

por ejemplo el estudio de volumen en las distintas ROIs corticales, tanto el sexo como el nivel cultural mostraron un mayor efecto que la propia edad. Mientras el sexo presentó un efecto sobre 20 variables (30%), y el nivel cultural sobre 11 variables (17%), la edad lo hizo únicamente sobre 2 variables (3%).

3.4.4. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y NEUROANATÓMICOS ASOCIADOS A LA EDAD DURANTE EL PERIODO DE *EARLY-MIDDLE-AGE*

En último lugar, una vez definidos los cambios cognitivos asociados a la edad durante el periodo de *early-middle-age*, así como los cambios neuroanatómicos, un objetivo específico del presente estudio era asimismo estudiar la posible relación entre ambos. Con respecto a las medidas cognitivas, se obtuvo un efecto significativo de la edad sobre la velocidad de procesamiento y atención, funciones visoespaciales y visoconstructivas, memoria de trabajo y funciones lingüísticas. En cuanto a las medidas neuroanatómicas, tomando únicamente los resultados del análisis de ROIs (volumen y grosor cortical), la edad mostró un efecto significativo sobre varias regiones frontales (giro medio caudal, giro orbital lateral, giro precentral y *pars triangularis*), el giro supramarginal izquierdo y la amígdala izquierda. Por tanto, se analizó la relación entre dichos cambios cognitivos y neuroanatómicos mediante análisis de correlación de Pearson únicamente entre las variables sobre las cuales la edad mostró tener un efecto significativo. Dada la importancia de las variables moduladoras nivel cultural y el sexo, se controló su efecto cuando fue necesario.

En cuanto a la Atención y Velocidad de Procesamiento, el rendimiento en la **Lámina B del TMT-Color** no correlacionó significativamente con ninguna de las variables neuroanatómicas seleccionadas. Por otro lado, el **Tiempo de Decisión Cognitivo de la tarea PC-Vienna** correlacionó con el volumen de la región *pars triangularis* del lóbulo frontal derecho. Sin embargo, dado que los resultados obtenidos con respecto al efecto de la edad sobre la *pars triangularis* podrían ser artefactuales, de momento deben considerarse con cautela hasta que sea aclarado en trabajos futuros. Gautam et al. (2011) también estudiaron el rendimiento en una tarea de tiempos de

reacción y su correlato neuroanatómico en dos grupos de edad (*middle-age* y vejez). La tarea de tiempo de reacción era similar a la utilizada por nosotros, aunque no conocemos si se trataba de una medida de tiempo cognitivo “pura” o incluía también el tiempo motor. De cualquier manera, los autores no encontraron ninguna relación entre ésta y el volumen de sustancia gris en ninguno de los dos grupos de edad. Sin embargo, el tiempo de reacción correlacionó con el grosor cortical de la corteza dorsolateral izquierda (giro frontal superior y medio) en el grupo de *middle-age*, pero no en los adultos en fase de vejez. Nuestros resultados coinciden con los de Gautam et al. en cuanto a que el rendimiento en el tiempo de reacción, una variable que en nuestra muestra mostró diferencias asociadas a la edad, se relaciona con las diferencias en la corteza dorsolateral prefrontal. Por otro lado, el deterioro en tareas de velocidad de procesamiento asociado a la edad también se ha relacionado con el volumen de la sustancia blanca frontal (Gunning-Dixon y Raz, 2000), así como con la integridad de la sustancia blanca en regiones cerebrales anteriores (Madden et al., 2004; Kennedy y Raz, 2009). Sin embargo, en nuestro estudio, dado que no obtuvimos un efecto significativo de la edad sobre el volumen e integridad de sustancia blanca, no seleccionamos ninguna de estas medidas para relacionarlas con el rendimiento cognitivo.

Por otro lado, encontramos una relación significativa entre el rendimiento en la tarea visoconstructiva de **CUBOS del WAIS** y diferentes medidas neuroanatómicas. En concreto, la ejecución en los diseños difíciles (diseños con 9 bloques) correlacionó con el grosor cortical de la región caudal del giro frontal medio derecho y del giro precentral derecho. Asimismo, la Puntuación Total correlacionó con el grosor cortical de la región caudal del giro frontal medio izquierdo y derecho, y del giro precentral derecho. No hemos encontrado ningún estudio en la literatura científica que analice la relación entre los cambios asociados a la edad en las funciones visoconstructivas y el sustrato neuroanatómico. Nuestros resultados muestran que las diferencias asociadas a la edad en el rendimiento de la tarea de CUBOS se relacionaba significativamente con el grosor cortical del giro precentral derecho y a nivel bilateral del giro frontal medio. El giro precentral derecho se corresponde con la corteza motora primaria (área 4 de Brodmann), y funcionalmente está relacionada con el control de los movimientos voluntarios (Martin, 2004), tanto con la coordinación de los mismos, como con la expresión del movimiento fino y grueso (Junqué y Barroso, 1994). El córtex motor primario parece

incluir además porciones del área 6 de Brodmann y de regiones somatosensoriales (1, 2 y 3). Por ello, a menudo, las regiones motoras y somestésicas se refieren como córtex sensoriomotor. Las proyecciones axonales de las regiones motoras y somatoestéticas dan lugar a la vía piramidal (fascículos córtico-espinales y córticobulbares), que regula la motricidad voluntaria, fundamentalmente a nivel distal y facial (Junqué y Barroso, 1994). Por otro lado, la porción caudal del giro frontal medio forma parte de la corteza premotora (área 6 de Brodman) e incluye en menor medida parte de la corteza asociativa prefrontal (área 46 de Brodman). La primera está implicada en la planificación de movimientos complejos y coordinados. La segunda, en el pensamiento, cognición, planificación de la conducta y aspectos de control de los movimientos de los ojos (Martin, 2004). Se encuentra asimismo interconectada con regiones de la corteza parietal posterior (área 7 de Brodmann) a través de proyecciones con la cabeza del núcleo caudado y conexiones intermedias con globo pálido, sustancia negra y tálamo. Las lesiones en este circuito prefrontal dorsolateral conllevan alteraciones en la memoria de trabajo espacial (Junqué y Barroso, 1994). En este sentido, la implicación del giro precentral y del giro frontal medio sobre la tarea de CUBOS, así como de los circuitos motores y prefrontales, es coherente con el componente de destreza manipulativa y de planificación/búsqueda de soluciones presente en una tarea con un claro componente motor y espacial como CUBOS. Además, se ha sugerido que los resultados obtenidos en la bibliografía sobre envejecimiento normal en la tarea de CUBOS podrían estar influenciados por otros factores no controlados más allá de las funciones visoespaciales y/o visoconstructivas (Ogden, 1990; Junqué y Jurado, 1994; Anstey et al., 2002; Haaland et al., 2003). Por tanto, nuestros resultados indican una implicación del lóbulo frontal sobre el déficit asociado a la edad en el rendimiento en CUBOS, y coinciden con lo referido por Ogden en su revisión de 1990, donde advierte del papel de las funciones ejecutivas sobre el rendimiento en este tipo de tareas. Por otro lado, con respecto a las funciones visoespaciales, el rendimiento en la **segunda mitad del JLOT** no mostró ninguna correlación significativa con las variables neuroanatómicas seleccionadas. No hemos encontrado ningún estudio en la literatura científica que analice la relación entre los cambios asociados a la edad en tareas visoespaciales similares al JLOT y el sustrato neuroanatómico.

En cuanto a la memoria de trabajo, la ejecución en la **modalidad inversa de la tarea de Localización Espacial** no correlacionó con ninguna de las medidas neuroanatómicas seleccionadas. No hemos encontrado ningún estudio en la bibliografía

utilizando la tarea de Localización Espacial. Sin embargo, Gautam et al. (2011) utilizaron la tarea de Dígitos, esto es, el equivalente verbal a la tarea de Localización Espacial. Estos autores tampoco encontraron ninguna relación entre el rendimiento en la modalidad inversa de Dígitos y el sustrato neural en dos grupos de edad (*middle-age* y vejez), tanto en medidas de volumen como de grosor cortical, una vez controlado el efecto del volumen intracraneal sobre las medidas de volumen. Por otro lado, la puntuación en el **Ensayo 1 de la Curva de Aprendizaje del TAVEC** correlacionó significativamente con el grosor cortical de la región caudal del giro medio frontal izquierdo. Esta región incluye corteza premotora en mayor medida que corteza asociativa prefrontal, y por tanto, está más involucrada en el procesamiento motor que en procesos cognitivos de asociación (entre ellos la memoria). Por este motivo, con los datos que disponemos actualmente nos resulta difícil interpretar esta relación. No sabemos si es la parte correspondiente a la corteza asociativa prefrontal en esta región la que está saturando más en la relación apresada. Por tanto, es necesario la realización de estudios futuros que ayuden a aclarar estos resultados. Varios autores han encontrado una relación entre los cambios en memoria asociados a la edad y el deterioro de la corteza asociativa prefrontal (incluido el giro medio frontal). Gautam et al. (2011) obtuvieron una relación entre el rendimiento en el CVLT y medidas de volumen y grosor cortical de la corteza prefrontal (giro superior, medio e inferior), en el grupo en fase de vejez (64-68 años). Con respecto a las medidas de grosor cortical, la correlación resultaba significativa específicamente con el giro frontal medio izquierdo. Sin embargo, esta relación era negativa, es decir, a mayor volumen o grosor cortical, menor rendimiento. Brevemente, se ha sugerido que la relación negativa entre rendimiento cognitivo y sustrato neural puede ser un indicador de eficiencia cerebral (Solé-Padullés et al., 2009; Gautam et al., 2011). En este sentido, un volumen más pequeño en sujetos de avanzada edad podría ser deseable si denota una mejor funcionalidad de las conexiones corticales. En el grupo de *middle-age*, únicamente obtuvieron una relación entre el CVLT y el sustrato neural con las medidas de grosor cortical. En este caso, la relación era significativa con el giro frontal medio bilateral. Además, la relación era positiva, es decir, a mayor grosor cortical, mayor rendimiento. Nuestros hallazgos también van en la línea de los distintos estudios publicados, tanto con respecto al volumen de sustancia gris o blanca, como a la integridad de la sustancia blanca a partir de DTI, que señalan que los cambios asociados a la edad en las funciones ejecutivas, y específicamente en la memoria de trabajo, parecen relacionarse con los cambios a nivel

neuroanatómico especialmente en regiones frontales (Raz et al., 1998; Gunning-Dixon y Raz, 2000; Brickman et al., 2006; Zimmerman et al., 2006; Grieve et al., 2007; Charlton et al., 2008; Ziegler et al., 2010; Davis et al., 2009; Kennedy y Raz, 2009; Madden et al., 2009b; Gold et al., 2010; Gautam et al., 2011).

Por último, con respecto a las funciones lingüísticas, se obtuvo una relación entre el rendimiento en la tarea de **Asociación Semántica** y el volumen de la región supramarginal izquierda, tanto para el total de aciertos, como de errores, y en especial de los aciertos y errores de las acciones cognitivas con derivado fonológico (ACF). No hemos encontrado ningún estudio que analice la relación entre los cambios cognitivos en el lenguaje asociados a la edad y los cambios a nivel neuroanatómico. En cualquier caso, como comentamos en la sección anterior sobre los resultados neuroanatómicos, el giro supramarginal izquierdo, situado en la parte inferior del lóbulo parietal, tiene un papel clave en el procesamiento semántico (Binder et al., 2009) y estudios de neuroimagen lo han relacionado con la memoria de trabajo verbal, en especial, con el componente de bucle fonológico (Paulesu et al., 1993). En este sentido, no nos sorprende que el volumen en esta región se relacione con el rendimiento en la tarea de Asociación Semántica, una tarea que implica la generación de acciones precisamente por medio de relaciones asociativas de tipo semántico y con componente fonológico versus no fonológico. Es más, el volumen en esta región se relacionó con la modalidad de ACF, que, como mostraron nuestros resultados en el apartado cognitivo, era la que presentaba una mayor dependencia del componente inhibitorio, así como una mayor dificultad, constatada en la menor producción de aciertos en esta modalidad, independientemente de la edad y del control inhibitorio. Por tanto, parece que los cambios producidos a nivel neuroanatómico en el giro supramarginal podrían ser los que se encuentren a la base del peor rendimiento de los sujetos de *middle-age* de mayor edad en la tarea de Asociación Semántica. Este hecho además se constata únicamente en la modalidad que implica una mayor dificultad, y por tanto, probablemente, una mayor demanda del correcto funcionamiento del giro supramarginal.

Como hemos comentado anteriormente, las diferencias asociadas a la edad en la Lámina B del TMT-Color, la segunda mitad del JLOT y la modalidad inversa de Localización Espacial no se relacionaron con ninguna región neuroanatómica que a su

vez mostrase un efecto con la edad. En este sentido, si el declive en el procesamiento cognitivo comienza antes que los cambios en volumen puedan ser medibles, las asociaciones cognición-volumen podrían no tener una relación proporcional. La mejor manera de comprobar estas relaciones sería seguir a los participantes longitudinalmente para evaluar los cambios cognitivos y neuroanatómicos en el tiempo. En este sentido, los resultados presentados aquí forman parte de los datos preliminares de un estudio longitudinal que se encuentra en marcha en nuestro grupo de investigación.

Para finalizar, cabe señalar que los hallazgos discutidos en esta sección suponen una contribución novedosa a la literatura sobre la relación entre los cambios cognitivos y los cambios neuroanatómicos asociados a la edad. Hasta la fecha, diferentes autores han aportado algunos datos con respecto a esta relación. Sin embargo, la información es todavía muy limitada y, especialmente, con respecto a *middle-age*, prácticamente no existen estudios (Rabbitt y Lowe, 2000; Tisserand y Jolles, 2003). Únicamente hemos encontrado los trabajos de Gautam et al. (2011) y Brickman et al. (2006) incluyendo un grupo específico de *middle-age*. Sin embargo, ambos estudios presentan la limitación de que administraron un protocolo de exploración neuropsicológica muy reducido. En el caso de Brickman et al., únicamente incluyeron 6 tareas, abarcando las funciones de Velocidad de Procesamiento, Funciones Ejecutivas y Memoria Verbal. Además, estos autores sólo estudiaron la sustancia blanca. Por su parte, Gautam et al. (2011) centran su trabajo en 5 tareas, analizando la Velocidad de Procesamiento, Atención, Memoria de trabajo verbal y Memoria episódica verbal. Además, la muestra de *middle-age* seleccionada por estos autores únicamente incluía sujetos entre 44 y 48 años, un rango de edad muy pequeño en comparación con el amplio periodo de *middle-age* (40-60 años). Por tanto, dado el escaso volumen de trabajos sobre los cambios cognitivos asociados a la edad y su correlato neuroanatómico, los resultados obtenidos en nuestro trabajo deben tomarse con precaución y ser confirmados en estudios futuros, especialmente, con muestras de *middle-age*.

3.5. CONCLUSIONES

- 1) Durante el periodo de early-middle-age, entre los 40 ± 2 y 50 ± 2 años, se producen cambios en un restringido número de funciones cognitivas: la velocidad de procesamiento cognitivo; algunos componentes ejecutivos (la atención dividida y flexibilidad cognitiva; la manipulación de la información en la memoria de trabajo espacial); la adquisición inicial de información supraspan; las funciones visoespaciales, las funciones visoconstructivas complejas y la generación de acciones por asociación semántica con alta demanda inhibitoria. Por tanto, en esta etapa no se producen cambios cognitivos generalizados. De hecho, no se observan diferencias en la mayoría de las funciones (velocidad de procesamiento motor, mantenimiento atencional, rastreo visomotor, las funciones visoconstructivas sencillas, la mayoría de las funciones ejecutivas y mnésicas, denominación y asociación semántica sin demanda inhibitoria).
- 2) Los cambios observados, a pesar de lo restringido en número, pueden ser explicados como el resultado de la afectación principalmente del funcionamiento ejecutivo y, en menor medida, de la velocidad de procesamiento y el funcionamiento visual.
- 3) El sexo y el nivel cultural tienen una importante relación con el funcionamiento cognitivo, aunque en esta etapa, salvo en contadas ocasiones, no modifican el efecto de la edad.
- 4) El estudio de la variabilidad de los cambios cognitivos observados entre los grupos extremos (50 ± 2 vs. 40 ± 2), pone de manifiesto que estos cambios no se producen en la misma magnitud y dirección en todos los sujetos, en todas las tareas, ni en todas las funciones. Tomados en su conjunto, los resultados del estudio de la variabilidad complementan las conclusiones anteriores y añaden algunos componentes nuevos a tener en cuenta: velocidad de procesamiento motor, capacidad de aprendizaje, funciones constructivas simples y la denominación.

- 5) A nivel neuroanatómico, no se producen cambios significativos a nivel global en la sustancia gris y sustancia blanca durante el periodo de *early-middle-age*. Sin embargo, el análisis más específico a nivel regional muestra cómo existe un declive tanto del volumen como del grosor cortical, especialmente en regiones frontales bilaterales, aunque también encontramos indicios de que se encuentran implicadas algunas regiones parietales, temporales y occipitales del hemisferio izquierdo, así como varias regiones de sustancia gris subcortical. Finalmente, no se apresan cambios a nivel regional en la sustancia blanca (análisis basado en el voxel de DTI). Estos hallazgos suponen un apoyo a la hipótesis del patrón de deterioro antero-posterior en el envejecimiento normal.
- 6) En el periodo de *early-middle-age*, tanto el sexo como el nivel cultural muestran un efecto significativo sobre el sustrato neuroanatómico. En el caso del sexo, ejerce un efecto generalizado sobre la sustancia gris (cortical y subcortical) y la sustancia blanca (FA y RD). El efecto del nivel cultural resulta algo más modesto, pero ejerce asimismo una influencia sobre la sustancia gris cortical (especialmente sobre los lóbulos frontal, parietal y occipital, incluyendo el hipocampo derecho) y subcortical.
- 7) En cuanto al análisis de la relación entre los cambios cognitivos y los cambios neuroanatómicos asociados a la edad, en el periodo de *early-middle-age*, el deterioro del lóbulo parietal inferior izquierdo se relaciona con una disminución en las capacidades semánticas y el deterioro de la corteza precentral izquierda y giro frontal medial caudal se relaciona con el declive en la capacidad constructiva. Estas relaciones van en la línea de la vinculación de las funciones lingüísticas con la corteza parietal izquierda y la vinculación del componente motor y de planificación de la tarea constructiva con la corteza motora primaria y asociativa.

4. CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES FINALES

Los resultados obtenidos en los dos estudios realizados ponen de manifiesto que existe una amplia afectación cognitiva asociada a la edad entre los 40 y 65 años, aunque con distinta distribución de la incidencia según la fase. La mayor parte de los cambios se producen en la transición de *middle-age* a la vejez (50 vs 65), aunque desde la fase temprana de la *middle-age* encontramos algunas manifestaciones de esta afectación.

En el envejecimiento normal (+65 años) se ha propuesto que los cambios cognitivos se derivan de la afectación de la velocidad de procesamiento (Birren y Fisher, 1995; Salthouse, 1996, 2000; Madden, 2001), del procesamiento visual (Baltes y Lindenberger, 1997; Stankov y Anstey, 1997; Anstey et al., 2001; 2003) o del funcionamiento ejecutivo/prefrontal (West, 1996; 2001; Tisserand y Jolles, 2003). En un estudio previo realizado en nuestro grupo de investigación concluimos que era la conjunción de estos tres factores era lo que explicaba los cambios cognitivos entre los 65 y los 75 años (Correia, 2010). En el presente trabajo, en líneas generales, se puede apreciar la influencia de estos mismos factores sobre los cambios observados tanto en la fase temprana de la *middle-age*, como entre el punto medio de la *middle-age* y el inicio de la vejez. Ahora bien, la relevancia de estos factores es diferente según la etapa. En la comparación entre el punto medio de la *middle-age* y el inicio de la vejez pudimos constatar la relevancia de la afectación en funciones ejecutivas y en velocidad de procesamiento, siendo menos destacado el papel de las funciones visuales. En la otra comparación, la de la etapa temprana de la *middle-age*, a pesar de la menor magnitud de los cambios, se constata también la relevancia del factor ejecutivo, quedando menos señalado la participación de la velocidad de procesamiento y el funcionamiento visual. Por tanto, nuestros resultados sugieren como evolución de los cambios cognitivos asociados a la edad, la influencia de la afectación de las funciones ejecutivas desde la fase temprana de *middle-age*, a la que se le añade la de la velocidad de procesamiento en la transición entre el punto medio de la *middle-age* y el inicio de la vejez, para, por último, sumarse la influencia del funcionamiento visual en el envejecimiento.

Las variables nivel cultural y sexo muestran una importante relación con el funcionamiento cognitivo, tanto en la fase temprana de *middle-age* como en la transición entre el punto medio de la *middle-age* a la vejez. A pesar de esta influencia, salvo en contadas ocasiones, no modifican el efecto de la edad. En la investigación sobre la fase de vejez realizada previamente en nuestro grupo de investigación se encontró, en cambio, una gran influencia modificadora del nivel cultural y sexo sobre el efecto de la edad en el funcionamiento cognitivo (Correia, 20120). Dado que el rango de la variable nivel cultural no era equivalente al del presente trabajo, estudios futuros tendrán que resolver si se trata simplemente de un efecto metodológico o pudiera deberse a diferencias generacionales.

En cuanto a los cambios anatómicos en la fase temprana de la *middle-age* hemos detectado ciertos cambios a nivel regional en la sustancia gris, aunque no lo suficientemente relevantes como para ser apresados mediante las medidas globales. De cualquier manera, nuestros hallazgos suponen un apoyo a la hipótesis del patrón de deterioro antero-posterior en el envejecimiento normal (Jernigan et al., 1991; Raz et al., 1997; Yoon et al., 2008; Bennett et al., 2009). Asimismo, en este rango de edad, no hemos apresado una influencia de la edad sobre el volumen e integridad de la sustancia blanca. Por otro lado, la variable sexo y, en menor medida, el nivel cultural, muestran un efecto significativo también sobre el sustrato neuroanatómico. No obstante, hay que recordar que los resultados obtenidos a nivel de *voxel* suponen un estudio preliminar y exploratorio, debiendo ser confirmados en estudios futuros. Además, no tuvimos la oportunidad de incluir datos neuroanatómicos del grupo de 65 ± 2 años. En trabajos que se encuentran actualmente en marcha en nuestro grupo de investigación nos planteamos profundizar en las características neuroanatómicas de sujetos en la fase de *late-middle-age*, así como en sujetos mayores de 65 años. Completar estos estudios en el futuro es necesario de cara a complementar los datos presentados en el presente trabajo. Además, estos datos son aún resultados preliminares y pretendemos hacer asimismo un seguimiento longitudinal de los diferentes grupos de edad.

Finalmente, con respecto a la utilidad de nuestros hallazgos más allá de la investigación, cabe señalar que actualmente existe un importante número de profesionales relacionados de alguna manera con el envejecimiento normal y/o patológico. Una de las principales preocupaciones en la actividad diaria de estos

profesionales es conseguir mantener y potenciar la capacidad mental de las personas de mayor edad. Este aspecto de hecho se está tratando de impulsar a nivel europeo a través del *Road Map* publicado recientemente por FUTURAGE. En esta línea, trabajos como el desarrollado en la presente Tesis Doctoral pueden contribuir a describir el perfil de deterioro cognitivo y neuroanatómico del envejecimiento normal, con el objetivo final de disponer de información que ayude a potenciar un envejecimiento activo. Asimismo, hemos situado nuestro foco de atención en la propia fase de *middle-age*, tratando así de abordar el envejecimiento desde la etapa previa a la vejez.

Estos tres aspectos, mantener y potenciar la capacidad mental, trabajar desde el paradigma de envejecimiento activo y plantear una investigación orientada a todo el curso vital y no sólo a la fase de envejecimiento, son tres puntos centrales en las directrices de FUTURAGE sobre la investigación futura en envejecimiento y hemos intentado que queden recogidos en nuestro trabajo.

Por otro lado, creemos que la propuesta de división del periodo de *middle-age* en dos sub-etapas, *early* y *late*, puede ayudar a operacionalizar y caracterizar este periodo relativamente extenso, al igual que se está haciendo recientemente en la investigación sobre vejez. Como hemos señalado más arriba, en trabajos futuros trataremos de profundizar en la sub-etapa de *late-middle-age*, completando los resultados obtenidos aquí y también previamente en la fase de vejez (Correia, 2010). Por tanto, nuestra intención es tratar de contribuir a un conocimiento que pueda ser utilizado por los distintos profesionales relacionados con el envejecimiento, quienes en la actualidad no disponen de una fuente de información integrada y definitiva, y por ello, en ocasiones pueden tener dificultades para discriminar aquello que debe considerarse patológico con aquello que forma parte del deterioro implícito al propio envejecimiento normal. En este sentido, resultados como los presentados aquí indican que existe un cierto declive cognitivo y neuroanatómico durante la etapa de *middle-age*, y que determinados cambios que van más allá no parecen estar justificados en el proceso de envejecimiento normal. Además, como también hemos concluido en trabajos anteriores (Correia, 2010), hay que resaltar la importancia de incluir el sexo y el nivel cultural como variables demográficas de especial relevancia en la evaluación y el diagnóstico neuropsicológico en el campo del envejecimiento y las demencias, así como de elaborar instrumentos de evaluación que resulten más apropiados para los individuos de bajo nivel cultural.

En definitiva, creemos que el presente trabajo de Tesis Doctoral aporta resultados novedosos que pueden contribuir a una de las necesidades prioritarias de la investigación actual, esto es, avanzar en el conocimiento y desarrollo de estrategias destinadas a gestionar el considerable aumento de la población mayor de 60 años y sus consecuencias, como resultado de los importantes cambios sociodemográficos que se están produciendo en la población a nivel mundial.

4.1. CONCLUSIONES FINALES

- 1) Existe una amplia afectación cognitiva asociada a la edad entre los 40 y 65 años, aunque con distinta distribución de la incidencia según la fase. La mayor parte de los cambios se producen en la transición de *middle-age* a la vejez (50 vs 65), aunque desde la fase temprana de la *middle-age* (40-50) encontramos algunas manifestaciones de esta afectación.
- 2) La confluencia de tres procesos explica los cambios cognitivos asociados a la edad: el funcionamiento ejecutivo/prefrontal, la velocidad de procesamiento y el procesamiento visual. Sin embargo, la relevancia de estos factores es diferente según la etapa temporal. En este sentido, nuestros resultados sugieren como evolución de los cambios cognitivos asociados a la edad, la influencia de la afectación de las funciones ejecutivas desde la fase temprana de *middle-age*, a la que se le añade la de la velocidad de procesamiento en la transición entre el punto medio de la *middle-age* y el inicio de la vejez, para, por último, sumarse la influencia del funcionamiento visual en el envejecimiento.
- 3) Las variables nivel cultural y sexo muestran una importante relación con el funcionamiento cognitivo, tanto en la fase temprana de *middle-age* como en la transición entre el punto medio de la *middle-age* a la vejez. A pesar de esta influencia, salvo en contadas ocasiones, no modifican el efecto de la edad.
- 4) En cuanto a los cambios anatómicos en la fase temprana de la *middle-age*, hemos detectado ciertos cambios a nivel regional en la sustancia gris, aunque no lo suficientemente relevantes como para ser apresados mediante las medidas globales. Asimismo, en este rango de edad, no hemos apresado una influencia de la edad sobre el volumen e integridad de la sustancia blanca. De cualquier manera, nuestros resultados parecen ir en la línea de la hipótesis del deterioro antero-posterior en el envejecimiento normal.

IV. ENGLISH SUMMARY

COGNITIVE CHANGES IN THE ADULT STAGE AND THEIR NEUROANATOMICAL CORRELATES: AN APPROACH CENTERED ON MIDDLE-AGE ADULTHOOD

English summary index

1. INTRODUCTION	383
2. STUDY I	388
2.1. OBJECTIVES	388
2.2. METHOD	388
2.2.1. Participants	388
2.2.2. Instruments and procedure	389
2.3. RESULTS	390
2.4. DISCUSSION	393
2.5. CONCLUSIONS	396
3. STUDY II	397
3.1. OBJECTIVES	397
3.2. METHOD	398
3.2.1. Cognitive section	398
a) Participants	398
b) Instruments and procedure	399
3.2.2. MRI section	399
a) Participants	399
b) Instruments and procedure	400
3.3. RESULTS	402
3.3.1. Age cognitive changes during early-middle-age	402
3.3.2. Variability of cognitive changes during early-middle-age	405
a) Between-task variability	405
b) Between-functions variability	407
c) Between-subjects variability	410
3.3.3. Age neuroanatomical changes during early-middle-age	412
a) Gray matter: analysis of volume	413
b) Gray matter: analysis of cortical thickness	416
c) White matter: analysis of volume	417
d) White matter: analysis of the integrity from diffusion tensor images	417
3.3.4. Relationship between age cognitive changes and age neuroanatomical changes during early-middle-age	418

3.4. DISCUSSION	419
3.4.1. Age cognitive changes during early-middle-age	420
3.4.2. Variability of cognitive changes during early-middle-age	421
3.4.3. Age neuroanatomical changes during early-middle-age	423
3.4.4. Relationship between age cognitive changes and age neuroanatomical changes during early-middle-age	427
3.5. CONCLUSIONS	428
4. CONSIDERATIONS AND OVERALL CONCLUSIONS	429

1. INTRODUCTION

The considerable increase in the population over 60 years of age during the last decades has raised the interest in the study of the aging process. In Europe, the European Union through the European Research Area (ERA) is trying to find solutions to these demographic changes in an innovative and sustainable way, by funding several initiatives and programs for the coordination of aging research in different countries. One of the most important contributions to date has been made by the FUTURAGE program, which sets the priorities for future research in the field of aging through the publication of a Road Map. This document, in addition to establishing future guidelines, aims to stimulate research on aging for the next ERA funding period, the FP8 (2014-2020), especially in collaboration with the initiative "More years, better lives: the Potential and Challenges of Demographic Change", one of the main options for future research on aging in Europe.

This Doctoral Thesis is placed in this European context and attempts to follow the FUTURAGE guidelines, especially those related with "a life course perspective", "maintaining and regaining mental capacity" and "active ageing". Regarding the life course perspective, this question arises not only because of the need to start from a broad chronologic perspective when approaching the study of aging, but also because practically all the research conducted so far has focused primarily on the population over 60 or 65. However, more and more authors claim that the study of aging should also take into account the previous age stages, as for instance the middle-age stage. For this reason, FUTURAGE aims to encourage the study of middle-age in the context of European research, considering this stage as the most direct bridge to old age and, therefore, an important period that should receive more attention.

Middle-age is the period of age between young adulthood and before old age. Most authors usually set its limits at 40 and 60-65 (Tamir, 1982; Smolak, 1993, Lachman et al. 1994; Lachman and James, 1997; Rice, 1997). Defining the upper limit really depends on what is assumed to be the starting point of old age. In the limited available literature about middle-age, authors most often use the age of 60 as the critical point (Allemand et al., 2010, Haley et al., 2011, Meijer et al, 2009, Salthouse, 2009). In addition, large-scale population census such as the Midlife census in the U.S. Survey (MIDUS, Brim et al., 2004), have also considered the age range between 40 and 60 as the middle-age period. Therefore, in our research, based on these considerations and following one of the leading figures in the study of middle-age, M.E. Lachman (i.e. 2004), we define middle-age as the stage between age 40 and 60.

Despite the importance of the middle-age as a prelude to old age, there is still a lack of knowledge about this stage (Tamir, 1982, Hedden and Gabrieli, 2004). Moreover, specific studies have not usually been addressed. In this sense, middle-age has been frequently indirectly studied comparing young adults and old aged

participants, assuming observed changes to occur somewhere in between (Willis et al., 2010). Also some studies have included middle-aged subjects, either as a control group for other stages (i.e. old age), or as part of broad lifespan cohorts. These last broad lifespan studies have provided valuable information regarding the effect of age on cognitive performance. Generally speaking, a decline has been reported in almost all cognitive functions: processing speed, attention, executive functions, verbal and visual episodic memory, especially delayed recall, language functions (lexical access and word retrieval), visuoceptive, visuospatial and probably visuoconstructive functions. However, results are divergent and still subject to debate. In a previous study in our research group, we found that there do not appear to be large cognitive changes in subjects between 65 and 75, especially when controlling the modulating effect of variables such as cultural level and gender. A careful analysis of the results showed that the cognitive profile of changes in this age range was characterized by "slowing in cognitive processing speed, loss of manipulative skills, lack of inhibitory control, loss of efficiency in processes of learning and/or free recall of new information, and an affectation on the ability of nouns naming by visual confrontation, largely related to the increased visuoceptive complexity of the stimuli" (Correia, 2010). Since, in aging literature, a wide age-associated cognitive impairment is frequently reported, our previous findings lead us to consider two issues. On the one hand, since there do not seem to be big changes between 65 and 75, is age cognitive impairment reported in the literature taking place later, i.e. at over 75? On the other hand, could this decline occur earlier than the age of 65? In addition, we believe that both issues are not necessary exclusive. In this Doctoral Thesis we plan to address the second of these two issues by focussing on the middle-age adulthood.

Another issue in the cognitive aging literature is that very few studies address cognitive functioning as a set of functions and processes that interact with each other. We aim to overcome this issue by studying each cognitive function in depth and in a specific way, never forgetting to follow an integrated vision between those functions and between the components within them. We will use a comprehensive neuropsychological evaluation protocol that will not only allow us to examine a wide range of cognitive functions, but also to facilitate a detailed in-depth comparison of the various components of these functions. In this sense, our proposal is not a mere quantitative increase in the number of cognitive measures, but a substantial or qualitative improvement that will allow us to study the relationship between components of different functions, define the status of various domains and thus offer an inclusive vision of cognitive status in normal aging.

Regarding age-associated neuroanatomical changes, results also usually mainly come from broad age range studies. Gray matter seems to decline gradually while a gradual increase of the ventricular system is described. As for the white matter tissue, findings indicate a deterioration of its integrity, although there are no changes in volume until the late-middle-age (55-60). Moreover, the deterioration is not homogeneous. Most of the results reported in the literature point to a pattern of anterior-

posterior deterioration, with the prefrontal cortex and its cortical and subcortical circuits as the most involved region. The cerebellum and deep white matter tracts that connect this structure with the prefrontal cortex could even be included in this profile. However, some studies have also shown an age-related deterioration in posterior sensory regions. Also, after reviewing the scientific literature, it is noteworthy that we face the problem of a considerable variability in the markers, components and regions studied, as well as the techniques for analysis applied. Furthermore, as happens at the cognitive level, very few studies have focused specifically on the middle-age stage.

In this regard, we intend to carry out comprehensive in depth analyses including measures for different components (gray matter, white matter, ventricular system) and markers (volume, cortical thickness, white matter integrity). We will also try to establish the relationship between these different components and between global and regional measures.

Finally, the relationship between age-associated cognitive and neuroanatomical changes has also been addressed in literature. However, currently available data are sparse and conflicting and, in this case, it is difficult to discern a pattern. Once we have characterized the profile of cognitive and neuroanatomical changes, we aim to carefully analyze this relationship covering a wide spectrum of cognitive and neuroanatomical measures.

After reviewing the literature, one of the conclusions that arise is that research on middle-age is currently at a very early stage. It is therefore necessary to develop further investigations into this, as this priority has been described in FUTURAGE guidelines for the development of aging research in Europe over the next 10 or 15 years. In this sense, we aim to carry out a specific in-depth study of middle-age from an integrative neuropsychological perspective of the age-associated cognitive and neuroanatomical changes and the relationship between them. Given the extent and complexity of our goals, we will develop this research in two separate specific studies.

In Study I we aim to advance in the knowledge of cognitive changes that occur before 65. In order to do this, we will compare a group of 65 ± 2 , as the starting point of old age, versus a group of 50 ± 2 , taken as the midpoint of the middle-age adulthood. Having defined these changes between middle-age and old age, we will continue to investigate the effect of age on the middle-age stage in Study II. Considering the recently reported needs about the better operationalization of the middle-age period in different sub-stages (Lachman, 2004; Willis et al., 2010), and because no author has yet made a concrete proposal in this regard, taking into account that the middle-aged adulthood has been frequently described as the period between 40 and 60 years of age (Tamir, 1982; Smolak, 1993; Lachman et al. 1994; Lachman and James, 1997), we believe it could be suggested, as a first approximation, to divide this period in two equal stages of 10 years each. In other words, a first sub-stage could be defined as the early-middle-age, including those adults between 40 and 50, and a second sub-stage that

would represent the late-middle-age, including those adults between 50 and 60. For our Study II, we will focus specifically on the phase of early-middle-age (40-50 years, ± 2). Furthermore, we will study not only the effect of age on cognitive functioning, but also on the neuroanatomical substrate, as well as the relationship between them.

Several aspects should be taken into account as they contribute to the divergent results obtained in the literature. On the one hand, there is an unavoidable individual variability in the nature and progress of the aging process which is also evident in the middle-age stage. This variability is not only manifest in the form of individual differences, but there is also known variability in the proper execution of subjects at different time points. Other variables are related to methodological issues. First, there is a large disparity in the age range of the cohort selected for the studies. Another important methodological aspect is the consideration of normality and the consequent application of inclusion and exclusion criteria. In this sense, not all studies take into account aspects that have been shown to have some impact on the cognitive functioning. What also limits the extraction of conclusive results is the heterogeneity in cognitive assessment protocols. Authors usually assess a restricted number of functions or carry out superficial evaluations of a larger number of functions. However, comprehensive studies of a broad spectrum of cognitive functions are rarely conducted. Furthermore, the concept of cognitive functioning as global-based or domains/components-based also determines the results. A final aspect to note is the type of design. Traditionally, a distinction is made between transverse and longitudinal designs. In recent years, alternative narrow-age cohort design has been proposed. This type of design attempts to minimize the cohort effects, thus avoiding the major limitation of cross-sectional studies.

Therefore, with respect to our present investigation, we intend to overcome some of these limitations. Regarding variability, we will devote a section to study the variability in the within-middle-age differences by analysing the extreme groups (40 vs. 50), with the idea of providing data on this phenomenon over a wide range of cognitive tasks, functions, and also at a between-subjects level. Following on with the methodological issues, we will follow the most accepted proposal about the middle-age limits (from 40 to 60) for the sample selection. Subjects aged 65 years old will be included as this is well established in the literature as early old age. Both samples will be carefully selected in order to control those factors that may impact on cognitive functioning, such as nervous system diseases, systemic diseases, as well as the abuse of alcohol or other substances. In addition, all participants will be selected only if they have a normal neuropsychological performance, and when available, a normal neuroimaging study. Finally, we will use a narrow-age cohort cross-sectional design to assess differences of individuals in early-middle-age (40, 45 and 50), avoiding as much as possible the generational differences among groups. In the same line of thinking, we will select middle-age and old age groups only 15 years apart with the idea of minimizing the cohort effects, but, at the same time, also try to represent what might be considered the midpoint of the middle-age period (50) and the starting point of old age

(65). Results presented in this investigation are the first phase of what purports to be a longitudinal study of cognitive and neuroanatomical aging carried out in our group.

Finally, another aspect appears to be related to the divergence of actual results. We refer to the important modulatory role of cultural level and gender variables on cognitive performance and neuroanatomical substrate. However, to date, studies do not always control the effect of these variables, nor they do not address these issues together or in the same sample. In this sense, we will try to study the effect of both cultural level and gender variables, and to control its influence when necessary, trying to isolate the effect of age on cognitive functioning and neuroanatomical substrate. With regard to the cultural level, we believe that tasks such as the WAIS Information subtest (Weschler et al., 1997a), best represent the achievements and/or utilization of educative opportunities in comparison with the measures that represent the number of years of study or degree attained. In addition, previous work in our own research group supports the use of this measure against the measures of educational level (Correia, 2010).

Therefore, the main purpose of this Doctoral Thesis is to address the study of normal aging from an approach centered on the middle-age adulthood, studying possible cognitive and neuroanatomical changes occurring before the old age, through an eminently integrative neuropsychological perspective and a careful methodological control. For this end, in Study I, we will analyze the differences in cognitive performance among a group of middle-age (50) and a group of early old age (65). In Study II, we will delve into the analysis of an early-middle-age cohort (40-50 years) by means of the comprehensive assessment of a wide range of cognitive functions and their components, and the study of the relationships between them. In addition, we will conduct a detailed study of the neuroanatomical substrate including different components and markers. Finally, we will also analyze the relationship between age-associated cognitive and neuroanatomical changes. The possible influence of cultural level and gender variables on cognitive performance and neuroanatomical substrate will be taken into account, and a statistical control of their effects will be performed when necessary in order to isolate the effect of age.

2. STUDY I:

“COGNITIVE CHANGES BETWEEN MIDDLE-AGE ADULTHOOD(50±2 YEARS OLD) AND EARLY OLD AGE (65±2 YEARS OLD)”

2.1. OBJECTIVES

In a previous study carried out in our research group it was found that there were no considerable cognitive changes between 65 and 75 years old (Correia, 2010). In the present work we aim to study whether the decline of impaired functions could start before age 65, and whether stable functions between 65 and 75 years suffer a change in previous stages. Therefore, we can define the following specific objectives:

1. To study the cognitive changes that take place between the middle-age adulthood and the early old age, comparing a group of subjects 50±2 years old versus 65±2 years old.
2. To investigate the influence of gender and cultural level variables in the relationship between age and cognitive functioning.

2.2. METHOD

2.2.1. Participants

Two different groups were included in this study. For the early old age group, 30 65 year old (±2) subjects were selected from a previous study in our research group (Correia, 2010). For the middle-age group, 26 50 year old(±2) subjects were recruited through research staff acquaintances, relatives of our department students, by going directly to different educative centres and other media of the research project. Initially, participants underwent a semi-structured telephonic interview for the screening of the following inclusion criteria: people from 48 to 52 years of age and with apparent preserved cognitive and functional status, and also exclusion criteria: no neurologic or psychiatric disorders, systemic diseases with neuropsychological consequences, or substance abuse history. In both age groups, all the participants were native Spanish speakers from the Canary Islands, mainly from Tenerife, and their participation was voluntary. Demographic characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Global cognitive status, functional independency and emotional state. Age.

	50±2 (n=26)	65±2 (n=30)	F/ χ^2	P
Age	49,85 (1,26)	65,70 (0,99)	2793,056	0,000
Gender (F/M)	17/9	18/12	0,172	NS

Information* ¹	14,77 (5,07)	12,14 (5,22)	3,583	NS
MMSE	28,96 (1,04)	27,93 (1,60)	8,365	0,006*
BDRS* ²	0,52 (0,92)	0,78 (0,93)	1,112	NS
FAQ	0,65 (0,89)	0,33 (0,84)	1,905	NS
GDS* ³	2,18 (1,33)	2,03 (2,24)	0,043	NS

*¹ 50±2 (n=26), 65±2 (n=29); *²50±2 (n=25), 65±2 (n=30); *³ 50±2 (n=11), 65±2 (n=30); * Welch test was applied because of the non-homogeneity of the variances.

Significant differences were not found among age groups in gender distribution, cultural level measured by WAIS-III Information subtest (Wechsler, 1997a), or in the dementia scale (BDRS, Blessed, 1975), functional activity questionnaire (FAQ, Pfeffer, 1982), or Geriatric Depression Scale (GDS-Yessavage).

On the other hand, significant differences were presented in the total score of the Mini-Mental State Examination (MMSE) (65±2 < 50±2). In this regard, both age groups differed in the general cognitive status. However, all scores were within the normality, never suggesting a state of possible dementia.

2.2.2. Instruments and procedure

Table 2 shows cognitive tests included in the assessment protocol.

Table 2. Cognitive assessment protocol.

General Cognitive Status, Functional Activity and Emotional State
Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975) Blessed Dementia Scale (BDS, Blessed et al., 1968) Functional Activity Questionnaire (FAQ, Pfeffer et al., 1982) Geriatric Depression Scale, Spanish version (GDS-VE, Martínez de la Iglesia et al., 2002) Information (WAIS-III, Wechsler, 1997a)
Processing Speed and Attention
Choice Reaction Time (PC-Vienna System, Schuhfried, 1992) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, Gronwall, 1977) Trail Making Test-A (TMT-A, United States Army, 1944)
Visuoperceptive, Visuospatial and Visuoconstructive Abilities
Judgment of Line Orientation Test (JLOT form H, Benton et al., 1983) Facial Recognition Test (FRT-brief version, Benton et al., 1983) Block Design (WAIS-III, Wechsler, 1997a) Copying, Visual Reproduction II (WMS- III, Wechsler, 1997b) Visual Discrimination, Visual Reproduction II (WMS- III, Wechsler, 1997b)
Working Memory, Executive and Premotor Functions
Digit Span (WMS-III, Wechsler, 1997b) Visuospatial Span (WMS-III, Wechsler, 1997b) Stroop Test (Golden, 1978) Verbal fluency (COWAT, Benton & Hamsher, 1989; Actions, Piatt et al. 1999) Luria's Premotor Functions (Christensen, 1979)
Memory and Learning

Logical Memory I and II (WMS-III, Weschler, 1997b) TAVEC (CVLT spanish version) (Benedet & Alejandre, 1998) 8/30 Spatial Recall Test (self adaptation from Rao et al., 1984) Visual Reproduction I and II (WMS-III, Weschler, 1997b) Hanoi Tower (HT) (Simon, 1975)

Language

Nouns and Actions Naming Test (TDAS)

Participants were mostly assessed at the Clinical Neuropsychology Unit in the Psychology Department of the University of La Laguna, although some of them were assessed in other centres in Puerto de la Cruz, Punta del Hidalgo and La Victoria (Tenerife). Aging group data were collected between March 2005 and December 2008 and middle-age group data were collected between February 2010 and July 2011. All participants gave their written informed consent.

Protocol administration took approximately 3-hours per day in two sessions with a 30 minute break. Two alternative orders were followed so as to counterbalance possible fatigue effects.

Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS- S.L.). Analysis of variance (univariate and multivariate) was done to compare group performance across cognitive measures. Post-hoc contrasts were corrected by Bonferroni. The Chi-square test was used with qualitative variables and Pearson correlation analysis and covariance analysis (ANCOVA) were performed to study relationships among variables. Significant differences were considered when $p \leq 0.05$. The Effects Size (η^2 par) was interpreted following the convention (0.1 small; 0.25 medium; 0.40 big).

2.3. RESULTS

Early aging subjects performed worse in most of the cognitive measures (table 3): MMSE, Choice Reaction Time (cognitive and motor), TMT-A, Block Design, Digit and Visuospatial spans, STROOP test (sheets 1, 2 and 3), Verbal Fluency (letters and actions), Luria's hand alternative movements and motor coordination, Logical Memory (immediate and delayed), TAVEC (learning, short and long term free retrieval, perseverative errors and intrusions in semantic clued trials), 8/30 SRT (short term free retrieval), Visual Reproduction (immediate and delayed, copy and visual discrimination), Hanoi Tower (errors in learning and delayed memory, learning index time) and Nouns and Actions Naming Test.

On the other hand, differences were not found in the following measures: PASAT, FRT, JLOT, Verbal Fluency (animals), STROOP test (Golden's interference index), Luria's motor inhibition, Logical Memory (recognition), TAVEC (learning 1st trial, interference list, intrusions in free trials and false positive errors in recognition), 8/30 SRT (learning, long term retrieval, recognition and interference trial), Visual

Reproduction (recognition) and Hanoi Tower (number of movements in learning and delayed memory trials, number of successful trials).

Table 3. Middle-age adulthood vs. early old age (50±2 vs. 65±2), results (>means better performance).

Cognitive Measures	Post hoc	η² par
MMSE total	50±2 > 65±2	0,09
PC VIENNA Cognitive decision time	50±2 > 65±2	0,32
PC VIENNA Motor time	50±2 > 65±2	0,25
PC VIENNA Total time	50±2 > 65±2	0,41
PASAT	NS.	-
TMT-A	50±2 > 65±2	0,33
FRT	NS.	-
JLOT 1-15	NS.	-
JLOT 16-30	NS.	-
JLOT total	NS.	-
Blocks Designs Total score following WAIS instructions	50±2 > 65±2	0,23
Blocks designs (4)	50±2 > 65±2	0,08
Blocks designs (9)	50±2 > 65±2	0,11
Digitforwardscore	50±2 > 65±2	0,11
Digit forward span	NS.	-
Digit backward score	50±2 > 65±2	0,14
Digit backward span	50±2 > 65±2	0,13
Visuospatial forward score	50±2 > 65±2	0,29
Visuospatial forward span	50±2 > 65±2	0,20
Visuospatial backward score	50±2 > 65±2	0,31
Visuospatial backward span	50±2 > 65±2	0,32
STROOP sheet 1	50±2 > 65±2	0,25
STROOP sheet 2	50±2 > 65±2	0,34
STROOP sheet 3	50±2 > 65±2	0,32
STROOP Golden's interference index	NS.	-
Verbal Fluency (letters)	50±2 > 65±2	0,18
Verbal Fluency (letters - number of switches)	50±2 > 65±2	0,14
Verbal Fluency (letters - average cluster size)	NS.	-
Verbal Fluency (animals)	NS.	-
Verbal Fluency (animals - number of switches)	50±2 > 65±2	0,09
Verbal Fluency (animals - average cluster size)	NS.	-
Verbal fluency (actions)	50±2 > 65±2	0,27
Luria's hand alternative movements	50±2 > 65±2	0,88
Luria's motor coordination	50±2 > 65±2	0,37
Luria's motor inhibition	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate A	50±2 > 65±2	0,12
LOGICAL MEMORY Immediate B1	50±2 > 65±2	0,12
LOGICAL MEMORY Immediate B2	50±2 > 65±2	0,17
LOGICAL MEMORY Learning B	50±2 > 65±2	0,08
LOGICAL MEMORY Immediate total (A+B1)	50±2 > 65±2	0,15
LOGICAL MEMORY Immediate total (A+B1+B2)	50±2 > 65±2	0,18
LOGICAL MEMORY Delayed A	50±2 > 65±2	0,21
LOGICAL MEMORY Delayed B	50±2 > 65±2	0,19
LOGICAL MEMORY Delayed total (A+B)	50±2 > 65±2	0,28
LOGICAL MEMORY Learning percentage	50±2 > 65±2	0,16
LOGICAL MEMORY Recognition A	NS.	-
LOGICAL MEMORY Recognition B	NS.	-
LOGICAL MEMORY total Recognition (A+B)	NS.	-
TAVEC Learning trial 1	NS.	-
TAVEC Learning trial 2	50±2 > 65±2	0,11
TAVEC Learning trial 3	50±2 > 65±2	0,11
TAVEC Learning trial 4	50±2 > 65±2	0,10

TAVEC Learning trial 5	50±2 > 65±2	0,10
TAVEC Total learning	50±2 > 65±2	0,16
TAVEC Learning index	NS.	-
TAVEC Interference list	NS.	-
TAVEC Short term free retrieval	50±2 > 65±2	0,21
TAVEC Short term semantic clued retrieval	50±2 > 65±2	0,15
TAVEC Long term free retrieval	50±2 > 65±2	0,24
TAVEC Long term semantic clued retrieval	50±2 > 65±2	0,23
TAVEC Recognition	50±2 > 65±2 * ¹	0,10
TAVEC Recognition false positive errors	NS.	-
TAVEC Intrusions free retrieval	NS.	-
TAVEC Intrusions semantic clued retrieval	50±2 > 65±2	0,06
TAVEC Perseverations	50±2 > 65±2	0,10
8/30 Learning trial 1	NS.	-
8/30 Learning trial 2	NS.	-
8/30 Learning trial 3	NS.	-
8/30 Learning trial 4	NS.	-
8/30 Learning trial 5	NS.	-
8/30 Total Learning	NS.	-
8/30 Learning index	NS.	-
8/30 Interference trial	NS.	-
8/30 Short term retrieval	50±2 > 65±2	0,08
8/30 Long term retrieval	NS.	-
8/30 Recognition	NS.	-
Visual Reproduction Immediate	50±2 > 65±2	0,46
Visual Reproduction Delayed	50±2 > 65±2	0,53
Visual Reproduction Recognition	50±2 > 65±2 * ²	0,31
Visual Reproduction false positive errors in recognition	50±2 > 65±2	0,16
Visual Reproduction Copy	50±2 > 65±2	0,07
Visual Reproduction visual discrimination	50±2 < 65±2	0,13
HANOI Learning number of movements	NS.	-
HANOI Learning time	NS.	-
HANOI Learning type 1 errors	50±2 > 65±2	0,09
HANOI Learning type 2 errors	NS.	-
HANOI Learning index number of movements	NS.	-
HANOI Learning index time	50±2 > 65±2	0,09
HANOI Learning index type 1 errors	50±2 > 65±2	0,14
HANOI Learning index type 2 errors	NS.	-
HANOI Delayed number of movements	NS.	-
HANOI Delayed time	50±2 > 65±2	0,14
HANOI Delayed type 1 errors	NS.	-
HANOI Delayed type 2 errors	NS.	-
Nouns Naming Test correct responses	NS.	-
Nouns Naming Test errors	50±2 > 65±2	0,12
Nouns Naming Test time	50±2 > 65±2	0,11
Actions Naming Test correct responses	50±2 > 65±2	0,21
Actions Naming Test errors	50±2 > 65±2	0,26
Actions Naming Test time	50±2 > 65±2	0,51

*¹Differences in TAVEC Recognition are not significant anymore once TAVEC learning is introduced as a covariate; *²Differences in Visual Reproduction Recognition are not significant anymore once Visual Reproduction Immediate is introduced as a covariate.

2.4. DISCUSSION

The main objective of this study was to analyse the cognitive changes that take place between the middle-age adulthood and the early old age stage. In order to fulfil this objective we have explored a broad spectrum of cognitive functions, following an exhaustive and integrative perspective, and trying to control the influence of two well-known important factors for cognitive functioning which are cultural level and gender. We have also tried to minimize the cohort effects in cross-sectional comparisons including age groups that did not differ from each other by more than 15 years. In this regard, we chose the smallest time interval possible when selecting a group of 50 ± 2 year old subjects as the midpoint of the middle-age period, and a group of 65 ± 2 year old subjects taken as the beginning of the old age.

In summary, our results indicate that age has a broad effect on the cognitive functioning from middle-age to early old age. In fact, significant differences were found in most of the tasks (77%), showing a medium to large effect size. Only PASAT, JLOT, FRT, Verbal Fluency (animals) and Luria's motor inhibition were not sensitive to an age effect. This effect covers the functions of processing speed, attentional functions, visuoconstructive ability, executive functions, motor functions, verbal, non-verbal and procedural learning, and lexical retrieval processes.

However, a more careful and in depth analysis of subjects performance throughout the different tasks and components allow us to be more precise with these conclusions. Processing speed declined both in the cognitive and motor levels. With regard to attentional functions, TMT-A and PASAT dissociation suggests that the aforementioned differences seem to be more closely related with the tracing element and visuomotor coordination than with difficulties in focusing and in maintaining attention. Results about memory functions are especially interesting. Verbal and visual episodic memory declined with age only in the components of acquisition and/or free retrieval, but not for the consolidation component after controlling encoding performance. In this regard, memory decline would be more associated to an executive dysfunction than to the neural systems related to the consolidation processes (Gabrieli, 1996; Eskes et al., 2003; Davidson et al., 2006). Likewise, age had an effect over procedural memory measured by Hanoi Tower, but a thorough analysis shows that differences were not obtained in learning measures, but in number of errors and time of execution. These results are more related again with executive functions such as inhibitory control and processing speed than with an impairment in procedural memory (Rönnlund et al., 2001; Nilsson, 2003; Lezak et al., 2004). Executive functions include a complex set of processes. We have taken this opportunity to specify which tasks were sensitive to the age effect and those which were not. First, age had a significant influence on verbal and visual working memory, both simple holding and manipulation of information and on the STROOP test. In this regard, an effect was found in sheet 3 after controlling the performance in sheets 1 and 2 (reading speed and colour naming), suggesting an impairment in inhibition in 65 ± 2 year old subjects. With regard to verbal

fluency, analysis of modalities allowed us to go on clarifying our results. In this regard, age only had a significant effect for phonemic (letters) and actions fluency, both with higher executive or cortical-subcortical frontal circuit implication (Troyer et al., 1998, Piatt et al., 1999b), but not for semantic fluency (animals). In addition, qualitative analysis of production strategies showed that there were only age-related differences in the number of switches, a frontal lobe related measure, but not in the cluster size, more associated with the temporal lobe. Lastly, as pre-motor functions could be also considered to have some executive component (planning, sequencing, alternation or inhibition), results showed that 65 ± 2 year old subjects performed worse in alternation and mutual coordination but not in motor inhibition. Finally, in terms of language functions, age had a significant effect on nouns and actions naming. However, actions naming seems to be more affected as compared with nouns naming. Likewise, performance in both appears to be associated with the visuoceptive complexity of the pictorial stimuli presented and not with a difficulty in accessing lexical labels.

Unfortunately, we cannot determine from this study whether the decline in tests requiring visual processing is related to compromised cognitive processing of visuoceptive and visuospatial material, or if it is instead due to the visual sensory impairment associated with normal aging, as some authors have suggested (Baltes and Lindenberger, 1997; Stankov and Anstey, 1997; Valentijn et al., 2005). Nevertheless, this increased difficulty with visual material is small, and it is not captured by specific visuoceptive and visuospatial tests included in our protocol.

Therefore, the cognitive profile presented when comparing middle-aged adults and early elderly people is characterized by a slowing in cognitive and motor processing speed, difficulties in tracing and visuomotor coordination, an impairment in the majority of executive functions (inhibitory control, simple holding and manipulation of information in working memory, verbal fluency for letters and actions, switching strategies in verbal fluency, alternation and mutual coordination), a loss of efficiency in the memory processes of information acquisition and/or retrieval, visuoconstructive abilities, and a deficit in visual confrontation naming, mainly related to the increased visuoceptive complexity of the stimuli used.

In this regard, our findings do not agree with those authors who advocate the involvement of a single cognitive domain underlying the observed deterioration in normal aging, whether that deterioration involves processing speed (Birren & Fisher, 1995; Salthouse, 1996, 2000; Madden, 2001), visual processing (Baltes & Lindenberger, 1997; Stankov & Anstey, 1997; Anstey et al., 2001; 2003) or executive/pre-frontal functioning (West, 1996; 2001; Tisserand & Jolles, 2003). Rather, our results suggest that the combination of these three factors is what explains the observed differences in the transition from middle age to early old age. Specifically, our results show the influence of processing speed and executive functioning. The role of visual functioning was less prominent although it may explain some of the results obtained.

At this point, it is worth making a special comment regarding the effect of cultural level and gender variables. Given the importance of these two variables on cognitive functioning, as found in a previous work conducted in our research group (Correia, 2010), we aimed to ascertain its possible effect on our age range in order to exert a statistical control of it, trying to isolate the effect of age. In this regard, we found that cultural level correlated with the following tasks: PC-Vienna, TMT-A, JLOT, Block Design, Digit and Visuospatial span, STROOP, Verbal fluency (letters, animals and actions), Motor coordination, Logical Memory, TAVEC (learning, delayed memory and errors), 8/30 SRT (delayed memory and recognition), Visual reproduction and Nouns and Actions naming test (TDAS). In other words, there was a significant relationship between cognitive performance and cultural level in 16 of the 21 tasks administered (76%). Moreover, cultural level was significant as a covariate in all tasks except in the Pc-Vienna. In addition, cognitive performance also correlated with gender, but in fewer tasks than cultural level: Pc-Vienna, JLOT, Blocks designs (9 blocks), Digit and Visuospatial Span, Logical Memory (recognition, interference list), TAVEC (learning, short term recall and recognition), 8/30 SRT (recognition), Hanoi Tower (learning index errors), and TDAS (errors). In this regard, there was a significant relationship between cognitive performance and gender in 10 of the 21 tasks administered (48%). Moreover, gender was significant as covariate on all the tasks described except Block Designs, Logical Memory and TDAS.

Therefore, taking into account the relationship shown between the cultural level and gender with cognitive performance, and its modulatory effect on age-related differences in verbal fluency and verbal memory recognition, the importance of these two variables in the study of the effect of age on cognitive functioning and normal aging is clear. In fact, if age had a significant effect on 77% of the tasks included in our comprehensive neuropsychological protocol, cultural level correlated significantly with 76% and gender with 48%. In this regard, some authors have reported that cultural level is the variable with the greatest influence on cognitive performance in elderly subjects (Ardila and Roselli, 1989; Ardila et al., 2000). However, there is still paucity in studies addressing the relationship between cultural and/or educational level and cognitive functioning in normal aged illiterate subjects (Rodríguez-Aranda and Sundet, 1996). In this regard, a work previously carried out in our research group by Correia (2010) is one of the few studies examining this influence in detail, in subjects between 65-75 years old, including an extensive range of cognitive functions and following different analysis techniques. The conclusions of this work indicate that both variables, but especially cultural level, show a significant influence on performance in attentional functions, working memory and other executive functions, visuo-perceptive, visuospatial and visuoconstructive processing, verbal and visual memory, and some linguistic aspects such as naming and verbal fluency. However, there was not an age effect on processing speed and procedural learning. Furthermore, the gender effect on cognitive performance was largely mediated by the cultural level, with a higher cultural level and/or educational in men being more frequent in these age groups. Finally, the apparent influence of age on some cognitive domains is better explained by the influence of

gender and cultural level. Results obtained in this previous work showed that cultural level has more explanatory power than age when predicting performance in different cognitive domains in normal aging (subjects from 65 ± 2 to 75 ± 2 years of age) (Correia, 2010).

Our present work thus reinforces the idea about the need to take into account the variables of cultural level and gender when attempting the study of cognitive functioning in normal aging. After reviewing the literature, we can see that these demographic data are not usually addressed in the studies of normal cognitive aging. In addition, a few do examine the modulating effect of these variables on the relationship between age and cognitive functioning (Anstey and Christensen, 2000). Besides which, these studies usually follow a general perspective about cognitive functioning, without sufficiently specifying the state of the different cognitive domains and sub-components (Rodríguez-Aranda and Sundet, 2006; Van Hooren et al., 2007). We are presently concerned about overcoming these aforementioned limitations, and this also underlies our present work. Our aim, therefore, is that our findings regarding the effect of age on cognitive functioning cannot be attributed to the influence of these extrinsic factors: cultural level and gender.

After defining the cognitive changes that take place in the transition from middle-age to early old age, there is still an open question about what happens at the cognitive and neuroanatomical level before this period. A great effort has been made to define the cognitive profile of normal aging and identify when decline in cognitive functions occurs. However, before early aging, i.e. at the stage of middle-age adulthood, this has not been sufficiently defined yet.

2.5. CONCLUSIONS

- 1) Between the ages of 50 and 65 there are important cognitive changes that cover most of the cognitive functions. This profile is characterized by: slowing in cognitive and motor processing speed, disturbance in most executive components (cognitive inhibitory control, working memory, phonemic and actions verbal fluency, switching strategies in verbal fluency, reciprocal alternative hand movements and motor coordination), impairment in tracking and visual-motor coordination, loss of efficiency in learning processes and/or free retrieval of information in memory, alterations in visuoconstructive functions, and impairment in lexical access, largely related to the increased visuoceptive complexity of the stimuli.
- 2) This profile of cognitive changes does not have a significant impact on the functional activity, the ability to function independently or the emotional-behavioural sphere.

- 3) On the other hand, between the ages of 50 and 65, age does not seem to affect the maintenance of attention, visuospatial and visuoperceptive functions, semantic verbal fluency and motor inhibition.
- 4) This profile of cognitive changes can be explained as the result of the impairment in processing speed and executive functioning and, to a lesser extent, in some components of visual functioning. Therefore, this could be the result of an affectation of the frontal lobe and its connections.
- 5) Gender and, especially, cultural level, have an extensive effect on the cognitive functioning but in this stage they do not modify the age effect.

3. STUDY II:

“COGNITIVE AND NEUROANATOMICAL CHANGES, AND THEIR RELATIONSHIP DURING EARLY MIDDLE AGE (40-50 YEARS OF AGE)”

3.1. OBJECTIVES

Taking into account the results obtained in Study I, which are that age had a significant effect on almost all the cognitive functions when comparing 50 ± 2 and 65 ± 2 year old groups, we wondered whether this decline could be initiated earlier and before age 50. Thus, in the present study we aim to analyze in depth the possible cognitive and neuroanatomical changes and their relationship during early-middle-age (40-50 ± 2 years). In addition, we intend to analyze the extent to which cultural and gender variables influence these aspects.

The specific objectives of this study can be described as follows:

1. To study in depth the effect of age on cognitive performance in the stage of early-middle-age (40-50 ± 2 years of age).
2. To study the variability of changes in early-middle-age along different levels (between tasks, between functions and between subjects), comparing the extreme groups of 40 ± 2 and 50 ± 2 years of age.
3. To study the effect of age on the neuroanatomical substrate during early-middle-age.

4. To explore the relationship between age cognitive changes and age neuroanatomical changes during early-middle-age.

5. To investigate the extent to which gender and cultural level variables modulate the relationship between age and both cognitive and neuroanatomical substrate during early-middle-age.

3.2. METHOD

3.2.1. Cognitive section

a) Participants

125 early-middle-age subjects were initially recruited with the following inclusion criteria for this study: 38 to 52 year old people with apparent preserved cognitive and functional status. Exclusion criteria detailed in Study I were also applied here. After screening these criteria, the final sample was formed of 101 subjects classified into three age groups: 1) the 40±2 year old group, consisting of 30 volunteers between 38 and 42 years of age, 2) the 45±2 year old group, formed of 40 subjects between 43 and 47 years of age and 3) the 50±2 year old group, consisting of 31 persons between 48 and 52. The latter group is the one which Study I middle-age group started from. The recruitment was done through research staff acquaintances, relatives of our department students, and by going directly to different educative centres and other media of the research project. All the participants were native Spanish speakers from the Canary Islands, mainly from Tenerife, and their participation was voluntary. Demographic characteristics are shown in Table 4.

Table 4. Global cognitive status, functional independency and emotional state. Age.

	40±2 (n=30)	45±2 (n=40)	50±2 (n=31)	F/ χ^2	P
Age	40,33 (1,30)	45,33 (1,40) ^c	49,84 (1,29) ^{a, b}	384,480	0,000
Gender (F/M)	12/18	21/19	19/12	2,794	NS
Information	14,35 (0,91)	16,41 (0,78)	16,55 (0,90)	1,886	NS
MMSE	29,33 (1,06)	29,43 (0,84)	28,90 (1,04)	2,707	NS
BDRS * ¹	0,48 (0,89)	0,55 (0,93)	0,45 (0,85)	0,116	NS
FAQ	0,33 (0,66)	0,50 (0,91)	0,58 (0,85)	0,720	NS
GDS * ²	1,37 (1,42)	1,68 (1,60)	2,18 (1,33)	1,059	NS
BDI * ³	3,62 (2,90)	4,00 (3,53)	5,64 (3,42)	1,995	NS

^ap<0,05 between 50±2 and 40±2; ^bp<0,05 between 50±2 and 45±2; ^c p<0,05 between 45±2 and 40±2; *¹ 40±2 (n=30), 45±2 (n=39), 50±2 (n=30); *² 40±2 (n=19), 45±2 (n=19), 50±2 (n=11); *³ 40±2 (n=13), 45±2 (n=27), 50±2 (n=22).

Significant differences were not found among age groups in gender distribution, cultural level measured by WAIS-III Information subtest (Weschler, 1997a), MMSE total score, or in the dementia scale (BDRS, Blessed, 1975), functional activity questionnaire (FAQ, Pfeffer, 1982), or in Geriatric Depression Scale (GDS-Yessavage) or Beck Depression Inventory (BDI).

b) Instruments and procedure

We used the same protocol as in Study I for this study (table 2, page 412), but we also added the following tasks or instruments: Beck Depression Inventory (BDI, Beck et al., 1961), Trail Making Test Color (TMT-Color, D'Elia and Satz, 1989) and Generating Actions by Semantic Association Test (TGAAS). According to the aforementioned table 2, they are respectively classified in "General Cognitive Status, Functional Activity and Emotional State", "Processing Speed and Attention" and "Language".

The protocol was administrated in the same way as in Study I. Participants were mostly assessed at the Clinical Neuropsychology Unit in the Psychology Department of the University of La Laguna, but also in other centres in Puerto de la Cruz, Punta del Hidalgo and La Victoria (Tenerife), between February 2010 and July 2011. All participants gave their written informed consent.

3.2.2. MRI section

a) Participants

90 middle-aged subjects completed the MRI study. All images were visually checked in two steps. First, in collaboration with our research group, Dr. Lucio Flores Diaz-Varela (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain), excluded all cases suggestive of pathology from the study. Second, two members of our research group reviewed the remaining images to exclude those studies that had some type of artefact (movement, etc). After this review, 8 subjects were discarded for the 3D structural sequence analysis and 12 for the Diffusion Tensor sequence. Therefore, the final sample was of 82 subjects in structural studies and 78 subjects in the diffusion tensor study (table 5). In both samples, age groups were comparable in the distribution of gender, MMSE, Information score, Blessed Dementia Scale (BDRS), Functional Activity Questionnaire (FAQ) and Beck Depression Inventory (BDI) (tables 6 and 7).

Table 5. Neuroimaging section sample, number of participants per age and study.

	40±2	45±2	50±2	Total
Structural study (3D)	25	33	24	82
Diffusion Tensor Study	23	32	23	78

Table 6. Sample for structural studies. Demographic characteristics for age groups.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F/χ ²	P
Age	40,28 (1,31)	45,27 (1,40)	49,79 (1,22)	318,776	0,000
Gender (M/F)	10/15	17/16	15/9	2,483	NS
Information	15,00 (5,58)	16,12 (6,26)	14,83 (5,49)	0,423	NS
MMSE	29,32 (1,11)	29,36 (0,90)	28,83 (1,13)	2,091	NS
BDRS*1	0,46 (0,80)	0,47 (0,81)	0,52 (0,96)	0,037	NS
FAQ	0,24 (0,60)	0,48 (0,91)	0,54 (0,93)	0,938	NS
BDI*2	3,62 (2,90)	3,74 (3,44)	5,63 (3,50)	1,861	NS

*1 40±2 (n=25), 45±2 (n=32), 50±2 (n=23); *2 40±2 (n=13), 45±2 (n=23), 50±2 (n=16).

Table 7. Sample for the diffusion tensor study. Demographic characteristics for age groups.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F/ χ^2	P
Age	40,22 (1,28)	45,25 (1,34)	49,83 (1,30)	308,418	0,000
Gender (M/F)	10/13	16/16	14/9	1,428	NS
Information	15,65 (5,59)	16,38 (6,07)	15,57 (5,96)	0,160	NS
MMSE	29,48 (0,90)	29,34 (0,90)	28,87 (1,06)	2,667	NS
BDRS* ¹	0,46 (0,82)	0,39 (0,77)	0,52 (0,98)	0,165	NS
FAQ	0,22 (0,52)	0,44 (0,88)	0,52 (0,95)	0,872	NS
BDI* ²	3,42 (2,937)	3,91 (3,53)	5,06 (3,07)	1,026	NS

*¹ 40±2 (n=23), 45±2 (n=31), 50±2 (n=22); *² 40±2 (n=12), 45±2 (n=23), 50±2 (n=17).

b) Instruments and procedure

Whole-head MRI scans were collected using a 3.0 T General Electric imaging system. Three sequences were selected for this study: first, a sagittal T1 weighted 3D FSPGR (Fast Spoiled Gradient Echo) (TR/TE=8,728/1,74, TI=650, FOV=25x25, matrix 250x250, flip angle 12°, slice thickness=1mm), second, a sagittal T2 weighted 3D FLAIR (TR: 6500, FOV=25x25, matrix 256x256, slice thickness=1,5 mm), last, an axial Diffusion Tensor sequence (TR: 15.000, FOV: 25.6, matrix 128x128, 31 directions, B: 1000, slice thickness=2,4 mm).

MRI data was processed and gray matter analysis (global, regional and voxel-based morphometry), and white matter analysis (global, regional and voxel-based analysis of DTI) was performed by means of two different software: FreeSurfer and FSL. A brief explanation of the procedures is given below.

Gray Matter analysis: Global and regional volume and cortical thickness measures. T1 FSPGR 3D sequence was selected and cortical reconstruction and volumetric segmentation was performed with the FreeSurfer image analysis suite following these steps: 1) motion correction, 2) removal of non-brain tissue using a hybrid watershed/surface deformation procedure (Segonne et al., 2004), 3) automated Talairach transformation, 4) segmentation of the subcortical white matter and deep gray matter volumetric structures (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a), 5) intensity normalization (Sled et al., 1998), 6) tessellation of the gray matter white matter boundary, 7) automated topology correction (Fischl et al., 2001; Segonne et al., 2007), 8) surface deformation following intensity gradients to optimally place the gray/white and gray/cerebrospinal fluid borders at the location where the greatest shift in intensity defines the transition to the other tissue class (Dale et al., 1999; Dale and Sereno, 1993; Fischl and Dale, 2000). Once the cortical models are complete, a number of deformable procedures can be performed for in further data processing and analysis including surface inflation (Fischl et al., 1999a), 9) registration to a spherical atlas which utilizes individual cortical folding patterns to match cortical geometry across subjects (Fischl et al., 1999b), 10) parcellation of the cerebral cortex into units based on gyral and sulcal

structure (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2004b), and 11) creation of a variety of surface based data including maps of curvature and sulcal depth.

This output was carefully revised in all the subjects, especially the brain extraction, automated Talairach transformation, tessellation and surfaces reconstruction, and subcortical segmentation steps. Manual editing was done when it was necessary to fix a significative processing error. Two kinds of errors were detected:

- An inadequate brain extraction. In some cases, the automatic process included non-brain tissue or excluded real brain tissue. This was corrected by editing the *brainmask.mgz*, following the recommendations of the developers of the software.
- Topologic errors as a result of a bad reconstruction of the gray matter / white matter boundary. Control points were only manually added in those voxels considered as white matter (*wm.mgz*). The re-processing of the data always solved the problem satisfactorily.

After the processing of the images, several measures are obtained from two different routines. On the one hand, the segmentation routine provides volume measures of subcortical structures, the cerebellum and global measures, among others (step 4 output) (Fischl et al., 2002, Fischl et al., 2004a). On the other hand, the parcellation routine provides measures based on the cortical surface on different regions defined mostly by gyros and sulcus (steps 10 and 11 output) (Desikan et al., 2006, Fischl et al., 2004b). In this case, volume, cortical thickness, area and curvature measures are provided.

We selected, for this study, the volume measures obtained in the segmentation routine and volume and cortical thickness measures obtained from the parcellation routine. Numerical data were extracted as indicated by the program designers and exported to SPSS for statistical analysis.

Gray Matter analysis: Voxel-based morphometry. T1 FSPGR 3D sequence was also selected in order to perform a VBM analysis (Ashburner and Friston, 2000; Good et al, 2001). We used FSL software for that, specifically, the FSL-VBM tool (Smith et al, 2004). It includes: 1) brain-extraction using BET (Smith, 2002). Parameters are manually adjusted in order to increase the accuracy depending on the subjects variability, 2) tissue-type segmentation using FAST4 (Zhang et al, 2001), 3) normalization of gray-matter images to MNI152 standard space using the affine registration tool FLIRT (Jenkinson and Smith, 2001, Jenkinson et al., 2002) and the nonlinear registration tool FNIRT (Andersson et al., 2007a, 2007b), 4) The resulting images are averaged to create a study-specific template, to which the native gray matter images are then non-linearly re-registered, 5) normalization of gray-matter images to the study-specific template and modulation of registered images to correct for local expansion or contraction by dividing by the Jacobian of the warp field, 6) smoothing with an isotropic Gaussian kernel with a sigma of 3 mm (FWHM 7mm). At this point, the output was carefully revised in all subjects to detect possible processing errors. 7) Finally, voxel-wise GLM was applied using permutation-based non-parametric testing (5000 permutations), correcting for multiple comparisons across space (FWE, $p < 0,05$). Uncorrected $p < 0,001$ analysis were also performed in order to obtain further exploratory results.

White matter analysis: Diffusion Tensor Imaging. FSL software was also applied for the analysis of DTI, using the FDT and TBSS tools this time (*FMRIB's Diffusion Toolbox*, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fdt/>, *Tract-Based Spatial Statistics*, Smith et al., 2006). The initial processing of the images was performed with FDT as follows: 1) correction for stretch and shear distortions produced by the gradient coils and for simple head motion using *eddycorrect*, 2) separate T2 sequence from diffusion directions by *fslroi*, 3) brain-extraction using BET (Smith, 2002). Parameters were manually adjusted as in the VBM analysis, 4) Fractional Anisotropy (FA) mapped extraction by means of DTIFIT. The output of each step was carefully revised in all the subjects to detect possible processing errors.

Once this initial pre-processing of the DTI was done, FA maps in native space were processed with TBSS in order to run voxel-wise group statistical analysis: 1) FA maps were realigned into a common space using the nonlinear registration tool FNIRT (Andersson 2007a, 2007b), 2) A mean FA image was created and thinned to create a mean FA skeleton which represents the centres of all tracts common to the group. The matching between individual FA skeleton and the mean FA skeleton was carefully revised to confirm that tracts were properly aligned to the mean FA skeleton and the default 0.2 threshold was used, 3) projection of each subject's aligned FA data onto this mean FA skeleton, thereby allowing a voxel-wise cross-subject statistics, 4) Finally, voxel-wise GLM was applied in the same terms as explained above for the VBM section.

3.3. RESULTS

Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS- S.L.). Analysis of variance (univariate and multivariate) was done to compare group performance across cognitive measures. Post-hoc contrasts were corrected by Bonferroni. Chi-square test was used with qualitative variables and Pearson correlation analysis and covariance analysis (ANCOVA) were performed to study relationships among variables. Significant differences were considered when $p \leq 0.05$. The Effects Size (η^2 par) was interpreted following the convention (0.1 small; 0.25 medium; 0.40 big).

Apart from SPSS, we also performed voxel-based analysis using the *randomise* command in FSL, both for VBM and DTI. As described in the Method section, we contrasted two or more means or perform correlations using the General Linear Model, by means of nonparametric tests based on permutations (5000). We established a significance of $p = 0.05$, error correcting for multiple comparisons using the statistical Family-wise Error (FWE). Uncorrected $p < 0.001$ analyses were also performed in order to get further exploratory results.

3.3.1. AGE COGNITIVE CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

The older group (50±2) showed a significantly lower performance as compared to the younger group (40±2) in the following variables: JLOT second half, Block Designs total score and correct number of cubes in 9 blocks designs, Visuospatial backward score, TAVEC learning trial 1, and the number of correct responses (total, actions with a phonological derived, and actions with a cognitive phonological derived) and errors (total and action with a cognitive phonological derived) in the semantic association task.

Likewise, both the 50±2 and 45±2 age groups showed a significantly lower performance than the 40±2 age group in the TMT-Color-B.

Finally, the 45±2 agegroup showed a significantly lower performance than the 40±2 year old group of in Decision Time on the Reaction Time task.

On the other hand, no significant differences were found in MMSE total score, the Motor Time and number of correct responses in the Reaction Time task, PASAT, TMT-A and TMT-Color-A, FRT, JLOT first half and total, Block Designs(4 blocks designs), Digits (forward and backward) and Visuospatial (forward), STROOP, Verbal Fluency (Letters, Animals and Actions), Luria´s Premotor functions, Logical Memory, TAVEC (all variables except Learning trial 1), 8/30 SRT, Visual Reproduction, Hanoi Tower, Nouns and Actions Naming Test (TDAS), and the following variables in the Semantic Association task (correct responses and errors in actions with no phonological derived).

Table 8. Early-middle-age (from 40±2 to 50±2), results. (>means better performance).

Cognitive Measures	Post hoc	η² par
MMSE total	NS.	-
PC VIENNA Cognitive decision time	40±2 > 45±2	0,14
PC VIENNA Motor time	NS.	-
PC VIENNA Total time	40±2 > 45±2 = 50±2	0,11
PASAT	NS.	-
TMT-A	NS.	-
TMT-Color A	NS.	-
TMT-Color B	40±2 > 45±2 = 50±2	0,12
FRT	NS.	-
JLOT 1-15	NS.	-
JLOT 16-30	40±2 > 50±2	0,06
JLOT total	NS.	-
Blocks Designs Total score following WAIS instructions	40±2 > 50±2	0,10
Blocks designs (4)	NS.	-
Blocks designs (9)	40±2 > 50±2	0,13
Digit forward score	NS.	-
Digit forward span	NS.	-
Digit backward score	NS.	-
Digit backward span	NS.	-
Visuospatial forward score	NS.	-
Visuospatial forward span	NS.	-
Visuospatial backward score	40±2 > 50±2	0,09
Visuospatial backward span	NS.	-
STROOP sheet 1	NS.	-

STROOP sheet 2	NS.	-
STROOP sheet 3	NS.	-
STROOP Golden's interference index	NS.	-
Verbal Fluency (letters)	NS.	-
Verbal Fluency (letters - number of switches)	NS.	-
Verbal Fluency (letters - average cluster size)	NS.	-
Verbal Fluency (animals)	NS.	-
Verbal Fluency (animals - number of switches)	NS.	-
Verbal Fluency (animals - average cluster size)	NS.	-
Verbal fluency (actions)	NS.	-
Luria's hand alternative movements	NS.	-
Luria's motor coordination	NS.	-
Luria's motor inhibition	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate A	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate B1	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate B2	NS.	-
LOGICAL MEMORY Learning B	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate total (A+B1)	NS.	-
LOGICAL MEMORY Immediate total (A+B1+B2)	NS.	-
LOGICAL MEMORY Delayed A	NS.	-
LOGICAL MEMORY Delayed B	NS.	-
LOGICAL MEMORY Delayed total (A+B)	NS.	-
LOGICAL MEMORY Learning percentage	NS.	-
LOGICAL MEMORY Recognition A	NS.	-
LOGICAL MEMORY Recognition B	NS.	-
LOGICAL MEMORY total Recognition (A+B)	NS.	-
TAVEC Learning trial 1	40±2 > 50±2	0,07
TAVEC Learning trial 2	NS.	-
TAVEC Learning trial 3	NS.	-
TAVEC Learning trial 4	NS.	-
TAVEC Learning trial 5	NS.	-
TAVEC Total learning	NS.	-
TAVEC Learning index	NS.	-
TAVEC Interference list	NS.	-
TAVEC Short term free retrieval	NS.	-
TAVEC Short term semantic clued retrieval	NS.	-
TAVEC Long term free retrieval	NS.	-
TAVEC Long term semantic clued retrieval	NS.	-
TAVEC Recognition	NS.	-
TAVEC Recognition false positive errors	NS.	-
TAVEC Intrusions free retrieval	NS.	-
TAVEC Intrusions semantic clued retrieval	NS.	-
TAVEC Perseverations	NS.	-
8/30 Learning trial 1	NS.	-
8/30 Learning trial 2	NS.	-
8/30 Learning trial 3	NS.	-
8/30 Learning trial 4	NS.	-
8/30 Learning trial 5	NS.	-
8/30 Total Learning	NS.	-
8/30 Learning index	NS.	-
8/30 Interference trial	NS.	-
8/30 Short term retrieval	NS.	-
8/30 Long term retrieval	NS.	-
8/30 Recognition	NS.	-
Visual Reproduction Immediate	NS.	-
Visual Reproduction Delayed	NS.	-
Visual Reproduction Recognition	NS.	-
Visual Reproduction false positive errors in recognition	NS.	-

Visual Reproduction Copy	NS.	-
Visual Reproduction Visual discrimination	NS.	-
HANOI Learning number of movements	NS.	-
HANOI Learning time	NS.	-
HANOI Learning type 1 errors	NS.	-
HANOI Learning type 2 errors	NS.	-
HANOI Learning index number of movements	NS.	-
HANOI Learning index time	NS.	-
HANOI Learning index type 1 errors	NS.	-
HANOI Learning index type 2 errors	NS.	-
HANOI Delayed number of movements	NS.	-
HANOI Delayed time	NS.	-
HANOI Delayed type 1 errors	NS.	-
HANOI Delayed type 2 errors	NS.	-
Nouns Naming Test correct responses	NS.	-
Nouns Naming Test errors	NS.	-
Nouns Naming Test type of error	NS.	-
Nouns Naming Test time	NS.	-
Actions Naming Test correct responses	NS.	-
Actions Naming Test errors	NS.	-
Actions Naming Test type of error	NS.	-
Actions Naming Test time	NS.	-
SEMANTIC ASSOCIATION correct responses	40±2 > 50±2	0,07
SEMANTIC ASSOCIATION errors	40±2 > 50±2	0,07
SEMANTIC ASSOCIATION correct responses FA	40±2 > 50±2	0,07
SEMANTIC ASSOCIATION errors FA	NS.	-
SEMANTIC ASSOCIATION correct responses nFA	NS.	-
SEMANTIC ASSOCIATION errors nFA	NS.	-
SEMANTIC ASSOCIATION correct responses CFA	40±2 > 50±2	0,07
SEMANTIC ASSOCIATION errors CFA	40±2 > 50±2	0,10

3.3.2. VARIABILITY OF COGNITIVE CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

BETWEEN-TASK VARIABILITY

First, we studied the variability in which the performance of the 50±2 year old group deviated from 40±2 group in several cognitive tasks. By using this analysis, we wanted to know if the 50±2 age group deviated equally in every task. The most representative cognitive variables were chosen and standardized scores were calculated for the 50±2 age group using the 40±2 age group means and standard deviations as reference. The resulting standardized values were ordered based on the magnitude of their deviation (table 9).

Results showed that there is a significant between-task variability in the degree to which 50±2 year old subjects deviated from the reference group ($F_{(59, 1239)}=9,339$; $p=0,000$), cultural level effect controlled as covariate ($F_{(59, 1180)}=5,462$; $p=0,000$). As a descriptive analysis, 10 variables (16,67%) deviated positively, although none of them

exceeded a deviation greater than +0.25. Furthermore, contrast means showed that none of these deviations was significant after controlling the effect of cultural level and gender when necessary. In addition, 31 variables (51,67%) deviated negatively, never exceeding a deviation greater than -0.5. Only performance in Semantic Fluency and Visual Reproduction immediate recall were significant when comparing the 50±2 age group versus the reference group (Semantic Fluency: $F_{(1,61)}=4,880$, $p=0,031$; Visual Reproduction immediate recall: $F_{(1,61)}=4,121$, $p=0,047$). In both variables, 50±2 year old subjects showed a worse performance. However, differences disappeared in Semantic Fluency when controlling the performance in processing speed. With respect to Visual Reproduction immediate recall, these differences were not explained by the age effect on drawing (Visual Reproduction copy). Finally, performance in the remaining 19 variables (31,67%) deviated between -0.5 and -1 Sd from the reference group. Furthermore, this deviation was significant in 17 of them (see table 9). Subjects 50±2 always showed a poorer performance.

Table 9. Between-task variability. Cognitive variables ordered by the magnitude of their deviation (50±2 vs. 40±2). Contrast means (cultural level and gender as covariates when necessary).

	Variable	n	Mean	Sd	Contrast means	p
+ 0 SD	PASAT	29	0,218	0,423	NS	-
	Actions Naming Test time	30	0,197	1,176	NS	-
	Sem. Assoc. time nFA	31	0,147	1,051	NS	-
	Luria's motor coordination	31	0,126	1,285	NS	-
	Luria's motor inhibition	29	0,098	0,857	NS	-
	Block Designs (4)	31	0,077	0,582	NS	-
	Nouns naming errors	31	0,069	0,664	NS	-
	Sem. Assoc. time	31	0,044	1,253	NS	-
	Logical Memory recognition	31	0,033	0,844	NS	-
	8/30 recognition	31	0,002	0,843	NS	-
- 0 SD	Logical Memory Immediate	31	-0,006	0,877	NS	-
	Verbal fluency (letters)	31	-0,018	0,973	NS	-
	STROOP sheet 1	31	-0,022	0,930	NS	-
	Verbal fluency (actions)	31	-0,033	1,213	NS	-
	Logical Memory delayed	31	-0,064	0,912	NS	-
	8/30 long term	31	-0,070	1,170	NS	-
	Nouns Naming Test time (manipulative nouns)	31	-0,106	1,521	NS	-
	Luria's hand alternative movements	31	-0,111	0,704	NS	-
	Sem. Assoc. time CFA	31	-0,128	1,214	NS	-
	Visuospatial forward score	31	-0,144	0,994	NS	-
	Nouns Naming time	31	-0,149	1,625	NS	-
	Sem. Assoc. correct responses nFA	31	-0,160	1,188	NS	-
	Nouns Naming non-manip. time	31	-0,194	1,701	NS	-
	Digits forward score	31	-0,198	0,835	NS	-
	Blocks Designs control (9)	31	-0,202	1,101	NS	-

	Digits backward score	30	-0,219	0,808	NS	-
	Visual Reproduction Recognition	31	-0,224	1,107	NS	-
	STROOP sheet 2	31	-0,258	0,879	NS	-
	STROOP Golden interf. index	31	-0,266	0,957	NS	-
	Sem. Assoc. time FA	31	-0,283	1,650	NS	-
	8/30 learning	31	-0,313	1,025	NS	-
	STROOP sheet 3	31	-0,333	0,867	NS	-
	Visual Reproduction Delayed	31	-0,336	0,831	NS	-
	FRT	31	-0,337	0,756	NS	-
	Visual Reproduction visual discrim.	31	-0,344	1,065	NS	-
	JLOT 1-15	31	-0,393	1,317	NS	-
	TMT-Color A	28	-0,401	1,026	NS	-
	TAVEC Delayed	31	-0,422	1,117	NS	-
	Verbal Fluency (animals)	31	-0,450	0,927	40 > 50	0,031#
	Visual Reproduction Immediate	31	-0,461	1,140	40 > 50	0,047
	Blocks Designs control (4)	31	-0,494	1,317	NS	-
- 0.5 SD	Nouns Naming correct responses	31	-0,517	1,233	NS	-
	TAVEC Recognition	31	-0,520	1,289	NS	-
	Vienna TM	31	-0,522	1,278	40 < 50	0,037
	Block Designs total score	31	-0,544	0,968	40 > 50	0,001
	TAVEC learning	31	-0,554	0,908	40 > 50	0,027
	Visuospatial backward score	31	-0,603	1,012	40 > 50	0,006
	Sem. Assoc. correct responses CFA	31	-0,611	1,396	40 > 50	0,012
	Sem. Assoc. correct responses	31	-0,632	1,484	40 > 50	0,014
	Actions naming correct responses	30	-0,644	1,364	40 > 50	0,042
	Visual Reproduction Copy	31	-0,656	1,029	40 > 50	0,014
	Actions Naming errors	30	-0,662	1,380	40 < 50	0,038
	JLOT 16-30	31	-0,668	1,063	40 > 50	0,055
	Sem. Assoc. correct responses FA	31	-0,683	1,440	40 > 50	0,018
	Sem. Assoc. errors	31	-0,743	1,801	40 < 50	0,020
	Vienna TR	31	-0,760	1,519	40 < 50	0,025
	TMT-Color B	28	-0,855	1,059	40 < 50	0,004
	Block Designs total	31	-0,923	1,715	40 > 50	0,000
	TMT-Color A minus B	28	-0,933	1,177	40 > 50	0,004
	Block Designs (9)	31	-0,985	1,768	40 > 50	0,000

*Variables marked in bold correspond with those that were significant in the age effect ANOVA for early-middle-age(section 3.3.1); # Differences in Semantic Fluency disappeared when controlling for processing speed.

BETWEEN-FUNCTIONS VARIABILITY

In order to integrate the results presented in the previous section, we studied the deviation in performance of the 50±2 year old group through several cognitive functions. Indices were obtained for each function by grouping the corresponding

variables as stated in table 10. Due to the large variability in original measures of processing speed ($F_{(3,751, 97,523)}=2,556, p=0,047$; cultural level as covariable) (figure 1), the Processing Speed index was subdivided in two different indices according to the complexity of the tasks.

Table 10. Cognitive functions indices and variables included.

LANGUAGE	COGNITIVE PROCESSING SPEED
Nouns naming correct responses Actions naming correct responses Semantic Association correct responses	Cogn-PS in simple tasks: TMT-Color A Vienna DT Cogn-PS in complex tasks: STROOP sheet 1 STROOP sheet 2 Nouns naming time Actions naming time Semantic Association time
VISUOSPATIAL, VISUOPERCEPTIVE AND VISUOCONSTRUCTIVE FUNCTIONS FRT Visual Reproduction visual discrimination Blocks Designs Total score Visual Reproduction Copy JLOT1-15 JLOT16-30	
EXECUTIVE FUNCTIONS STROOP Golden interference index Verbal fluency (FAS) Verbal fluency (animals) Verbal fluency (actions) Digits backward score Visuospatial backward score TMT-Color(A minus B)	MEMORY Indices of Immediate Memory, Delayed Memory and Recognition Immediate recall: Logical Memory Immediate ^(Verbal) TAVEC Learning total score ^(Verbal) 8/30 Learning total score ^(Visual) Visual Reproduction Immediate ^(Visual) Delayed recall: Logical Memory Delayed ^(Verbal) TAVEC Delayed ^(Verbal) 8/30 Delayed ^(Visual) Visual Reproduction Delayed ^(Visual) Recognition: Logical Memory Recognition ^(Verbal) TAVEC Recognition ^(Verbal) 8/30 Recognition ^(Visual) Visual Reproduction Recognition ^(Visual)
ATTENTION PASAT Digits forward score Visuospatial forward score	
MOTOR PRECESSING SPEED Vienna TM Block Designs control 4blocks Block Designs control 9blocks	PREMOTOR FUNCTIONS Luria's hand alternative movements Luria's motor coordination Luria's motor inhibition

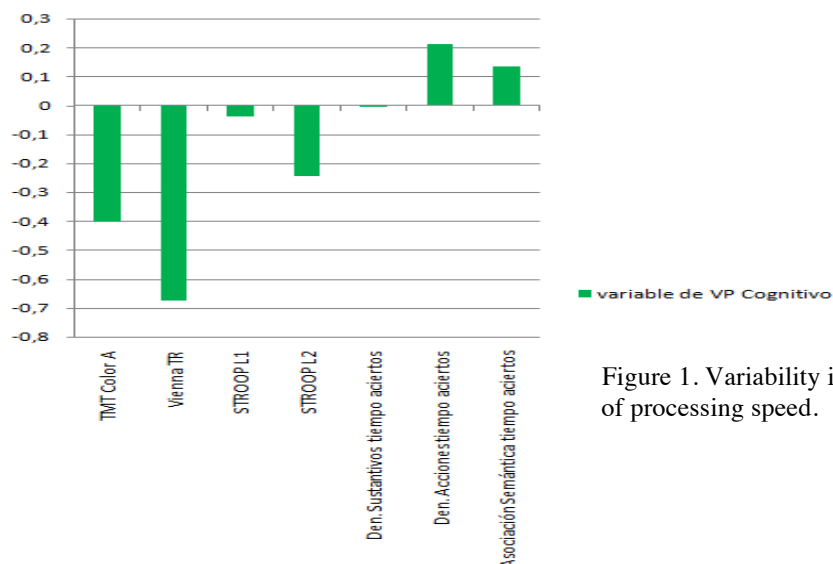


Figure 1. Variability in deviation through tasks of processing speed.

Results are shown in table 11. There was a significant variability, such that the performance of the 50±2 year old subjects does not deviate equally in all cognitive functions ($F_{(3,714, 81,700)}=4,269$; $p=0,004$; Mauchly: $\chi^2_{(35)}=77,379$; Greenhouse-Geisser ($\epsilon=0,464$)). All functions except Premotor functions deviated negatively from the reference group. However, no index had a deviation greater than -1. The cognitive domain that experienced the greatest deviation was Language (-0,58), followed by Cognitive Processing Speed in simple tasks (-0,54), Visual functions (-0,49), Motor Processing Speed (-0,41), Executive functions (-0,34) and Memory (-0,24). This deviation was always significant. Finally, Attention and Cognitive Processing Speed in complex tasks showed a deviation of -0.02 and -0.01, respectively, and Premotor functions, deviated positively from the reference group (+0,10). However, these last three indices were not significant in the contrast means (table 11, figure 2).

Table 11. Between-functions variability. Indices ordered by the magnitude of their deviation (50±2 vs. 40±2). Contrast means.

Cognitive function	n	Mean	Sd	Contrast mean	p
Language	30	-0,580	0,776	40 > 50	0,001
Cognitive Processing Speed in simple tasks	28	-0,538	0,966	40 > 50	0,031
Visuoesp, visopercep and visuoconstructive	31	-0,490	0,591	40 > 50	0,000
Motor Processing Speed	31	-0,406	0,973	40 > 50	0,022
Executive	27	-0,344	0,597	40 > 50	0,015
Memory	31	-0,244	0,581	40 > 50	0,017
Attention	29	-0,022	0,595	NS	-
Cognitive Processing Speed in complex tasks	30	-0,009	0,831	NS	-
Premotor	29	0,101	0,618	NS	-
Repeated Measures ANOVA (within factor: cognitive index)	F	4,269			
	p	0,004			

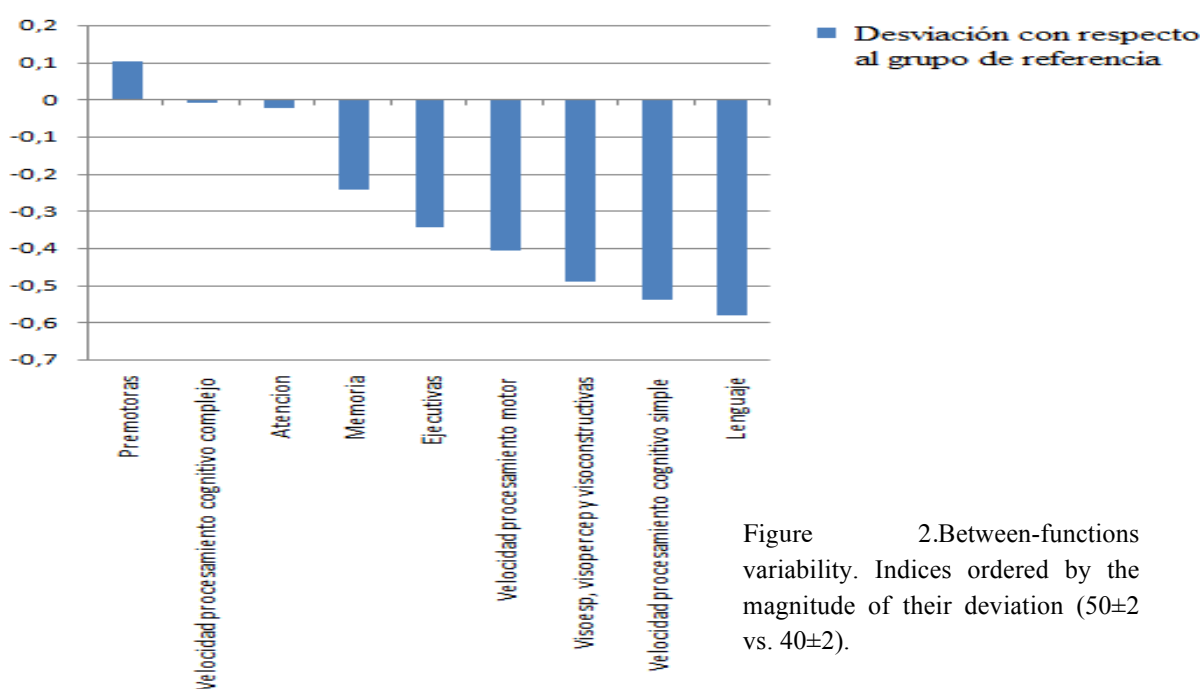


Figure 2. Between-functions variability. Indices ordered by the magnitude of their deviation (50±2 vs. 40±2).

With respect to the Memory, several indices were also calculated to analyze different components separately (Immediate recall, Delayed recall and Recognition). Table 10 (page 432) details the standardized variables included in each. Immediate recall index showed the greatest deviation from the reference group (-0.33), followed by Delayed recall (-0.22) and Recognition (-0.18) (Table 12). Only the deviation in Immediate recall was significant ($F_{(1, 61)}=6,924$, $p=0,011$), with cultural level effect controlled. In addition, we obtained a marginally significant deviation in Delayed recall ($F_{(1, 61)}=3,703$, $p=0,059$), also controlling for the cultural level effect. There were no significant differences in Recognition ($F_{(1, 61)}=2,776$, $p=0,101$).

Table12. Type of retrieval in memory tasks indices ordered by the magnitude of its deviation (50 ± 2 vs. 40 ± 2). Contrast means.

Type of retrieval in memory	n	Mean	Sd	Contrast mean	p
Immediate recall	31	-0,333	0,647	40 > 50	0,011
Delayed recall	31	-0,223	0,665	40 > 50	0,059
Recognition	31	-0,177	0,607	NS	-

BETWEEN-SUBJECTS VARIABILITY

We finally wanted to analyze the inter-subjects variability in order to know how deviations of 50 ± 2 year old subjects were distributed with respect to the reference group. Furthermore, this analysis only focused on negative deviations, so we analyzed whether those all subjects who showed a deterioration deviated to the same extent. Performance in the different indices of cognitive function were categorized for every subject in the following way.

Table 13. Categorization of the deviation (50 ± 2 vs 40 ± 2).

Category	Deviation
+0	> 0,01
-0	between 0 and -0,49
-0,5	between -0,5 and -0,99
-1	between -1,00 and -1,49
-1,5	< -1,50

As shown in figure 3, if we only focus on negative deviations, Attention was the function where subjects showed a lower dispersion. All subjects deviated between 0 and -1 Sd. In Premotor and Visual functions, subjects were distributed between 0 and -1.5. In all other indices, dispersion of negative deviations was greater, even achieving a deviation larger than -1.5 in some subjects, which could be considered as being impaired from the clinical point of view. In this regard, more than 15% of the subjects deviated below -1.5 Sd in Cognitive Processing Speed (simple tasks), Language and Motor Processing Speed, (22%, 17% and 16% respectively). Besides which, about 3%

of the subjects had a clinically impaired performance in Executive Functions, Memory and Cognitive Processing Speed (complex tasks).

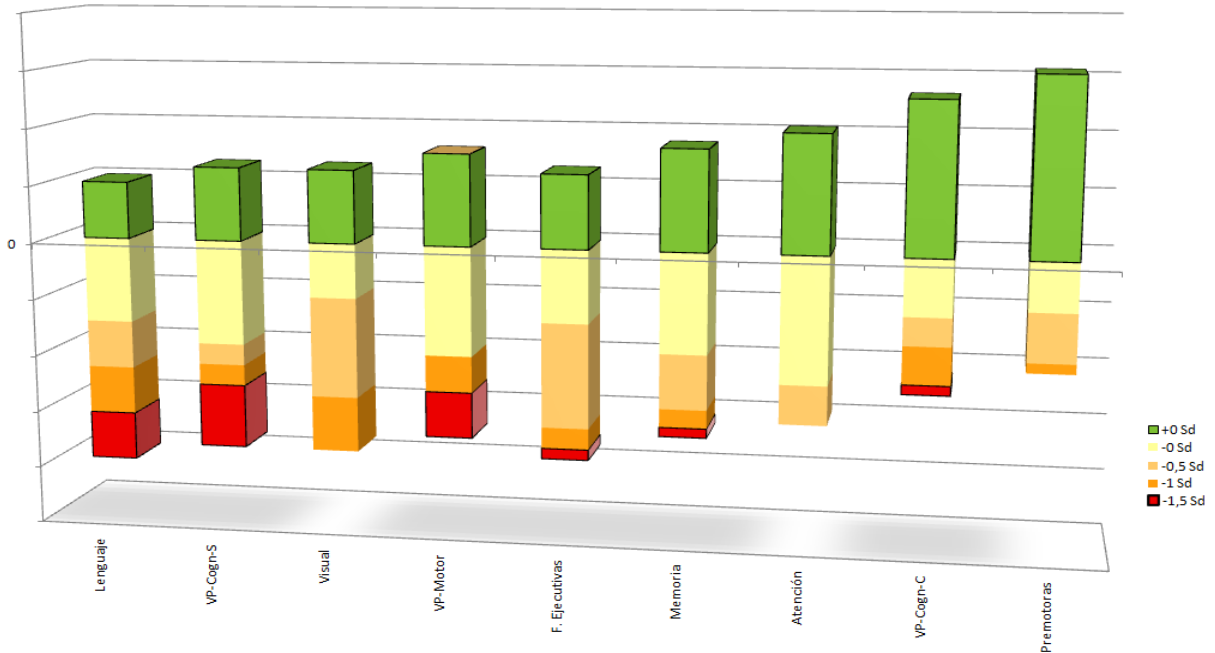


Figure 3. Between-subjects variability. Categorization depending on the magnitude of the deviation (+0, -0, -0,5, -1 and -1,5 Sd).

Finally, an average of these 9 cognitive indices was calculated for each subject, so that the resulting value represented the Global deviation of each subject from the reference group. This average was only calculated in those subjects who scored in all the indices (n=23). As the aim of study was to see whether there was an between-subjects variability in this Global index, this was also categorized according to the magnitude of deviation as above. No subject had a clinically abnormal performance (less than -1.5 Sd). Only two persons showed a score of less than -1 Sd. However, most of the sample (78,26%) had global index values close to 0 deviations. In fact, 9 subjects (39,13%) even had a global performance greater than the reference group, although only 1 of them showed a performance higher than +0.5 Sd (namely, +0.75 Sd)(table 14, figures 4 and 5).

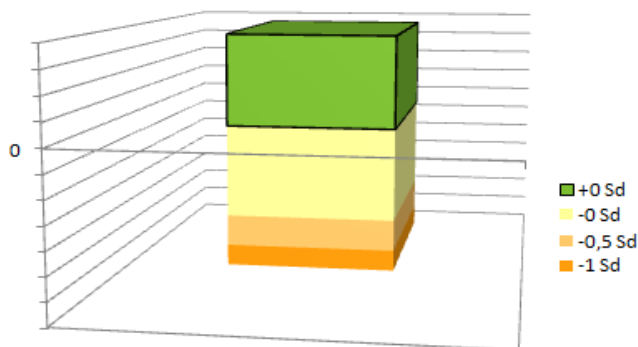


Figure 4. Between-subjects variability in the Global Performance Index. Categorization depending on the magnitude of the deviation.

Table 14. Subjects distribution in the Global Performance Index.

		Global Perform.Ind.
+ 0.5 SD	subject 1	0,75
+ 0 SD	subject 2	0,40
	subject 3	0,29
	subject 4	0,26
	subject 5	0,18
	subject 6	0,07
	subject 7	0,02
	subject 8	0,02
	subject 9	0,01
	- 0 SD	subject 10
subject 11		-0,15
subject 12		-0,17
subject 13		-0,22
subject 14		-0,29
subject 15		-0,32
subject 16		-0,33
subject 17		-0,43
subject 18		-0,45
- 0.5 SD	subject 19	-0,62
	subject 20	-0,84
	subject 21	-0,99
- 1 SD	subject 22	-1,04
	subject 23	-1,31

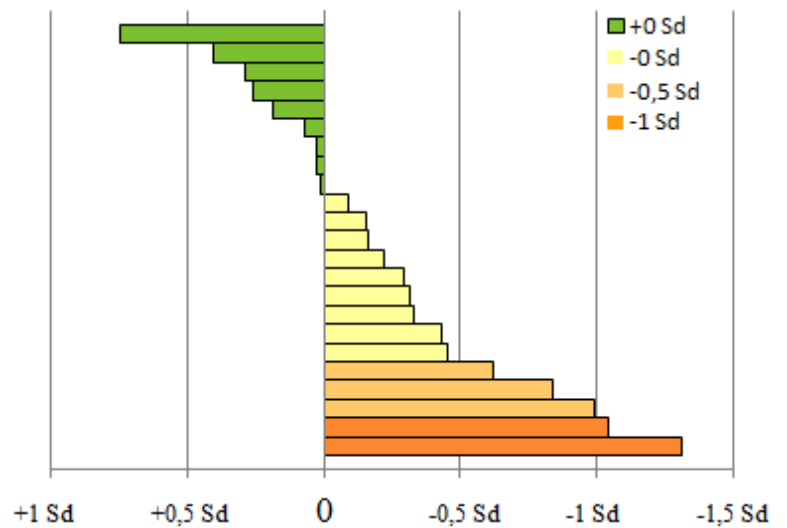


Figure 5. Subjects' distribution in the Global Performance Index depending on the magnitude of the deviation.

In summary, the analysis of the between-subjects variability showed that the observed changes in the 50 ± 2 year old group do not occur in the same magnitude and direction in all subjects. In other words, the effect of age is not uniform for all 50 ± 2 year old persons. Therefore, besides there being a between-task and between-functions variability, there is also a between-subjects variability in the 50 ± 2 year old group when compared with a reference group (40 ± 2).

3.3.3. AGE NEUROANATOMICAL CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

One-way ANOVAS were performed to study the age effect on gray matter and white matter. Post hoc analysis was carried out for between pair comparisons using the Bonferroni correction. A significance of $p < 0,05$ was used for the analyses. In certain cases an uncorrected $p < 0,001$ signification was also used for the VBM, to provide exploratory results besides the Family-wise Error (FWE) correction ($p < 0,05$).

GRAY MATTER: ANALYSIS OF VOLUME

An exhaustive analysis of the age effect on gray matter volume was carried out from global to more specific regional measures (ROI and VBM). Cultural level and gender variables were also controlled when necessary. Results showed that although, in early-middle-age, there seems to be no age effect on global measures, specific regional changes are detected even in such a narrow age interval (38-52 years). In this regard, the analysis of ROIs showed a decline in the volume of gray matter in the left supramarginal gyrus, *pars triangularis* of the right frontal lobe and left amygdala. The regional voxel-based analysis, although only at an exploratory level (uncorrected $p < 0,001$), also detected changes in several regions of the frontal lobe bilateral, left temporal, parietal and occipital lobes, and at the subcortical level in the left putamen and pallidum, and right caudate and accumbens. Furthermore, the 50 ± 2 year old group showed a greater gray matter volume than 40 ± 2 year old subjects in one cluster including the anterior cingulate, paracingular gyrus and supplementary motor cortex of the left hemisphere. These results are shown in tables 15 to 19, and figures 6 to 19.

Table 15. Global gray matter volume (ICV corrected). Age effect.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	p
GM global	43,34 (1,63)	43,17(1,61)	42,66 (2,14)	0,961	NS
GM cortical	30,52 (1,19)	30,37 (1,32)	30,26 (1,54)	0,236	NS
GM subcortical	12,81 (0,71)	12,80 (0,76)	12,40 (1,24)	1,663	NS
GM cerebellum	7,53 (0,59)	7,49 (0,62)	7,26 (1,11)	0,854	NS

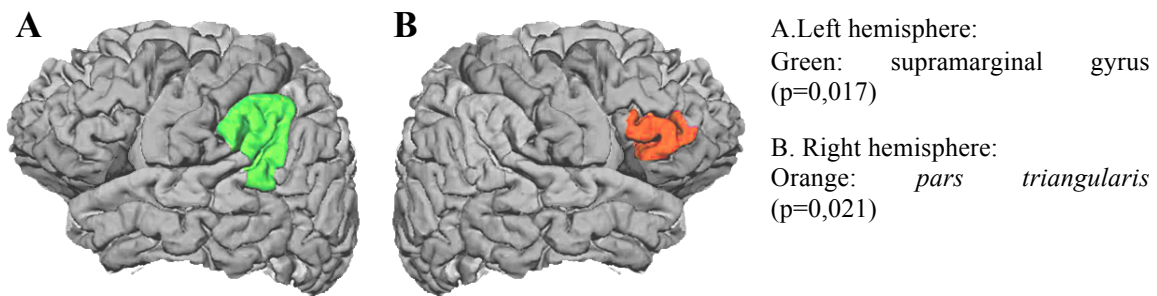


Figure 6. Regional gray matter volume (ROIs). Age effect.

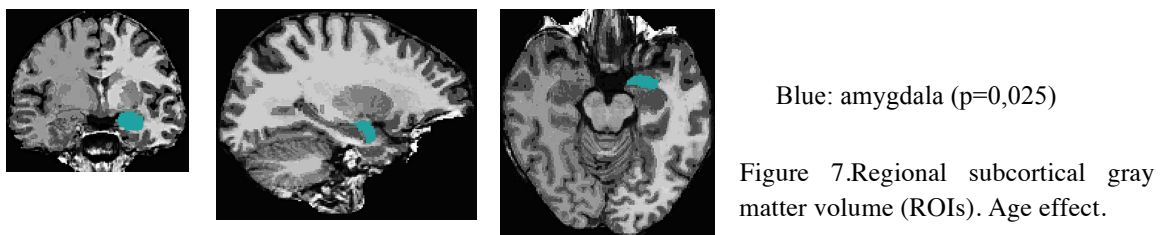


Figure 7. Regional subcortical gray matter volume (ROIs). Age effect.

Table 16. Voxel-based Gray Matter volume (VBM). Cultural level effect (controlling for gender effect, uncorrected, $p < 0,001$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
Main effect	1	40	cuneus(L) precuneus(L) supracalcarine c.(L)	0,000	45, 25, 51
CL1 >CL2	2	1435	cuneus(R/L) precuneus(R/L) supracalcarine c.(R/L) intracalcarine c.(R/L) lingual(R/L) occipitalpole (R/L)	0,000	48, 21, 36
		33	Intracalcarine c.(L) lingual(L)	0,000	44, 32, 35

Table 17. Voxel-based Gray Matter volume (VBM).Gender effect (controlling for cultural level effect, FWE correction, $p < 0,05$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
Man > Women	2	937	cuneus (R/L) precuneus(R/L) occipital pole(R/L)	0,002	46, 21, 51
		155	cerebellum(L)	0,011	59, 38, 8

Table 18. Voxel-based Gray Matter volume (VBM). Age: main effect (controlling for cultural level and gender (uncorrected, $p < 0,001$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
Main effect	2	60	orbitofrontal(R) insula(R) inferiorfrontal g. (R) pars triangularis(R) pars opercularis(R) frontal pole(R)	0,000	31, 77, 37
		37	anterior cingulate(L) paracingulate g.(L) supplementary motor c.(L)	0,000	47, 65, 55

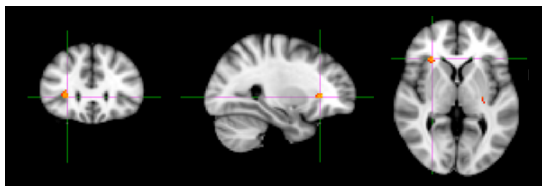


Figure 8. VBM. Age: main effect (cluster size: 60)

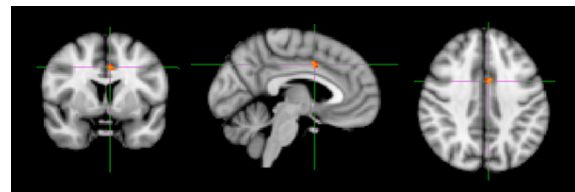


Figure 9. VBM. Age: main effect (cluster size: 37)

Table 19. Voxel-based Gray Matter volume (VBM). Age effect, post hoc analyses (controlling for cultural level and gender (uncorrected, $p < 0,001$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
40±2 > 50±2	8	338	superiortemporal g. (L) planum temporal (L) Heschl g. (L) middle temporal g. (L) central opercular c. (L)	0,000	73, 56, 35

			planum polar (L) parietal opercular c. (L) postcentral g. (L) supramarginal g.(L)		
		131	lateral occipital c. (L) cuneus(L) precuneus(L)	0,000	61, 26, 44
		62	frontal pole (R) superior frontal g. (R)	0,000	43, 93, 51
		60	putamen(L) pallidum(L)	0,000	59, 54, 36
		55	posterior cingulate(L) lingual(L) precuneus(L)	0,000	48, 40, 36
		30	superior frontal g. (L) middle frontal g. (L) precentral g. (L)	0,000	55, 62, 59
		30	middle frontal g. (L) precentral g. (L)	0,000	62, 60, 57
		29	sup. lateral occipital c.(L) cuneus(L) precuneus(L) intracalcarine c.(L) supracalcarine c.(L) occipitalpole (L)	0,000	52, 21, 44
45±2 > 50±2	1	410	caudate(R) accumbens(R) orbitofrontal(R) insula(R) <i>pars opercularis</i> (R) <i>pars triangularis</i> (R) inferior frontal g. (R) frontal pole(R)	0,000	37, 75, 32
40±2 < 50±2	1	38	anterior cingulate(L) paracingulate g.(L) supplementary motor c. (L)	0,001	46, 65, 56

Number of voxels in the left hemisphere: 711; Number of voxels in the right hemisphere: 472.



Figure 10. VBM. Age: 40±2 > 50±2
(cluster size: 338)

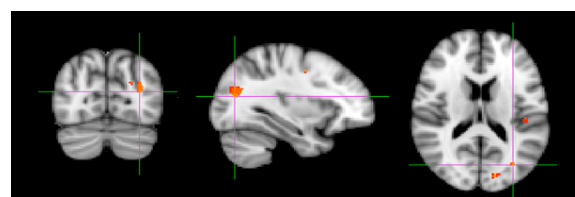


Figure 11. VBM. Age: 40±2 > 50±2
(cluster size: 131)

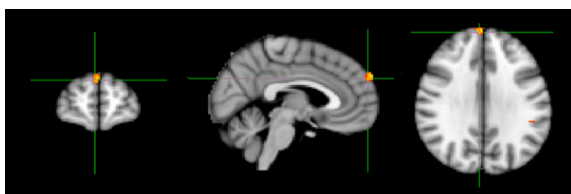


Figure 12. VBM. Age: 40±2 > 50±2
(cluster size: 62)

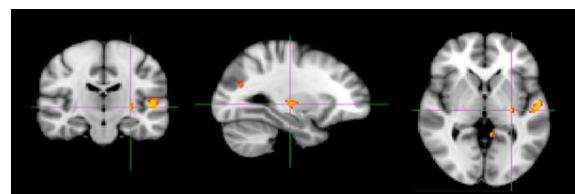


Figure 13. VBM. Age: 40±2 > 50±2
(cluster size: 60)



Figure 14. VBM. Age: $40\pm 2 > 50\pm 2$
(cluster size: 55)



Figure 16. VBM. Age: $40\pm 2 > 50\pm 2$
(cluster size: 30)

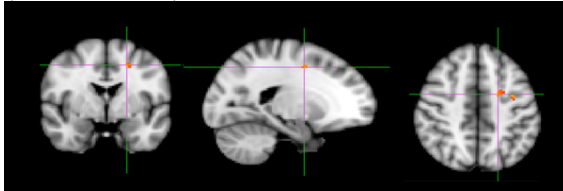


Figure 15. VBM. Age: $40\pm 2 > 50\pm 2$
(cluster size: 30)

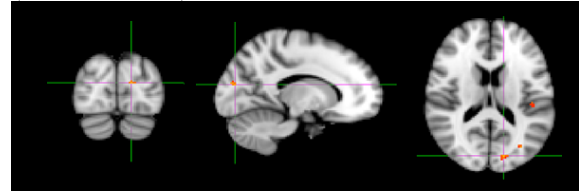


Figure 17. VBM. Age: $40\pm 2 > 50\pm 2$
(cluster size: 29)



Figure 18. VBM. Age: $45\pm 2 > 50\pm 2$
(cluster size: 410)

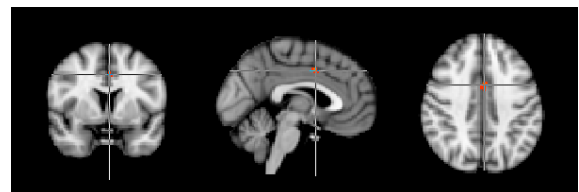


Figure 19. VBM. Age: $40\pm 2 < 50\pm 2$
(cluster size: 38)

GRAY MATTER: ANALYSIS OF CORTICAL THICKNESS

Results showed an age effect on cortical thickness of the bilateral caudal middle frontal gyrus, right lateral orbitofrontal, and marginally on the right precentral gyrus ($p=0,053$) (Figure 20). In all these regions, 40 ± 2 year old subjects showed a greater cortical thickness than 50 ± 2 subjects. Cultural level and gender variables were controlled when necessary.

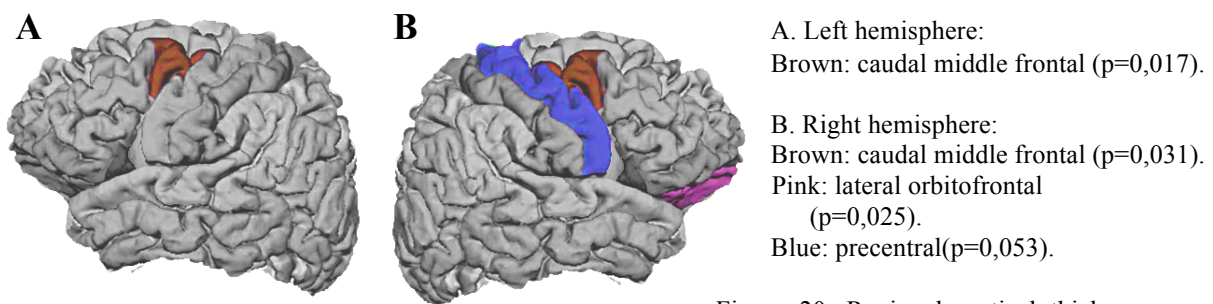


Figure 20. Regional cortical thickness (ROIs). Age effect.

Taking these volume and cortical thickness results together, even though we did not detect changes in global gray matter measures from 40 to 50 years (± 2), there is a significant age effect at the regional level, both in volume and cortical thickness. Furthermore, the frontal lobe was the region that showed more age associated changes, although significant clusters were also obtained at an exploratory level in the voxel-based analyses in the temporal, parietal and occipital lobes, and in subcortical gray

matter regions. Furthermore, we observed an increase in volume with age in a cluster located at the medial frontal lobe.

WHITE MATTER: ANALYSIS OF VOLUME

There were no significant differences between age groups in global volume of white matter, white matter of the cerebellum, and corpus callosum (tables 20 and 21). None of these measures showed a significant correlation with age. Cultural level and gender variables were controlled when necessary both in ANOVAs and correlations.

Table20. Global white matter volume (ICV corrected). Age effect.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	p
WM global	32,89 (1,58)	33,53 (1,47)	33,71 (1,87)	1,752	NS
WM cerebellum	1,95 (0,23)	1,99 (0,27)	2,04 (0,63)	0,278	NS

Table21. Corpus Callosum volume (ICV corrected). Age effect.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	p
CC total	0,26 (0,04)	0,26 (0,04)	0,26 (0,03)	0,073	NS
CC anterior	0,070 (0,01)	0,068 (0,01)	0,070 (0,01)	0,185	NS
CC middle-anterior	0,043 (0,01)	0,042 (0,01)	0,043 (0,01)	0,021	NS
CC central	0,041 (0,01)	0,040 (0,01)	0,042 (0,01)	0,330	NS
CC middle-posterior	0,036 (0,01)	0,037 (0,01)	0,036 (0,01)	0,512	NS
CC posterior	0,073 (0,01)	0,072 (0,01)	0,073 (0,01)	0,085	NS

WHITE MATTER: ANALYSIS OF THE INTEGRITY FROM DIFUSSION TENSOR IMAGES

Results on white matter integrity showed no age differences in global and voxel-based analysis on Fractional Anisotropy (FA), Median Diffusion (MD), and Axial and Radial Diffusion (AD and RD) (table 22). On the other hand, gender had an important effect on FA and RD as shown in tables 23 and 24 (FWE corrected, $p < 0,05$).

Considering these results together with those in the previous section, we can say that differences were not detected in volume and integrity of white matter in our cohort of subjects between 38 and 52 years.

Table22. Global FA. Age effect.

	40±2 (n=23)	45±2 (n=32)	50±2 (n=23)	F	P
FA global	0,929 (0,024) ^{-n 100}	0,916 (0,023) ^{-n 100}	0,906 (0,026) ^{-n 100}	1,958	NS
MD global	0,1422 (0,0042) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1434 (0,0048) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1426 (0,0044) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,550	NS
AD global	0,2243 (0,0066) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,2241 (0,0062) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,2230 (0,0047) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,316	NS
RD global	0,1017 (0,0039) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1025 (0,0044) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,1030 (0,0047) ⁻ⁿ¹⁰⁰⁰⁰	0,524	NS

Table 23. FA voxel-based analysis. Gender effect (FWE correction, $p < 0,05$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
Man > Women	3	29429	Extensive cluster including temporal tracts, corpus callosum and capsule(R/L)	0,008	77, 117, 61
		169	forceps major (L) inferior longitudinal f. (L) inferior front-occipital f. (L) superior longitudinal f. (L) anterior thalamic radiation(L)	0,046	112, 48, 88
		26	inferior longitudinal f. (L) -occipital f. (L) forceps major (L) coagulum(L)	0,047	116, 61, 72

Table 24. RD voxel-based analysis. Gender effect (FWE correction, $p < 0,05$).

	Number of Clusters	Cluster size (n voxels)	Localization	p	MNI (X, Y, Z)
Women > Man	6	5675	anterior arm internal capsule (R) anterior thalamic radiation (R) corticospinal tract (R) forceps minor (R)	0,022	76, 136, 75
		4094	posterior arm internal capsule (L) superior longitudinal f. (L) anterior thalamic radiation (L)	0,036	108, 123, 82
		703	superior longitudinal f. (R) inferior longitudinal f. (R)	0,041	39, 94, 83
		70	inferior longitudinal f. (R)	0,047	45, 101, 56
		25	inferior longitudinal f. (R)	0,049	46, 114, 56
		20	superior longitudinal f. (R)	0,049	54, 91, 93

3.3.4. RELATIONSHIP BETWEEN AGE COGNITIVE CHANGES AND AGE NEUROANATOMICAL CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

In order to study the relationship between the cognitive changes described in section 3.3.1. and neuroanatomical changes presented in section 3.3.3 (Gray Matter ROIs), we only performed Pearson correlations for those measures that were previously significant. Cultural level and gender effects were controlled when necessary. Significant results are shown in table 25 and figure 21. On the other hand, changes in TMT-Color B, JLOT second half and backward Visuospatial Span did not correlate with any cortical ROI.

Table 25. Relationship between cognitive and neuroanatomical changes during early-middle-age (40-50)

	ROI	Cognitive task	Pearson	p
Right hemisphere	Pars triangularis (Vol)	Cognitive reaction time (Pc-Vienna)	0,223	0,049
	Middle frontal g. (caudal region) (CT)	Block Designs (9 blocks)	0,305	0,006
		Block Designs total score	0,277	0,012
	Precentral g. (GC)	Block Designs (9 blocks)	0,311	0,005
		Block Designs total score	0,345	0,002

Left hemisphere	Middle frontal g. (caudal region) (GC)	Block Designs total score	0,354	0,001
		TAVEC Learning trial 1	0,235	0,034
	Supramarginal g. (Vol)	Semantic Association correct responses	0,269	0,016
		Semantic Association errors	-0,233	0,038
		Semantic Association correct responses CFA	0,260	0,020
		Semantic Association errors CFA	-0,250	0,026

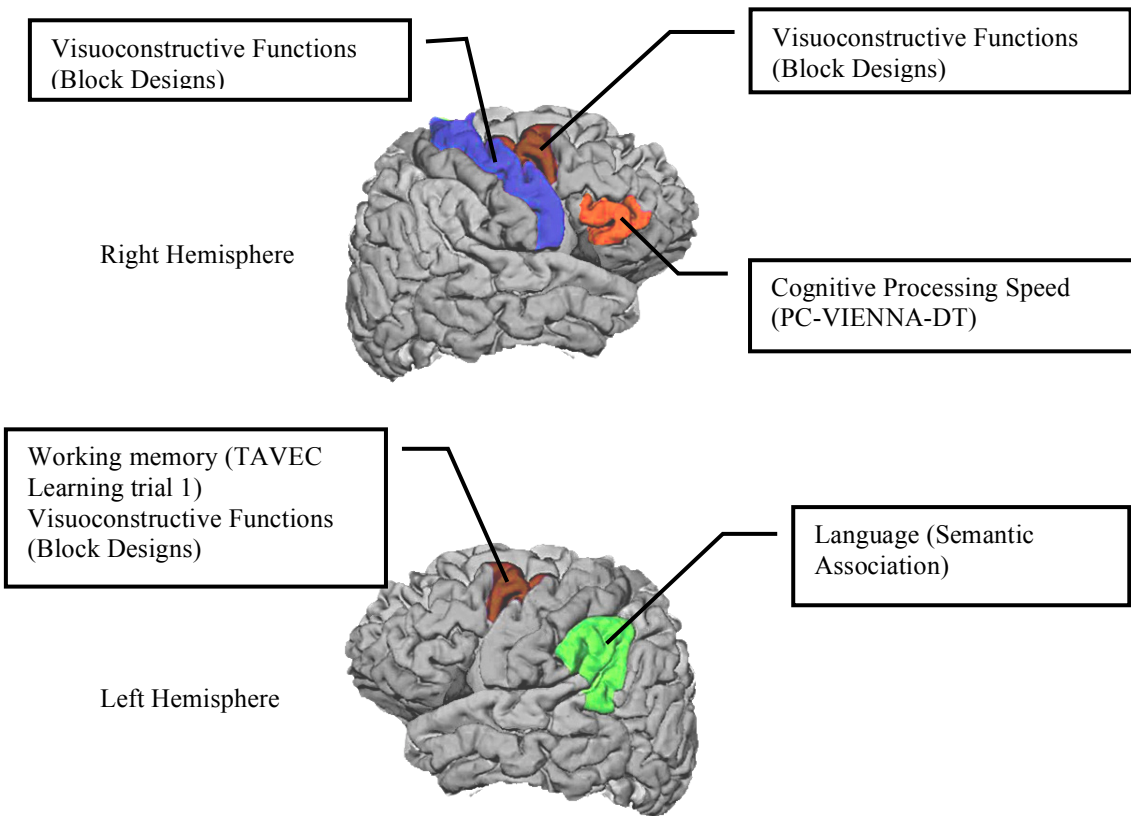


Figure 21. Relationship between age cognitive changes and age neuroanatomical changes during early-middle-age.

3.4. DISCUSSION

The main objective of this study was to investigate the normal aging process focusing on the middle-age adulthood, studying the age-associated cognitive and neuroanatomical changes and their relationship in depth. As in Study I, we used a comprehensive and integrated examination of a broad spectrum of cognitive functions, and also neuroimaging markers, trying to control the influence of the modulating factors of cultural level and gender when necessary. Furthermore, we attempted to minimize the maximum cohort effects in cross-sectional comparisons including three age groups that only had a 5 year age difference between them, and 10 years between the younger and

older groups (40, 45 and 50, ± 2). Besides which, in order to study the dynamic of the changes during this period, we present the results of several analyses including between-tasks, between-functions and between-subjects variability.

3.4.1. AGE COGNITIVE CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

In summary, the results show that age has a significant influence on the following tasks: Reaction time on PC-Vienna, TMT-Color, JLOT, Visuospatial Span, TAVEC, Block Designs, Nouns and Actions naming task (TDAS) and Generating Actions by Semantic Association Test (TGAAS). In all tasks, the older group (50 \pm 2 years) show a worse performance than the younger group (40 \pm 2 years), except in the task of Reaction Time (Pc-Vienna), where the 45 \pm 2 year old group performed worst, and in TMT-Color, where the two older groups (45 \pm 2 and 50 \pm 2 years of age) performed worse than the younger group. However, the effect size of significant differences was small in most cases, indicating a high overlap in performance through age groups. Only differences in PC-Vienna, TMT-Color, Block Designs and TGAAS (errors CFA) had a medium effect size (η^2 pair=0.10-0.25). According to this summary, it can be said that age only had a significant effect on a few tasks, 8 of 24 (33%).

A careful analysis of these results shows the following cognitive profile in our early-middle-age cohort: cognitive processing speed, divided attention and cognitive flexibility, visuospatial orientation, three-dimensional visuoconstructive functions, manipulation component in spatial working memory, initial learning of supra-span verbal information, and access to the lexicon by semantic association.

Again, as was the case in the neuropsychological profile of the transition from middle-age to old age found in Study I, our findings here suggest that even in the initial stage of middle-age, there does not appear to be a single factor explaining the differences found at the cognitive level. In this regard, the theories based on the deterioration of the processing speed, or visual functioning or executive/prefrontal functioning cannot account alone for all the findings. Instead, our results suggest that the confluence of these three factors is what may be causing these early changes although executive functioning is what clearly stands above the others. In this line, most results point to a deterioration of the executive component. However, both processing speed and visual processing also seem to be involved to some extent in the differences obtained.

Cultural level and gender variables also have an important role on cognitive functioning here. Results indicate that performance in the following tasks correlated with cultural level: PC-Vienna, TMT-A, TMT-Color, FRT, JLOT, Block Designs, Visuospatial Span (backward), Stroop, verbal fluency, Luria's hand alternative movements and inhibition tasks, Logical Memory, Visual Reproduction, Hanoi Tower, Nouns and Actions Naming test (TDAS) and Generating Actions by Semantic Association test (TGAAS). In other words, there was a significant relationship between cognitive performance and cultural level in 19 of the 23 tasks (83%). Moreover, when

treating cultural level as a covariate on the effect of age, it was always significant. Cognitive performance also correlated with gender, but although there were a similar number of tasks as the cultural level, in a lesser number of variables within each task: Pc-Vienna, TMT-A, TMT-Color, JLOT, Block Designs, Visuospatial Span, verbal fluency (animals and actions), Luria's hand alternative movements and inhibition tasks, Logical Memory (immediate), TAVEC (learning, List B and short-term recall), 8/30 SRT, Visual Reproduction (delayed and FP), Hanoi Tower (movements in learning trials), Nouns and Actions Naming test (TDAS) and Generating Actions by Semantic Association Test (TGAAS). In this case, there was a significant relationship between cognitive performance and gender in 18 of the 23 tasks (78%).

Unlike what happened in Study I, it should be emphasized that cultural level modulated the age effect in several tasks. Specifically, after controlling for the cultural level effect, significant differences appeared between age groups in Block Designs total score, verbal fluency for animals, but in this case the significance was lost in the post hoc analysis, and Generating Actions by Semantic Association (TGAAS). Therefore, research on this stage of middle-age must also consider the influence of gender and, especially, the cultural level when studying age-associated changes in cognitive functioning.

3.4.2. VARIABILITY OF COGNITIVE CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

In the previous section we saw how age had an influence on some cognitive tasks (33%), but in any case, to a lesser extent than when comparing middle-age and old age (77 %) in Study I. The first conclusion, therefore, is that there are few changes in cognitive performance in the period of early-middle-age. However, we wanted to meticulously analyze the dynamic of the changes occurring in this stage, in spite of not being significant in the contrast means. In this regard, we wanted to know if the changes or trends occurred in the same magnitude and direction in all subjects (between-subjects variability) and in cognitive functions (between-tasks and between-functions variability), when comparing the extreme groups (40 ± 2 vs. 50 ± 2).

The analysis of **between-subjects variability** shows that changes in the 50 ± 2 year old group do not occur in the same magnitude and direction in all subjects. In other words, the effect of age was not uniform for all participants aged 50 ± 2 . No subject deviated more than -1.5 Sd with respect to the reference group in global performance, which could be considered clinically pathological. However, when attending specific cognitive domains, several subjects were under -1.5 Sd (22% in Cognitive Processing Speed in simple tasks and Visual functions, 17% in Language, 16% in Motor Processing Speed, and about 3% in Executive Functions, Memory and Cognitive Processing Speed in complex tasks).

Only Zimprich and Mascherek (2010) have provided data about between-subjects variability in middle-age. These authors reported that inter-individual differences increased over time for processing speed, and remained unchanged for fluid intelligence, crystallized and memory. Despite the limitations of currently available results on middle-age, it seems that inter-individual variability described in the cognitive changes experienced by people over 65 is also, somehow, present before the stage of old age. The consideration of this aspect is extremely important in research about prevention of pathological aging. Although this variability seems to be a part of the normal functioning, any person who shows a performance in the limit must be clinically monitored and may be a candidate to develop some kind of neurodegenerative disease. Therefore, research on the normal aging cognitive profile is an area of particular importance and needs to continue consolidating the findings reported so far.

On the other hand, there is not only a between-subjects variability in the degree to which 50±2 year old participants deviated from the reference group, but a between-tasks and between-functions variability is also found. Results on **between-tasks variability** show that the performance of 50±2 year old group does not deviate equally in all cognitive tasks. Although this deviation is mostly negative (83% of the variables), there is also a better performance in 10 out of 60 variables, although none exceed a deviation greater than +0.25. Furthermore, although the magnitude of the negative deviation is not pathologic in any case (in a clinical -1.5 Sd sense), this deviation itself is significant in 19 variables (38% out of the negative variables). This dynamism of cognitive performance indicating a largely negative deviation can be interpreted as a tendency toward deterioration as has been confirmed for most of the variables in Study I when comparing subjects aged 65±2 versus 50±2.

The findings obtained here regarding the between-subjects variability complement and clarify those obtained in the section xxx about cognitive changes in early-middle-age. For example, results on Cognitive Reaction Time on PC-Vienna qualify previous results in the following sense: 40±2 subjects performed better than both 45±2 and 50±2 subjects. Motor Time on PC-Vienna also proved to be significant. Taking these results together, we can propose a temporality in the decline of processing speed, with the cognitive modality being affected first and later the motor aspects, as this was only detected when comparing the extremes groups. These findings also support the idea that processing speed is one of the first functions to decline in normal aging, and is even affected in the middle-age period (Schaie 1984; Baltes et al., 1999; Soederberg Miller and Lachman, 2000; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich and Mascherek, 2010). Verbal fluency for animals also was significant, in the line with that reported by others (Bolla et al., 1990; Kempler et al., 1998; Foldi et al., 2003; Singh-Manoux et al., 2012). However, in our case, these differences seem to be better explained by the effect of processing speed than by the age itself. Results on TAVEC and Visual Reproduction are further support for the early decline of the learning component in memory (verbal and visual), with the later appearance of free retrieval difficulties only when comparing subjects 50±2 versus

65±2, and normal performance in consolidation until old age(Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003; Haaland et al., 2003; Luo and Craik, 2008; Pansky et al., 2009). Lastly, the significant differences obtained here on Action Naming are also supported by other studies using different ages (Feyereisen, 1997; Nicholas et al., 1985; Barresi et al., 2000; Mackay et al., 2002; Tsang and Lee, 2003).

Finally, the analysis of the **between-functions variability** showed that 50±2 year old subjects were not homogeneously deviated through different cognitive functions. All except Premotor functions deviated negatively from the reference group. However, no one exceeded a deviation greater than -1. Language was the most deviated on average (-0,58), followed by Cognitive Processing Speed in simple tasks (-0,54), Visual functions (-0,49) Motor Processing Speed (-0,41), Executive Functions (-0,34) and Memory (-0,24). All this deviation was significant. On the other hand, Attention and Cognitive Processing Speed in complex tasks did not practically deviate on average (-0,02 and -0,01, respectively), and Premotor functions were positively deviated (+0,10). In these last three domains, the deviation was not significant. Very few studies have carried out these kinds of analyses on middle-age cohorts, but our results coincide with those studies including broad age span samples. In this regard, both the ability of lexical access (language) and processing speed have been frequently described as being between the most vulnerable functions to the age effect (Borod et al., 1980; Schaie 1984; Nicholas et al., 1985; Albert et al., 1988; Tombaugh and Hubley, 1997; Baltes et al., 1999; Soederberg Miller and Lachman, 2000; Kent and Luszcz, 2002; Finkel et al., 2003; Meijer et al., 2009; Salthouse, 2009; Zimprich and Mascherek, 2010). Visual functions also seem to be already affected in the middle-age adulthood (Wechsler, 1997a; Ryan et al., 2000; Finkel et al., 2003; Zimprich and Mascherek, 2010). Next, we have the Executive Functions. In this regard, many studies have suggested Executive Functions as being one of the most sensitive to the age effect (Dempster 1982; West 1996; Tisserand and Jolles, 2003). With regard to Memory, decline in this domain seems to start before the old age stage. However, studies about memory in middle-age offer inconsistent results. Nevertheless, our findings are consistent with authors that report an early decline in learning and free retrieval components, with the consolidation of the information being preserved during normal aging (Weible et al., 2002; Palfai et al., 2003, Luo and Craik, 2008). Regarding the Attention, Cognitive Processing Speed in complex tasks and Premotor functions, there are very few studies in the literature including these functions, but our results are basically supported by others (Attention: Wiegersma et al., 1990; Obler et al., 1991; Smith and Earles, 1996; Baltes et al., 1999; Soederberg-Miller and Lachman, 2000; Wills and Leathem, 2004; Amato et al., 2006; Braver and West, 2008; Luo and Craik, 2008; Cognitive Processing Speed in complex tasks: Rodríguez-Aranda and Sundet, 2006; and Premotor Functions: Ardila, 2000).

3.4.3. AGE NEUROANATOMICAL CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

We studied both gray matter and white matter using different approaches. Regarding the **gray matter**, results showed that although age did not seem to have an

effect on global volume measures, significant differences were detected on a regional level even in the narrow range of age included in this study (38-52 years). In this regard, the ROIs analysis showed a decline in the gray matter volume of the left supramarginal gyrus, right pars triangularis and left amygdala. However, with regard to the pars triangularis, the fact that the 50±2 year old group presented a lesser volume than the 45±2 group, but not lesser than the 40±2 group, indicates that this is possibly an artifactual result, and therefore must be taken with caution. The exploratory regional analysis based on the voxel (VBM) also detected changes in several regions bilaterally in the frontal lobe, left temporal, parietal and occipital lobes, and also at the subcortical level in the left putamen and pallidum, and right caudate and accumbens. Furthermore, the 50±2 year old group showed a greater volume of gray matter when compared with the youngest group in a cluster including the anterior cingulate, paracingular gyrus and supplementary motor cortex in the left hemisphere. Moreover, the cortical thickness analysis showed an age-related decline bilaterally in the caudal middle frontal gyrus and right lateral orbitofrontal, and marginally in the right precentral gyrus. Therefore, our results on the grey matter age-associated changes during the early-middle-age period show the special vulnerability of the frontal lobe, although significant results were also obtained in the temporal, parietal and occipital lobes and in the subcortical gray matter.

There are practically no specific studies about neuroanatomical changes in middle-aged adulthood. However, our findings are well supported by studies spanning a more broad age range. For instance, an age decline in both the dorsolateral prefrontal cortex and more specifically, the inferior frontal gyrus or the pars triangularis, as a part of it, has frequently been described in the literature (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Brickman et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Kennedy et al., 2009; Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011). The effect of age on the parietal cortex has also been frequently mentioned in the literature, and several authors argue that this is the region with the highest degree of atrophy after the frontal lobe (Resnick et al. 2003, Sowell et al., 2003, Allen et al., 2005, Grieve et al., 2005, Abe et al., 2008, Dennis and Cabeza, 2008). With regard to the supramarginal gyrus in particular, some authors such as Resnick et al. (2003) and Sowell et al. (2003) have described an age related deterioration in this left inferior parietal region. Our VBM results are also supported by previous studies in the literature. In line with our results, an age effect in the precentral gyrus has been described (Salat et al., 2004; Grieve et al., 2005; Ziegler et al., 2010, Kennedy et al., 2009), lateral prefrontal cortex (superior and middle frontal gyrus) (Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011), right frontal pole (Tisserand et al., 2004), orbitofrontal cortex and insula (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Tisserand et al., 2004; Zimmerman et al., 2006; Hutton et al., 2009), and, as indicated above, an age effect on the dorsolateral cortex and, specifically, on the inferior frontal gyrus has been also described (Raz et al., 1997; Sowell et al., 2003; Brickman et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Kennedy et al., 2009; Ziegler et al., 2010; Gautam et al., 2011). Regarding the temporal lobe, an age effect, especially over lateral regions, has been described by authors as Tisserand et al. (2004), Allen et al. (2005), Ziegler et al. (2010) and Hutton et al. (2009). Moreover, our results showed no significant differences on the hippocampus

and medial temporal cortex. These results coincide with those reported by Insausti et al. (1998), Raz et al. (1998, 2005), Good et al. (2001), Salat et al. (2004) and Grieve et al. (2005), and with authors that argue that the decline in medial temporal structures only comes in very old age (Raz et al., 2005; Curiati et al., 2009). With respect to the parietal lobe, we have already commented several studies above that support our findings with respect to the supramarginal gyrus (Resnick et al., 2003; Sowell et al., 2003; Fjell et al., 2006 and 2009). As regards the postcentral gyrus, other authors such as Salat et al. (2004) have also reported an age effect over it using cortical thickness measures. However, Salat et al. (2004) and Ziegler et al. (2010) have not found an age effect on the posterior cingulate and precuneus. The age effect on the occipital lobe is a less frequent finding in the literature of normal aging, but this has been also reported in some studies (Raz et al., 1998; Good et al., 2001; Salat et al., 2004; Lemaitre et al., 2005; Ziegler et al., 2010). With respect to the subcortical structures, our results are supported by authors that have found an age effect in the putamen and pallidum (Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006; Abe et al., 2008; Paganini et al., 2008), caudate (Chakos et al., 1994; Lang et al. 2001; Lieberman et al., 2001; Tauscher-Wisniewski et al. 2002; Raz, 2003, 2005; Walhovd et al., 2005; Zimmerman et al., 2006), accumbens (Walhovd et al., 2005) and amygdala (Allen et al., 2005; Walhovd et al., 2005). Finally, our VBM analyses also detected a greater gray matter volume in the 50±2 group in a cluster including the anterior cingulate, paracingular gyrus and supplementary motor cortex of the left hemisphere. In this regard, Ziegler et al. (2010) also obtained a greater cortical thickness in the older group in the coagulum, although in this case the region was more posterior and located in the right hemisphere.

When integrating results from both volume (ROI and VBM) and cortical thickness (ROIs) analyses, most regions that showed age-related changes correspond with the associative cortex (i.e. supramarginal parietal gyrus, caudal middle frontal gyrus, right lateral orbitofrontal, etc.). The greater vulnerability of this associative cortex to the age effect suggests that the age-related changes of the various cerebral regions follow a time pattern that is the reverse sequence of their maturation during development (Raz et al., 1997; Braak et al., 1999). Late maturing heteromodal associative cortices are the first and the most age-sensitive, while early maturing primary areas are subject to later and smaller age-related changes (Pfefferbaum et al., 2000; Raz, 2000; Sowell et al., 2003; Bartzokis et al., 2004; Lemaitre, 2005; Davis et al., 2009).

With regard to the **white matter**, we have not detected any significant changes in either volume or in integrity in our sample of subjects between 38 and 52 years of age. This absence of changes has been previously reported in global measures by Fjell et al. (2008) in a middle-age specific study, and also in broad span-life studies (Madden et al., 2004; Sullivan et al., 2004; Tisserand et al., 2004; Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Yoon et al., 2008; Hsu et al., 2009; Madden et al., 2009a) and studies including only elderly people (Smith et al., 2007). Furthermore, our results are also coincident with those studies that describe a plateau in the white matter

volume from 35 to 55-60 years of age, approximately (Allen et al., 2005; Grieve et al., 2005; Raz et al., 2005; Madden et al., 2009a, 2009b; Walhovd et al., 2005). However, when voxel-based analyses are performed, especially for diffusion indices (FA, MD, AD, RD), and broad life-span cohorts are included, age seems to have an extensive effect on the white matter (Sullivan et al., 2001, 2008; Salat et al., 2005; Grieve et al., 2007; Abe et al., 2008; Hugenschmidt et al., 2008; Vernooij et al., 2008; Yoon et al., 2008; Hsu et al., 2009; Kennedy and Raz, 2009; Madden et al., 2009b; Zahr et al., 2009; Ziegler et al., 2010). However, a large number of results have been appearing over the last few years in the field of DTI, and these have not always been conclusive. Therefore, it is still necessary to carry out further investigations in order to better define changes in white matter, both in volume and integrity, especially in stages preceding old age, as for instance, middle-aged adulthood.

In summary, we found certain changes in gray matter at the regional level in our sample of subjects between 40 and 50 years of age (± 2), although they were not relevant enough to be detected by global measures. These changes represent a decline in both volume and cortical thickness, especially in bilateral frontal regions, although there are several regions involving the temporal, parietal and occipital lobes in the left hemisphere, and left putamen and pallidum, and right caudate and accumbens. However, we must remember that these voxel-based results are only preliminary and exploratory due to the fact that no correction for multiple comparisons was applied. However, our findings imply support for the hypothesis of the anterior-posterior pattern decline in normal aging (Jernigan et al., 1991, Raz et al., 1997, Yoon et al., 2008, Bennett et al. 2009), both at the cortical and subcortical level. On the other hand, we have not found an age influence on the volume and integrity of white matter in this age range. Our findings largely coincide with the current scientific literature and also provide novel data regarding the middle-age phase. However, some results should be confirmed in future studies, especially those related to the integrity of white matter, both in specific studies of early-middle-age and those involving the whole middle-age stage (40-60 years) and other stages such as young adulthood and old age. It is also necessary to confirm these findings in longitudinal studies.

Finally, with respect to the modulating effect of cultural level and gender, our results suggest that both variables showed a significant effect on global, regional and voxel-based measures of volume, cortical thickness and integrity. While gender had a more generalized effect on gray matter (cortical and subcortical) and white matter (FA and RD), the cultural level turned out to be somewhat more modest, but with an influence on the cortical gray matter (especially the frontal, parietal and occipital lobes, including the right hippocampus) and subcortical gray matter. Therefore, there is a clear need to take into account these two variables, cultural level and gender, when studying the effect of age on the neuroanatomical substrate. Only as an example, in our study of gray matter volume using the cortical ROIs, both gender and cultural level showed a greater effect than age itself. While gender had an effect on 20 variables (30%), and the cultural level on 11 (17%), age only had so on 2 (3%).

3.4.4. RELATIONSHIP BETWEEN AGE COGNITIVE CHANGES AND AGE NEUROANATOMICAL CHANGES DURING EARLY-MIDDLE-AGE

Lastly, after defining the profile of cognitive and neuroanatomical changes during early-middle-age adulthood, a specific objective of this study was to further study the possible relationship between them. This analysis showed the following results. Cognitive processing speed was related to the volume of the pars triangularis of the right frontal lobe. However, as long as results about the pars triangularis seem to indicate a possible artifactual finding, this relationship must be also taken with caution. The decline in visuoconstructive functions correlated with the cortical thickness of the bilateral caudal middle frontal gyrus and right precentral gyrus. The poorer performance in initial learning of supra-span information was associated with reduced cortical thickness in the caudal middle frontal gyrus. Finally, the linguistic component of lexical access by semantic association correlated with the volume of the left supramarginal gyrus. Reading the same but from the neuroanatomical point of view, we can summarize that changes in the frontal lobe were related to the decline in cognitive processing speed, initial learning of supra-span information and visuoconstructive functions, and deterioration of the supramarginal gyrus was related with language functions (lexical access by semantic association). Furthermore, these results were independent of the effect of the cultural level and gender on cognitive performance and neuroanatomical substrate.

Despite the fact that there are practically no studies about the relationship between cognitive and neuroanatomical changes in middle-age adulthood, our findings are well supported by a more general literature spanning broad age ranges. For example, changes in processing speed have frequently been related with bad functioning of anterior brain regions, specifically, the dorsolateral cortex (Gunning-Dixon and Raz, 2000, Madden et al., 2004; Kennedy and Raz, 2009; Gautam et al., 2011). Block Designs, as a visuoconstructive task, was also related with the precentral gyrus and middle frontal cortex. We have not found any study in the literature analyzing this kind of relationship. However, we can hypothesize that Block Designs correlated with the precentral gyrus given that motor skills are involved in its correct execution, and also correlated with the caudal middle frontal cortex, which could be explained attending to its motor, planning and problem solving dependency. Moreover, it has been described in the literature that Block Designs could be influenced by factors other than visuospatial and visuoconstructive functions in normal aging, and authors point to the executive/prefrontal functions (Ogden, 1990; Junqué and Jurado, 1994; Anstey et al., 2002; Haaland et al., 2003). Regarding the relationship between age decline on working memory (TAVEC learning trial 1) and the left caudal middle frontal gyrus, this region includes premotor cortex to a greater extent than prefrontal associative cortex, and is therefore more involved in motor processing than in cognitive associative processes (including memory). Therefore, with currently available data it is difficult to interpret this relationship. Future studies are needed to clarify whether the part corresponding to the prefrontal associative sub-region in this area is the part which is saturating most in

the obtained relationship. Nevertheless, several authors support the relationship between working memory and the associative prefrontal cortex (Raz et al., 1998; Gunning-Dixon and Raz, 2000; Brickman et al., 2006; Zimmerman et al., 2006; Grieve et al., 2007; Charlton et al., 2008; Ziegler et al., 2010; Davis et al., 2009; Kennedy and Raz, 2009; Madden et al., 2009b; Gold et al., 2010; Gautam et al., 2011). Finally, we have not found any study analysing the relationship between age cognitive changes in language functions and age neuroanatomical changes. Nevertheless, it is well known that the left supramarginal gyrus plays a crucial role in processing semantic information (Binder et al., 2009). In this regard, it is easy to understand the relationship between this region and performance in our Semantic Association test, as this task precisely involves the generation of actions by means of semantic associative relationships. Moreover, volume in this region was related with the CFA modality, which showed both the greater dependence on the inhibitory component and the greater difficulty????, and we, therefore, hypothesize that this also implies the greater demand on the proper functioning of the supramarginal gyrus.

3.5. CONCLUSIONS

- 1) During the early-middle-age period, between the ages of 40 ± 2 and 50 ± 2 , changes occur in a limited number of cognitive functions: cognitive processing speed, a few executive components (divided attention and cognitive flexibility and the manipulative component of spatial working memory), initial learning of supra-span information, visuospatial functions, complex visuoconstructive functions, and lexical access in actions by semantic associations with a high inhibitory demand. Therefore, in this period, changes are not generalized. In fact, there are no differences in most of the functions (motor processing speed, maintenance of attention, visual-motor tracking ability, simple visuoconstructive functions, most executive and memory components, and naming ability and semantic association with no inhibitory demand).
- 2) These changes, in spite of being restricted in number, can be explained as the result of an impairment especially in the executive functioning and, to a lesser extent, in processing speed and visual functioning.
- 3) Both gender and cultural level have an important relationship with the cognitive functioning, although at this stage, except in rare cases, they do not modify the effect of age.
- 4) The study of variability in cognitive changes between the extreme groups (50 ± 2 vs. 40 ± 2), shows that these changes do not occur in the same magnitude

and direction across all subjects, all tasks and all functions. Taken together, variability results complement the aforementioned conclusions and add some new components for consideration: motor processing speed, learning capacity, simple constructive functions and naming.

- 5) At the neuroanatomical level, there are no significant changes in global gray and white matter measures during the early-middle-age stage. However, more specific analysis at the regional level shows a decline in both volume and cortical thickness, especially in bilateral frontal regions, but also involving several left parietal, temporal and occipital regions, as well as some subcortical gray matter structures. Finally, we did not detect any regional change in the integrity of white matter (voxel-based analysis of DTI). Our findings represent a support to the hypothesis of anterior-posterior deterioration pattern in normal aging.
- 6) During the early-middle-age stage, both gender and cultural level show a significant effect on the neuroanatomical substrate. Gender has extensive effect on gray matter (cortical and subcortical) and white matter (FA and RD). The cultural level effect is somewhat more modest, but also exerts an influence on the cortical gray matter (especially the frontal, parietal and occipital lobes, including the right hippocampus) and subcortical gray matter.
- 7) Regarding the relationship between age-associated changes in both cognition and the neuroanatomical substrate, in the period of early-middle-age, deterioration in the left inferior parietal lobe is related with semantic processing decline and deterioration in the left precentral cortex and caudal middle frontal is related with a decline in the constructive capacity. These relationships are in the line of linking language functions with left parietal cortex and linking motor and planning constructive task's components with the primary motor and associative cortex.

CONSIDERATIONS AND OVERALL CONCLUSIONS

In the present Doctoral Thesis, we have carried out an in depth study about age-associated changes in cognitive functioning and the neuroanatomical substrate in the middle-aged adulthood stage. Besides, we have tried to incorporate some of the FUTURAGE guidelines for future research on ageing in Europe: “maintaining and regaining mental capacity”, “active ageing” and, “a life course perspective, not only focussed on old age”. The following overall conclusions can be made from our studies:

- 1) There is an extensive age-associated cognitive impairment between 40 and 65 years of age, although with a different incidence. Most changes occur in the transition from middle-age to old age (50 vs. 65), although some manifestations of this involvement are already evident from the early-middle-age stage (40-50).

2) The confluence of three processes explains the cognitive changes in normal aging, namely, executive/prefrontal functioning, processing speed and visual processing. However, the relevance of these factors varies depending on the temporal stage. In this regard, our results suggest as an evolution of the age-associated cognitive changes, the influence of the involvement of executive functions from the early-middle-age, to which processing speed is added in transition between the midpoint of middle-age and early old age, to finally adding the influence of visual function in the old age stage.

3) Cultural level and gender show an important relationship with the cognitive functioning both in the early-middle-age and in the transition from the midpoint of middle-age to old age. Although this influence, except in rare cases, does not modify the effect of age.

4) With respect to anatomical changes in the early-middle-age, we have detected some changes at the regional level in gray matter, although not relevant enough to be captured by global measures. Besides which, in this age range, we have not captured an age influence in either the volume or in the integrity of white matter. However, our results seem to be in line with the hypothesis of anterior-posterior impairment pattern in normal aging.

V. BIBLIOGRAFÍA

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., Masutani, Y., Kato, N., 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.
- Abellán García, A. (2005). Indicadores Demográficos. In M. Sancho Castiello. *Las Personas Mayores en España. Informe 2004*. (Tomo I, pp. 41-88). Madrid: IMSERSO.
- Adak, S., Illouz, K., Gorman, W., Tandon, R., Zimmerman, E.A., Guariglia, R., Moore, M.M. & Kaye, J.A. (2004). Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology*, 13(63), 108-114.
- Agrigoroaei, S. & Lachman, M.E. (2011). Cognitive functioning in midlife and old age: combined effects of psychosocial and behavioral factors. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 66(S1), 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. In: *First International Congress on Neuropsychology in Internet. Uniting Horizons in Neuropsychology*.
- Albanese, E., Merlo, A., Albanese, A. & Gomez, E. (1989). Anterior speech region. Asymmetry and weight-surface correlation. *Archives of Neurology*, 46, 307-310.
- Albert, M.S., Heller, H.S. & Milberg, W. (1988). Changes in naming ability with age. *Psychology of Aging*, 3, 173–178.
- Alexander, G.E., Crutcher, M.D. & DeLong, M.R. (1990). Basal ganglia-thalamo-cortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Progress in Brain Research*, 85, 119-146.
- Allemand, M., Gomez, V. & Jackson, J.J. (2010). Personality trait development in midlife: exploring the impact of psychological turning points. *Journal of Personality*, 7, 147-155.
- Allen, J.S., Bruss, J., Brownb, 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.
- 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.
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B.M. & Zilles, K. (1999). Broca’s region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology*, 412, 352-374.

- Andersson, J.L.R., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007a). *Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1*. [online] Available at: <www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep>.
- Andersson, J.L.R., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007b). *Non-linear registration, aka Spatial normalization. FMRIB technical report TR07JA2*. [online] Available at: <from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep>.
- 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. & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: A review. *Gerontology*, 46(3).
- 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. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(1), 3-11.
- Anstey, K. J., Dain, S., Andrews, S. & Drobny, J. (2002). Visual Abilities in Older Adults Explain Age-Differences in Stroop and Fluid Intelligence but Not Face Recognition: Implications for the Vision-Cognition Connection. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 9(4), 253-265.
- 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., 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*, 58A(1), 5-21.
- 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, 154-167.
- Ardila, A. & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5, 307-320.
- 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.
- Ashburner, J. & Friston, K. (2000). Voxel-based morphometry - The methods. *NeuroImage*, 11, 805-821.

- Auriacombe, S., Fabrigoule, C., Lafont, S., Hélène Jacqmin-Gadda, H. & Dartigues, J-F (2001). Letter and category fluency in normal elderly participants: a population-based study. *Aging*, 8(2), 98-108.
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Bäckman, L. & Nilsson, L.G. (1996). Semantic memory functioning across the adult life span. *European Psychologist*, 1, 27-33.
- Bäckman, L., Wahlin, Å., Small, B., Herlitz, A., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2004). Cognitive Functioning in Aging and Dementia: The Kungsholmen Project. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11(2), 212-244.
- Ballesteros, S., Nilsson, L. & Lemaire, P. (2009). Ageing, cognition, and neuroscience: An introduction. *European Journal of Cognitive Psychology*, 21(2), 161-175.
- Baltes, P.B. (1987). Theoretical propositions of life-span developmental psychology: on the dynamics between growth and decline. *Developmental Psychology*, 23, 611-626.
- 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(1), 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. E., Tager, I. B., Satariano, W. A. & Yaffe, K. (2004). The relationship between literacy and cognition in well-educated elders. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 59(4), 390-395.
- 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.
- Bartzokis, G., Mintz, J., Sultzer, D., Marx, P., Herzberg, J.S., Phelan, C.K. & Marder, S.R. (1994). In vivo MR evaluation of age-related increases in brain iron. *American Journal of Neuroradiology*, 15, 1129-1138
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P.H., Nuechterlein, K.H., Edwards, N. & Mintz, J. (2001). Age-Related Changes in Frontal and Temporal Lobe Volumes in Men. A Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of general psychiatry*, 58, 461-465.
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging*, 25, 5-18.

- Bartzokis, G., Tishler, T.A., Lu, P.H., Villablanca, P., Altshuler, L.L., Carter, M., Huang, D., Edwards, N. & Mintz, J. (2007). Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiology Aging*, 28, 414–423.
- Basser, P.J. & Pierpaoli, C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, series B*, 111, 209–219.
- 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.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15, 435–455.
- 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.
- Benedet, M. & Alexandre, M. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-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.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.
- Benton, A., Hamsher, S., Varney, O., & Spreen, N. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: a clinical manual*. New York: Oxford University Press.
- Benton, A., Hamsher, K. & Sivan, A. (1989). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City, IA: AJA Associates (2nd Ed.). Iowa City: University of Iowa.
- Bhagat, Y.A. & Beaulieu, C. (2004). Diffusion Anisotropy in Subcortical White Matter and Cortical Gray Matter: Changes With Aging and the Role of CSF-Suppression. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 20, 216–227.
- Bidwell, L.C., Holzman, P.S. & Chen, Y. (2006). Aging and visual motion discrimination in normal adults and schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 145, 1 – 8.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves W.W. & Conant, L.L. (2009). Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 19, 2767-2796.
- Bird, H., Franklin, S. & Howard, D. (2001). Age of acquisition and imageability ratings for a large set of words, including verbs and function words. *Behavior research methods, instruments, & computers: a journal of the Psychonomic Society, Inc*, 33(1), 73-9.

- 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.
- Bolla, K.I., Lindgren, K.N., Bonaccorsy, C. & Bleecker, M.L. (1990). Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 46, 5.
- 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.
- Borod, J. C., Goodglass, H. & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2, 209–215.
- Bowen, R.L. & Atwood, C.S. (2004). Living and dying for sex. A theory of aging based on the modulation of cell cycle signaling by reproductive hormones. *Gerontology*, 50(5), 265-90.
- 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 Neuroscience*, 249 (S3), 14– 22.
- Braver, T. & West, R. (2008). Working memory, executive control and aging. In F. Craik & T. Salthouse. *The handbook of aging and cognition* (3rd Ed., pp. 311-372). New York: Psychology Press.
- Brickman, A.M., Paul, R.H., Cohen, R.A., Williams, L.M., MacGregor, K.L., 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: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 20(5), 561-573.
- Brickman, A.M., Zimmerman, M.E., Paul, R.H., Grieve, S.M., Tate, D.F., Cohen, R.A. (2006). Regional white matter and neuropsychological functioning across the adult lifespan. *Biological Psychiatry*, 60, 444–453.
- Brim, O.G. (2000). MacArthur Foundation study of successful midlife development. *Interuniversity Consortium for Political and Social Research bulletin*, 20, 1–5.
- Brim, O.G., Ryff, C.D., & Kessler, R. (2004). *How Healthy Are We: A National Study of Wellbeing in Midlife*. Chicago: University Chicago Press.
- Brittain, J., la Marche, J., Reeder, K. & Roth, D. (1991). Effects of age and IQ on Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) performance. *The Clinical Neuropsychologist*, 5, 163–175.

- 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*, 473-478.
- Bryan, J. (1998). *The contribution of executive function to age-related memory decline*. PhD, Flinders University of South Australia.
- 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.
- Bucur, B., Maddena, D.J., Spaniol, J., Provenzale, J.M., Cabeza, R., White, L.E. & Huettel, S.A. (2008). Age-related slowing of memory retrieval: Contributions of perceptual speed and cerebral white matter integrity. *Neurobiology of Aging, 29*, 1070–1079.
- 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.
- Bunce, D. & Macready, A. (2005). Processing speed, executive function and age differences in remembering and knowing. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section A, 58*(1), 155-168.
- Burke, D. M. & Shafto, M. A. (2008). Language and Aging. In F. Craik & T. Salthouse. *The Handbook of Aging and Cognition* (3rd ed., pp. 373-443). New York: Psychology Press.
- Capitani, E., Barbarotto, R. & Laiacona, M. (1996). Does education influence the age-related cognitive decline? A further inquiry. *Developmental Neuropsychology, 12*(2), 231–240.
- Carlson, N. E., Moore, M. M., Dame, A., Howieson, D., Silbert, L. C., Quinn, J. F. & Kaye, J. A. (2008). Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. *Neurology, 70*(11), 828-833.
- Center for Disease Control and Prevention. (2009). *Promoting preventive services for adults 50-64: Community and clinical partnerships*. Atlanta, GA: National Association of Chronic Disease Directors.
- Cerhan, J.R., Folsom, A.R., Mortimer, J.A., Shahar, E., Knopman, D.S., McGovern, P.G., Hays, M.A., Crum, L.D. & Heiss, J. (1998). Correlates of Cognitive Function in Middle-Aged Adults, *Gerontology, 44*, 95–105.
- Chakos, M.H., Lieberman, J.A., Bilder, R.M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., Wu, H., Kinon, B. & Ashtari, M. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry, 151*(10), 1430-1436.
- Chalmers, K., Wilcock, G. & Love, S. (2005). Contributors to white matter damage in the frontal lobe in Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology, 31*, 623–631.

- Charlton, R.A., Barrick, T.R., McIntyre, D.R., Shen, Y., O'Sullivan, M., Howe, F.A., Clark, C.A., Morris, R.G. & Markus, H.S. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline, *Neurology*, 66: 217–222.
- Charlton, R.A., Landau, S., Schiavone, F., Barrick, T.R., Clark, C.A., Markus, H.S. & Morris, R.G. (2008). A structural equation modeling investigation of age-related variance in executive function and DTI measured white matter damage. *Neurobiology of Aging*, 29, 1547–1555.
- Christensen, A. (1979). *Luria's neuropsychological investigation* (2nd Ed.). Copenhagen: Munksgaard.
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Australasian Psychiatry*, 35(6), 768–775.
- Cohen, J. (1987). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Rev. edn. Erlbaum, Hillsdale.
- Coppens, P. & Frisinger, D. (2005). Category-specific naming effect in non-braindamaged individuals. *Brain and language*, 94(1), 61-71.
- 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.
- 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.
- Cuetos, F. & Alija, M. (2003). Normative data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 35, 168-177.
- 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 São Paulo Ageing and Health Study. *American Journal of Neuroradiology*, 30(10), 1850-1856.
- Daigneault, S., Braun, M.J. & 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.M. & Sereno, M.I. (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.
- Damoiseaux, J.S., Smith, S.M., Witter, M.P., Sanz-Arigita, E.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Zarei, M. & Rombouts, S.A.R.B. (2009). White matter tract

integrity I aging and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1051-1059.

- Davidson, P. S., Troyer, A. K. & Moscovitch, M. (2006). Frontal lobe contributions to recognition and recall: linking basic research with clinical evaluation and remediation. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(2), 210-223.
- 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, D.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.
- De Bleser, R. & Kauschke, C. (2003). Acquisition and loss of nouns and verbs: parallel or divergent patterns? *Journal of Neurolinguistics*, 16(2-3), 213–229.
- D'Elia, L. y Saltz, P. (1989). *Color Trail 1 and 2*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- 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* 12, 45-75.
- Dennis, N. & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In F. Craik & T. Salthouse. *The Handbook of Aging and Cognition* (3rd Ed., pp. 1-54). New York: Psychology Press.
- 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.
- Dodrill, C.B. (1978). A neuropsychological battery for epilepsy. *Epilepsia*, 19, 611-623.
- Doraiswamy, P.M., Figiel, G.S., Husain, M.M., McDonald, W.M. Shah, S.A., Boyko, O.B., Ellinwood, E.H., Krishnan, K.R.R. (1991). Aging of the human corpus callosum: Magnetic resonance imaging in normal volunteers. *Journal of Neuropsychiatry*, 3, 392-397.
- Druks, J. & Masterson, J. (2000). *An object and action naming battery*. Hove, U.K.: Psychology Press.

- Ekstrom, R. B., French, J. W., Harman, H. H. & Dermen, D. (1976). *Manual for kit of factor-referenced cognitive tests*. Princeton, NJ: Educational Testing Service.
- European Research Area (2012). *More years, better lives: the potential and challenges of demographic change* [online] Available at <www.jp-demographic.eu>.
- European Research Area (2010). *FUTURAGE*. [online] Available at: <www.futurage.group.shef.ac.uk>.
- European Research Area (2010). *FUTURAGE. A Road Map for Ageing Research*. [online] Available at: <http://futurage.group.shef.ac.uk/roadmap.html>.
- Eskes, G. (2003). Role of the frontal lobes in implicit and explicit retrieval tasks. *Cortex*, 39(4/5), 847-869.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C. & Barraquer-Bordas, Ll. (2000). Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista Neurología*, 31(6), 566-577.
- Etchepareborda, M.C. & López-Lázaro, M.J. (2005). Estructura citoarquitectónica de las áreas del lenguaje. *Revista Neurología*, 40(S1), 103-106.
- 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.
- Feeney, J.J., Howard, J.H. & Howard, D.V. (2002). Implicit learning of higher order sequences in middle-age. *Psychology and aging*, 17(2), 351-355.
- Fernandez-Duque, D. & Black, S. (2006). Attentional Networks in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 20(2), 133-143
- Ferstl, E.C. (2006). Text Comprehension in Middle Aged Adults: Is There Anything Wrong? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13, 37-41.
- Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: Comments on Goulet, Ska, and Kahn (1994). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 40(6), 1328. ASHA.
- Finch, C.E. (2009). The neurobiology of middle-age has arrived. *Neurobiology of Aging*, 30, 515-520.
- Finkel, D., Reynolds, CA., 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.
- Finkel, D. & Pedersen, N. (2004). Processing Speed and Longitudinal Trajectories of Change for Cognitive Abilities: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11(2), 325-345.
- 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.M. (1999). High-resolution inter-subject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8, 272-284.
- 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., 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*, Vol. 33, 341–355.
- Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J.W., Makris, N., Ségonne, F. & Dale, A.M. (2004a). Sequence-Independent Segmentation of Magnetic Resonance Images. *NeuroImage*, 23, S69-S84.
- Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D., Busa, E., Seidman, L., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B. & Dale, A.M. (2004b). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14, 11-22.
- 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., Greve, D.N., Fischl, B., Benner, T., van der Kouwe, A.J.W., Salat, D., Bjørnerud, A., Due-Tønnessen, P. & Walhovd, K.B. (2008). The relationship between diffusion tensor imaging and volumetry as measures of white matter properties. *NeuroImage*, 42, 1654–1668.
- Fjell, A.M., Walhovd, K.B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L.K., Hagler, D.J., Holland, D., Brewer, J.B. & Dale A.M. (2009). One-Year Brain Atrophy Evident in Healthy Aging. *The Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223–15231.
- Foldi, N. S., Helm-Estabrooks, N., Redfield, J. & Nickel, D. G. (2003). Perseveration in Normal Aging: A Comparison of Perseveration Rates on Design Fluency and Verbal Generative Tasks. *Aging, Neuropsychology and Cognition (Neuropsychology, Development and Cognition: Section B)*, 10(4), 268-280.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E & 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.

- Foundas, A.L., Leonard, C.M. & Heilman, K.M. (1995). Morphologic cerebral asymmetries and handedness. The pars triangularis and planum temporale. *Archives of Neurology*, 52(5), 501-508.
- Foundas, A.L., Eure, K.F., Luevano, L.F. & Weinberger, D.R. (1998). MRI asymmetries of Broca's area: the pars triangularis and pars opercularis. *Brain Lang*, 64, 282-296.
- 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, 845-855.
- Gabrieli, J. D. (1996). Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13534-13540.
- 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.
- Genovese, C.R., Lazar, N.A. & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, 15(4), 870-878.
- 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.
- Gold, B.T., Powell, D.K., Xuan, L., Jicha, G.A. & Smith, C.D. (2010). Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiology of Aging*, 31, 512-522. Epub 2008.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago: Stoelting. Illinois: Stoelting Company.
- Good, C., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R., Friston, K. & Rackowiak, R. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(1), 21-36.
- Goodglass, H. & Kaplan, E. (1972). *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Goodglass, H. & Kaplan, E. (1983). *The assessment of aphasia and related disorders (2nd ed.)*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Goulet, P., Ska, B. & Kahn, H. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age? *Journal of Speech and Hearing Research*, 37, 629-644.

- Grant, D.A. & Berg, E.A. (1948). *The Wisconsin Card Sorting Test: Systemic Layout*. Wisconsin: University of Wisconsin.
- Greenwood, P.M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology*, *21*, 657–673.
- Grieve, S.M., Clark, C.R., Williams, L.M., Peduto, A.J. & Gordon, E. (2005). Preservation of Limbic and Paralimbic Structures in Aging. *Human Brain Mapping*, *25*, 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. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, *44*, 367-373.
- Grossman, M. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Brain*, *126*(2), 292-311.
- 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.
- 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.
- Haaland, K., Price, L. & Larue, A. (2003). What does the WMS–III tell us about memory changes with normal aging? *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(01), 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.
- 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.
- Head, D., Buckner, R.L., Shimony, J.S., Williams, L.E., Akbudak, E., Conturo, T.E., McAvoy, M., Morris, J.C. & Snyder, A.Z. (2004). Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex*, *14*, 410–423.
- Henry, J.D., MacLeod, M.S., Phillips, L.H. & Crawford, J.R. (2004). A Meta-Analytic Review of Prospective Memory and Aging. *Psychology and Aging*, *19*(1), 27–39.

- Hedden, T. & Gabrieli, J.D. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 5, 87-96.
- Hertzog, C. & Nesselroade, J. R. (2003). Assessing psychological change in adulthood: an overview of methodological issues. *Psychology and Aging*, 18(4), 639-657.
- Hildebrandt, A., Sommer, W., Herzmann, G., Wilhelm, O. (2010). Structural Invariance and Age-Related Performance Differences in Face Cognition. *Psychology and Aging*, 25(4), 794–810.
- Hildebrandt, A., Wilhelm, O., Schmiedek, F., Herzmann, G. & Sommer, W. (2011). On the Specificity of Face Cognition Compared With General Cognitive Functioning Across Adult Age. *Psychology and Aging*, 26(3), 701–715.
- Hofer, S. M. & Sliwinski, M. J. (2001). Understanding Ageing. An evaluation of research designs for assessing the interdependence of ageing-related changes. *Gerontology*, 47(6), 341-352.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem L-P-S (2., erw. Aufl.) [Battery of performance examination tests]*. Hogrefe, Göttingen.
- Hsu, J-L., Hecke, W.V., Bai, Ch-H., Lee, Ch-H., Tsai, Y.F., Chiu, H-Ch., Jaw, F.S., Hsu, Ch-Y., Leu, J.G., Chen, W.H. & Leemans, A. (2009). Microstructural white matter changes in normal aging: A diffusion tensor imaging study with higher-order polynomial regression models. *NeuroImage*, 49, 32–43.
- Houx, P., Jolles, J. & Vreeling, F. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental Aging Research*, 19(3), 209–224.
- 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.
- Hultsch, D.F., Hertzog, Ch., Small, B.J., McDonald-Miszczak, L. & Dixon, R.A. (1992). Short-Term Longitudinal Change in Cognitive Performance in Later Life. *Psychology and Aging*, 7 (4), 571-584.
- Hutton, Ch., Draganski, B., Ashburner, J. & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48, 371–380.
- Iachini, I., 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.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A.M., Partanen, K., Vainio, P., Laakso, M.P. & Pitkänen, A. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal and temporopolar cortices. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 659–671.

- Ivnik, R., Malec, J., Smith, G., Tangalos, E. & Petersen, R. (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.
- Jenkinson, M. & Smith, S.M. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, *5*(2), 143-156.
- Jenkinson, M., Bannister, P.R., Brady, J.M. & Smith, S.M. (2002). Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, *17*(2), 825-841.
- Jennings, J.M., Dagenbach, D., Engle, C.M & Funke, L.J. (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.L., Archibald, S.L., Berhow, M.T., Sowell, E.R., Foster, D.S. & Hesselink, J.R. (1991). Cerebral structure on MRI, part I: localization of age-related changes. *Biological Psychiatry*, *29*, 55–67.
- Junqué, C. & Jurado, M. (1994). *Envejecimiento y demencias*. Barcelona: Martínez Roca.
- Junqué, C. y Barroso, J. (1994). *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.
- 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.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H. & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test (2nd Ed.)*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- 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.
- Kempler, D., Teng, E., Dick, M., Taussig, I. & Davis, D. (1998). The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*(06), 531–538.
- 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*, 1657–1676.
- Kennedy, K.M. & Raz, N. (2009). Aging White Matter and Cognition: Differential Effects of Regional Variations in Diffusion Properties on Memory, Executive Functions, and Speed. *Neuropsychologia*, *47*(3), 916–927.

- Kent, P.S. & Luszcz, M.A. (2002). A review of the Boston Naming Test and multipleoccasion normative data for older adults on 15-item versions. *The Clinical Neuropsychologist*, *16*, 555–574.
- Kerckhoff, R.K. (1976). Marriage and Middle Age. *The Family Coordinator*, *25*(1), 5–11.
- Ketonen, L.M., 1998. Neuroimaging of the aging brain. *Neurologic Clinics*, *16*, 581–598.
- Keys, B.A. & White, D.A (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(1), 76–82.
- Kliegl, R., Mayr, U., Junker, M. & Fanselow, G. (1999). Testing age invariance in language processes. In S. Kemper, & R. Kliegl (Eds.). *Constraints on language: Aging, grammar, and memory* (pp. 137–168). Norwell, MA: Kluwer Academic.
- Kosmidis, M. H., Vlahou, C. H., Panagiotaki, P. & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(2), 164–72.
- Kramer, A. & Madden, D. (2008). Attention. In F. Craik & T. Salthouse. *The handbook of aging and cognition* (3rd Editio., pp. 189–249). New York: Psychology Press.
- Kuper, H. & Marmot, M. (2003). Intimations of mortality: perceived age of leaving middle age as a predictor of future health outcomes within the Whitehall II study. *Age Ageing*, *32*, 178–84.
- Lachman, M.E. (1991). Perceived control over memory aging: developmental and intervention perspectives. *Journal of Social Issues*, *47*, 159–175.
- Lachman, M.E., 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.
- Lachman, M.E. & James, J.B. (1997). *Multiple Paths of Midlife Development*. Chicago: Univ. Chicago Press.
- Lachman, M.E (2004). Development in Midlife. *Annual Review of Psychology*, *55*, 305–331.
- Lang, D.J., Kopala, L.C., Vandorpe, R.A., Rui, Q., Smith, G.N., Goghari, V.M. & Honer, W.G. (2001). An MRI study of basal ganglia volumes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone. *The American Journal of Psychiatry*, *158*, 625–631.
- Launer, L.J. (2005). The epidemiologic study of dementia: a life-long quest? *Neurobiol Aging*, *26*, 335–340.

- Lee, T.M.C. & Chan, C.C.H. (2000). Are Trail Making and Color Trails Tests of Equivalent Constructs? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), 529-534.
- Lemaitre, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alépovitch, A., Tzourio, C. & Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*, 26, 900– 911
- Lezak, M., Howieson, D. & Loring, D. (2004). *Neuropsychological assessment (4th Ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Linn, M.C. & Petersen, A.C. (1985). Emergence and characterization of gender differences in spatial abilities: a metaanalysis. *Child Development*, 56, 1479–1498.
- Loewenstein, D.A. & Rubert, M.P. (1992). The NINCDS–ADRDA neuropsychological criteria for the assessment of dementia: Limitations of current diagnostic guidelines. *Behavior, Health and Aging*, 2, 113–121.
- Loewenstein, D.A., Arguelles, T., Arguelles, S. & Linn-Fuentes, P. (1994). Potential cultural bias in the neuropsychological assessment of the older adult. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 623–629.
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R. & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied neuropsychology*, 8(3), 161-166.
- Lopez, S.R. & Taussig, F.M. (1991). Cognitive–intellectual functioning of Spanish-speaking impaired and nonimpaired elderly: Implications for culturally sensitive assessment. *Psychological Assessment*, 3, 448–454.
- Luo, L. & Craik, F. I. (2008). Aging and memory: a cognitive approach. Canadian journal of psychiatry. *Revue canadienne de psychiatrie*, 53(6), 346-353.
- Lustig, C., Hasher, L. & Tonev, S. T. (2001). Inhibitory control over the present and the past. *The European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1), 107-122.
- Mackay, A., Connor, L., Albert, M. & Obler, L. (2002). Noun and verb retrieval in healthy aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(06), 764–770.
- Madden, D. (2001). Speed and timing of behavioral processes. In J. Birren & K. Schaie, *The Handbook of the Psychology of Aging* (5th Ed., pp. 288-312). San Diego: Academic Press Elsevier.
- 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.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., Spaniol, J., Costello, M.C., Bucur, B., White, L.E., Cabeza, R., Davis, S.W., Dennis, N.A., Provenzale, J.M. & Huettel, S.A. (2009b). Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*, 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., Sughondhabirom, B., Bing, E.G., Luabeya, M.K., Ndetei, D., Riedel, R., Shulte, G. & Sartorius, N. (1991). The world health organization's cross-cultural study on neuropsychiatric aspects of infection with the human immunodeficiency virus 1 (VIH-1). *British Journal of Psychiatry*, *159*, 351-356.
- 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*, 764–770.
- Manly, J., Jacobs, D., Sano, M. & Bell, K. (1999). Effect of literacy on neuropsychological test performance in nondemented, education-matched elders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*(3), 191-202.
- Manly, J. J., Jacobs, D. M., Touradji, P., Small, S. A. & Stern, Y. (2002). Reading level attenuates differences in neuropsychological test performance between African American and White elders. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *8*(3), 341-8.
- Manly, J. 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.
- Manly, J.J., Byrd, D., Touradji, P. & Stern, Y. (2004). Acculturation, reading level, and neuropsychological test performance among African American elders. *Applied Neuropsychology*, *11*(1), 37–46.
- Martin, J.H. (1997). *Neuroanatomía*. Madrid: Prentice-Hall.
- Martin, M. & Hofer, S. M. (2004). Intraindividual variability, change, and aging: conceptual and analytical issues. *Gerontology*, *50*(1), 7-11.
- 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.
- McCrae, R.R., Arenberg, D. & Costa, P.T. (1987). Declines in Divergent Thinking With Age: Cross-Sectional, Longitudinal, and Cross-Sequential Analyses. *Psychology and Aging*, *2*(2), 130-137.

- Meijer, W.A., de Groot, R.H., van Gerven, P., van Boxtel, P.J & 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*, 49(3), 277-296.
- Miller, G. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81–97.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin*, 27, 272-277.
- Moffat, S. D. (2009). Aging and spatial navigation: what do we know and where do we go? *Neuropsychology review*, 19(4), 478-489.
- Molnar-Szakacs, I., Iacoboni, M., Koski, L. & Mazziotta, J.C. (2005). Functional Segregation within Pars Opercularis of the Inferior Frontal Gyrus: Evidence from fMRI Studies of Imitation and Action Observation. *Cerebral Cortex*, 15(7), 986-994.
- 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.
- Moseley, M., Bammer, R. & Illes, J. (2002). Diffusion-tensor imaging of cognitive performance. *Brain and Cognition*, 50, 396–413.
- Myerson, J., Hale, S., Wagstaff, D., Poon, L.W. & Smith, G.A. (1990). The information-loss model: A mathematical theory of age-related cognitive slowing. *Psychological Review*, 97, 475-487.
- Musen, G., & Treisman, A. (1990). Implicit and explicit memory for visual patterns. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16, 127-137.
- Newell, K., Vaillancourt, D. & Sosnoff, J. (2006). Aging, complexity, and motor performance. In J. Birren & K. Schaie. *Handbook of Psychology of Aging* (6th Ed., pp. 55-82). San Diego: Academic Press Elsevier.
- Nicholas, M., Obler, L., Albert, M. & Goodglass, H. (1985). Lexical retrieval in healthy aging. *Cortex*, 21, 595–606.
- Nilsson, L.-G., Bäckman, L., Nyberg, L., Erngrund, K., 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, 1-32.
- Nilsson, L. (2003). Memory function in normal aging. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 7-13.

- Nilsson, L., Adolfsson, R., Bäckman, L., de Frias, C., Molander, B. & Nyberg, L. (2004). Betula: A Prospective Cohort Study on Memory, Health and Aging. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *11*(2), 134-148.
- 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*, *64B*(3), 328–334.
- Nyberg, L., Bäckman, L., Erngrund, K., Olofsson, U. & Nilsson, L.-G. (1996). Age differences in episodic memory, semantic memory, and priming: Relationships to demographic, intellectual, and biological factors. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *51*, 234–240.
- Obler, L.K. & Albert, M.L. (1979). *The Action Naming Test (Experimental ed.)*. Boston: VA Medical Center.
- Obler, L. K., Fein, D., Nicholas, M. & Albert, M. L. (1991). Auditory comprehension and aging: Decline in syntactic processing. *Applied Psycholinguistics*, *12*, 433–452.
- Ogden, J. (1990). Spatial abilities and deficits in aging and age-related disorders. In F. Boller & J. Grafman. *Handbook of neuropsychology* (Vol.4, pp. 265–278). Amsterdam: Elsevier Science.
- ONU. (2009). *Population Ageing and Development*. New York.
- Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, *30*, 206-356.
- 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.
- Pagani, E., Agosta, F., Rocca, M.A., Caputo, D. & Filippia, 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.
- Pansky, A., Goldsmith, M., Koriat, A. & Pearlman-Avni, S. (2009). Memory accuracy in old age: Cognitive, metacognitive, and neurocognitive determinants. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2), 303-329.
- Parkin, A.J. & Walter, B.M. (1992). Recollective experience, normal aging, and frontal dysfunction. *Psychology and aging*, *7*(2), 290-298.
- 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.

- Paulesu, E., Frith, C.D. & Frackowiak, R.S. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418), 342-345.
- 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. (1999a). Action (verb naming). Fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499-503.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller, W.C. & Tröster, A.I. (1999B). Lexical, Semantic, and Action Verbal Fluency in Parkinson's Disease with and without Dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 435-443.
- 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(3), 580-583.
- Pineda D.A., Mejía, S.E., Rosselli, M., Ardila, A., Romero, M.^aG. & 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, 39-44.
- Portal Mayores: Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y el Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) (2001). *Congreso Envejecimiento: La Investigación en España y en Europa*. Madrid, del 9 al 11 de marzo. [online] Available at: <<http://www.imsersomayores.csic.es/senieve/congresos/congreso-investigacion-envejecimiento/index.html>>
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13, 25-42.
- Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Jacqmin-Gadda, H. & Dartigues, J.F. (2008). Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, 23, 608-620.
- Rabbitt, P. & Lowe, C. (2000). Patterns of cognitive ageing. *Psychological Research*, 63(3), 308-316.
- Rabbitt, P., Lowe, C. & Shilling, V. (2001). Frontal tests and models for cognitive ageing. *The European Journal of Cognitive Psychology*, 13(1), 5-28.

- Rabbitt, P. M., McInnes, L., Diggle, P., Holland, F., Bent, N., Abson, V., Pendleton, N., & Horan, M. (2004). The University of Manchester Longitudinal Study of Cognition in Normal Healthy Old Age, 1983 through 2003. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *11*(2), 245-279.
- 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., Gunning, F.M., 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*, 268–282.
- 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. *Neuropsychology*, *12*, 95–114.
- Raz, N. (2003). Differential age-related changes in the regional metencephalic volumes in humans: a 5-year follow-up. *Neuroscience Letters*, *349*(3), 163-166.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A. & Acker, J. D. (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., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D. & Acker, J.D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*, *15*(11), 1676-1689.
- Raz, N. & Rodrigue, K.M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*, 730-748.
- Reese, C. M. & Cherry, K. E. (2002). The Effects of Age, Ability, and Memory Monitoring on Prospective Memory Task Performance. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *9*(2), 98-113.
- 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.
- Rey A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives of Psychologie*, *28*, 286-340.
- Rey A. (1964). *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.

- Rice, P. (1997). *Desarrollo Humano. Estudio Del Ciclo Vital (2nd Ed.)*. Barcelona: Prentice Hall Hispanoamericana.
- Ridderinkhof, K. (2002). Perseverative Behavior and Adaptive Control in Older Adults: Performance Monitoring, Rule Induction, and Set Shifting. *Brain and Cognition*, 49(3), 382-401.
- Robert, P.H., Lafont, V., Medecin, I., Berthet, L., Thauby, S., Baudu, C. & Darcourt, G. (1998). Clustering and switching strategies in verbal fluency tasks: comparison between schizophrenics and healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(6), 539-46.
- Rodríguez-Álvarez, F. & Sánchez-Rodríguez, J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*. 20,175-186.
- 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 genetic psychology*, 167(3), 269-287.
- 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 genetic psychology*, 167(3), 269-287.
- Roman, D., Edwall, G., Buchanan, R. & Patton, J. (1991). Extended norms for the PASAT. *The Clinical Neuropsychologist*, 5, 33-40.
- Román, F. & Sánchez, J. P. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de Psicología*, 14(1), 27-43.
- Rönnlund, M., Lovden, M. & Nilsson, L. (2001). Adult Age Differences in Tower of Hanoi Performance: Influence From Demographic and Cognitive Variables. *Aging, Neuropsychology, and Cognition (Neuropsychology, Development and Cognition: Section B)*, 8(4), 269-283.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L.-G. (2003). 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.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L. & Nilsson, L. (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.
- Rönnlund, M., Lövdén, M. & Nilsson, L. (2008). Cross-sectional versus longitudinal age gradients of tower of Hanoi performance: the role of practice effects and

cohort differences in education. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 15(1), 40-67.

Rosvold, H.E., Mirsky, A.F., Sarason, I., Bransome, E.D., Jr. & Beck, L.H. (1956). A CPT of 8 damages. *Journal of Consulting Psychology*, 20, 343-350.

Rowe, J.W. & Kahn, R.L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, 37(4), 433-440.

Ruchinkas, R. A. & Giuliano, A. J. (2003). Motor perseveration in geriatric medical patients. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 18(5), 455-461.

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.

Salat, D.H., Ward, A., Kaye, J.A. & Janowsky, J.S. (1997) Sex Differences in the Corpus Callosum With Aging. *Neurobiology of Aging*, 18(2), 191-197.

Salat, D.H., Kaye, J.A. & Janowsky, J.S. (1999). Prefrontal Gray and White Matter Volumes in Healthy Aging and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 56: 338-344.

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., 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., Tuch, D.S., Greve, D.N., van der Kouwe, A.J.W., 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.

Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403-428.

Salthouse, T.A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30, 507-514.

Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological psychology*, 54(1-3), 35-54.

Salthouse, T. & Nesselroade, J. (2002). An examination of the Hofer and Sliwinski evaluation. *Gerontology*, 48, 18-21.

- Salthouse, T.A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30, 507–514.
- Salthouse, T.A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 754-760.
- 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. (1984). Midlife influences upon intellectual functioning in old age. *International Journal of Behavioral Development*, 7,463–478
- Scheltens, P. (2009). Alzheimer Research Forum. [online] Available at: <<http://www.alzforum.org/pap/annotation.asp?powID=94486>>.
- 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.
- Shweder, R. (1998). *Welcome to Middle Age! And Other Cultural Fictions*. Chicago: Univ. Chicago Press.
- 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. & Campbel, A.L. (2011). The influence of functional social support on executive functioning in middle-aged African Americans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18(4), 414-431.

- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M.M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K.P., Ferrie, J.E. & Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *British Medical Journal*, BMJ 2011; 343:d7622 doi: 10.1136/bmj.d7622.
- 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 (SDM) manual*. Los Angeles: Western Psychological Sciences.
- Smith, A. & Earles, J. (1996). Memory changes in normal aging. In F. Blanchard-Fields & T.M. Hess (Eds.). *Perspectives on cognitive change in adulthood and aging* (pp. 192-220). New York: McGraw-Hill
- Smith, S.M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143-155.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M., Drobnjak, I., Flitney, D.E., Niazy, R., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M. & Matthews, P.M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1), 208-219.
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M. & Behrens, T.E.J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31, 1487-1505.
- Smith, Ch.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. *Neurobiology of Aging*, 28, 1075-1087.
- Smolak, L. (1993). *Adult Development*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc.
- Snodgrass, J. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human and Learning*, 6, 174-215.
- Snowden, R.J. & Kavanagh, E. (2006). Motion perception in the ageing visual system: Minimum motion, motion coherence, and speed discrimination thresholds. *Perception*, 35, 9-24.
- 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.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargalló, N., Jurado, M.A., Barrios, M. & Molinuevo, J.L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in

- normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30, 1114–1124.
- Song, S.K., Yoshino, J., Le, T.Q., Lin, S.J., Sun, S.W., Cross, A.H. & Armstrong, R.C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 26, 132–140.
- 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.
- Stankov, L. & Anstey, K. (1997). Health and Cognitive Ageing: the Emerging Role of Sensorimotor Abilities. *Australasian Journal on Ageing*, 16(1), 34-39.
- Steinmetz, H. & Setz, R.J. (1991). Functional anatomy of language processing. *Neuropsychologia*, 29, 1149-1161.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(5), 589-593.
- Stern, Y., Scarmeas, N. & Habeck, C. (2004). Imaging cognitive reserve. *International Journal of Psychology*, 39(1), 18-26.
- Sternäng, O., Wahlin, A. & 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.
- 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.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- 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, D.T., Stethem, L.L. & Pelchat, G. (1988). Three tests of attention and rapid information processing: An extension. *The Clinical Neuropsychologist*, 2, 246-250.
- Stuss, D., Alexander, M., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B. & 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. (2006). Frontal lobes and attention: processes and networks, fractionation and integration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(02), 261–271.
- 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, 99–104.
- Sullivan, E.V., 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.
- Sullivan, E.V., Rohlfing, T. & Pfefferbaum, A. (2010). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 464.
- Talland, G.A. (1965). *Deranged memory*. New York: Academic Press.
- Tamir, L.M. (1982). *Men in their forties: The transition to Middle Age, vol 2*. New York: Springer Series: Focus on men.
- Tauscher-Wisniewski, S., Tauscher, J., Logan, J., Christensen, B.K., Mikulis, D.J. & Zipursky, R.B. (2002). Caudate volume changes in first episode psychosis parallel the effects of normal aging: a 5-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 58, 185–188.
- Thompson, K.R., Johnson, A.M., Emerson, J.L., Dawson, J.D., Boer, E.R. & Rizzo, M. (2012). Distracted driving in elderly and middle-aged drivers. *Accident Analysis and Prevention*, 45, 711– 717.
- Tisserand, D.J., Pruessner, J.C., Sanz Arigita, E.J., van Boxtel, M.P.J., 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.
- Tisserand, D.J. & Jolles, J. (2003). Special Issue on the Involment of Prefrontal Networks in Cognitive Ageing. *Cortex*, 39, 1107–1128.
- Tisserand, D.J., van Boxtel, M.P.J., Pruessner, J.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.
- 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, 922–932.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J. & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives*

of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of *Neuropsychologists*, 14(2), 167-77.

Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 53–76.

Troyer, A.K., Moscovitch, M. & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy individuals. *Neuropsychology*, 11, 138-146.

Troyer, A., Moscovitch, M., Winocur, G. & L. (1998a). Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 137-143.

Troyer, A., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. & D. (1998b). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal-and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36, 499-504.

Troyer, A. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental*, 22, 370-378.

Tsang, H. & Lee, T. (2003). The effect of ageing on confrontational naming ability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(1), 81–89.

Tulving, E. (1995). Organization of memory Quo vadis? In M. Gazzaniga. *The cognitive neurosciences* (pp. 839-847). Cambridge, MA: MIT Press.

United Nations (2008). *World Population Prospects. The 2008 Revision* [online] Available at: <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2008/wpp2008_highlights.pdf>

US Census Bureau (2000). *Resident population estimates of the United States by age and sex*. Washington, DC: US Census Bur.

Vakil, E. & Agmon-Ashkenazi, D. (1997). Baseline performance and learning rate of procedural and declarative memory tasks: younger versus older adults. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 52(5), 229-234.

Vakil, E., Hoffman, Y. & Myzliek, D. (1998). Active versus passive procedural learning in older and younger adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8(1), 31-41.

Valentijn, S., Van Boxtel, M. & Van Hooren, S. (2005). Change in sensory functioning predicts change in cognitive functioning: results from a 6-year follow-up in the Maastricht aging study. *Journal of the American Geriatric Society*, 53, 374-380.

Valle-Arroyo, F. (1998). *Normas de imaginabilidad*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.

- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P., Van Breukelen, G. J. & Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, *13*(1), 62-79.
- Van Hooren, S.A., Valentijn, A.M., Bosma, H., Ponds, R.W., Van Boxtel, M.P & Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, *14*(1), 40-54.
- 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.
- Vázquez, C. & Sanz, J. (1997). Reliability and norm data of the spanish versión of the 1978 Beck Depression Inventory. *Clínica y Salud*, *8*, 403-422.
- Verhaeghen, P. & Meersman, L. D. (1998). Aging and the Stroop effect: A metaanalysis. *Psychology and Aging*, *13*(1), 120-126.
- Verrhaeghen, P. (2003). Aging and Vocabulary Scores: A Meta-Analysis. *Psychology and Aging*, *18*(2), 332-339.
- Vernooij, M.W., de Groot, M., van der Lugt, A., Ikram, M.A., Krestin, G.P., Hofman, A., Niessen, W.J. & Breteler, M.M.B. (2008). White matter atrophy and lesion formation explain the loss of structural integrity of white matter in aging. *NeuroImage*, *43*, 470-477.
- Viggiano, M. P., Righi, S. & Galli, G. (2006). Category-specific visual recognition as affected by aging and expertise. *Archives of gerontology and geriatrics*, *42*(3), 329-38.
- Villodre, R., Brines, L., Chirivella, J. & Ferri, J. (2006). Fluencia verbal: estudio normativo piloto según estrategias de «agrupación» y «saltos» de palabras en población española de 20 a 49 años. *Neurología*, *21*(3), 124-130.
- Vogels, W. (2002). Age-Related Changes in Event-Related Prospective Memory Performance: A Comparison of Four Prospective Memory Tasks. *Brain and Cognition*, *49*(3), 341-362.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Gur, R.C., Wong, C., Felder, C., Gatley, S.J., Ding, Y.S., Hitzemann, R. & Pappas, N. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *The American Journal of Psychiatry*, *157*, 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.B., A.M., Fjell, I., Reinvang, A., Lundervold, B., Fischl, B.T., Quinn, N., Makris & A.M., Dale. (2005). Cortical volume and speed-of-processing are complementary in prediction of performance intelligence. *Neuropsychologia*, *43*(5), 704-713.

- Ward, T. (1997). A note of caution for clinicians using the Paced Auditory Serial Addition Task. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 303–307.
- Warrington, E., 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, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale - Third Edition. Technical Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weible, J. A., Nuest, B. D., Welty, J. & 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., Kemler, G., Deisenhammer, E.A., Fleischhacker, W.W. & Delazer, M. (2003). Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences*, 35, 863–875.
- West, R. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272–292.
- 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.
- Wiegersma, S., van der Scheer, E. & Human, 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.J., Satz, P, D'Elia, L.F., Asarnow, R.F., Zaucha, K. & Light, R. (1995). Children's color trails. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10 (3), 211-223.
- Willis, S.L. & Schaie, K.W. (1999). Intellectual functioning in midlife. In S.L. Willis & J.D. Reid. *Life in the middle: Psychological and social development in middle age* (pp. 233–47). San Diego, CA: 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. *Neuropsychology*, 11(4), 178–185.
- Willis, S.L., Martin, M. & Rocke, C. (2010). Longitudinal perspectives on midlife development: stability and change. *European Journal of Ageing*, 7, 131-134.

- Wilson, R., Bienias, J., Evans, D. & Bennett, D. (2004). Religious Orders Study: overview and change in cognitive and motor speed. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 11(2), 280–303.
- Wingfield, A. (2000). Speech perception and the comprehension of spoken language in adult aging. In D. Park & N. Schwarz. *Cognitive aging: A primer* (pp. 175-195). Philadelphia: Psychology Press-Taylor& Francis.
- Wise, R.J.S., Greene, J., Büchel, C. & Scott, S.K. (1999). Brain regions involved in articulation. *Lancet*, 353, 1057-1061.
- Woodruff-Pak, D. (1997). *The Neuropsychology of Aging*. Oxford: Blackwell Publishers.
- World Health Organization (1948). *Definición Mundial de Salud*. [online] Available at: <<http://www.who.int/suggestions/faq/es/>>
- World Health Organization (1998). *The World Health Report 1998. Life in the 21st century. A vision for all*. [online] Available at <http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf>.
- World Health Organization (2005). *Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report*. Geneva, Switzerland: WHO.
- World Health Organization (2012). *World Health Report 2012*. [online] Available at: <<http://www.who.int/rpc/whr2012/en/index.html>>.
- Yoon, B., Shim, Y-S., Lee, K-S., Shon, Y-M. & Yang, D-W. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 47, 129–138.
- Zahr, N.M., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E.V. (2009). Problem solving, working memory, and motor correlates of association and commissural fiber bundles in normal aging: a quantitative fiber tracking study. *Neuroimage*, 44, 1050–1062.
- Zec, R. (1995). The neuropsychology of aging. *Experimental Gerontology*, 30(3-4), 431–442.
- Zhang, Y., Brady, M. & Smith, S. (2001). Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20 (1), 45-57.
- Zhang, Y., Schuff, N., Jahng, G.-H., Bayne, W., Mori, S., Schad, L., Mueller, S., Du, A.-T., Kramer, J.H., Yaffe, K., Chui, H., Jagust, W.J., Miller, B.L., & Weiner, M.W. (2007). Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology*, 68(1), 13–19.
- Zhang, Y., Du, A-T., Hayasaka, S., Jahng, G-H., Hlavin, J., Zhan, W., Weiner, M.W. & Schuff, N. (2010). Patterns of age-related water diffusion changes in human brain by concordance and discordance analysis. *Aging, Neurobiology of Aging*, 31(11), 1991-2001. Epub 2008.

- 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. Epub 2008.
- Zimmerman, M.E., Brickman, A.M., Paul, R.H., Grieve, S.M., Tate, D.F., Gunstad, J., Cohen, R.A., Aloia, M.S., Williams, L.M., Clark, C.R., Whitford, T.J. & Gordon, E. (2006). The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *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.
- Zhou, S-S., Fan, J., Lee, T.M.C., Wang, Ch-Q. & Wang, K. (2011). Age-related differences in attentional networks of alerting and executive control in young, middle-aged, and older Chinese adults. *Brain and Cognition*, *75*: 205–210.

VI. ANEXOS

ANEXO 1

Early-middle-age: Tiempo de decisión cognitivo (Pc-Vienna).

En la comparación intra-*middle-age* obtuvimos un resultado inesperado en cuanto al tiempo de decisión cognitivo. Únicamente el grupo de 45±2 años rendía peor que el grupo de 40±2 años, y el grupo de 50±2 años se situaba entre estos dos grupos sin diferenciarse significativamente de ninguno de ellos (tabla 82, pág. 225). El análisis de las puntuaciones mostraba que este resultado se producía porque un grupo numeroso de sujetos de 45±2 años rindió extremadamente lento a la hora de ejecutar la respuesta de decisión, sin ninguna explicación que a priori podamos conocer (figura 90, tabla 164). Para profundizar en este hallazgo se realizó un nuevo análisis seleccionando del grupo de 45±2 años a los 12 sujetos que rendían mejor en el tiempo de decisión cognitiva, y se compararon frente a los 12 sujetos que rendían peor. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad, distribución de sexo, nivel cultural, nivel cognitivo general según MMSE, puntuación en la escala de demencia (BDRS), actividad funcional (FAQ) y escalas de estado de ánimo (BDI y GDS) (tabla 165).

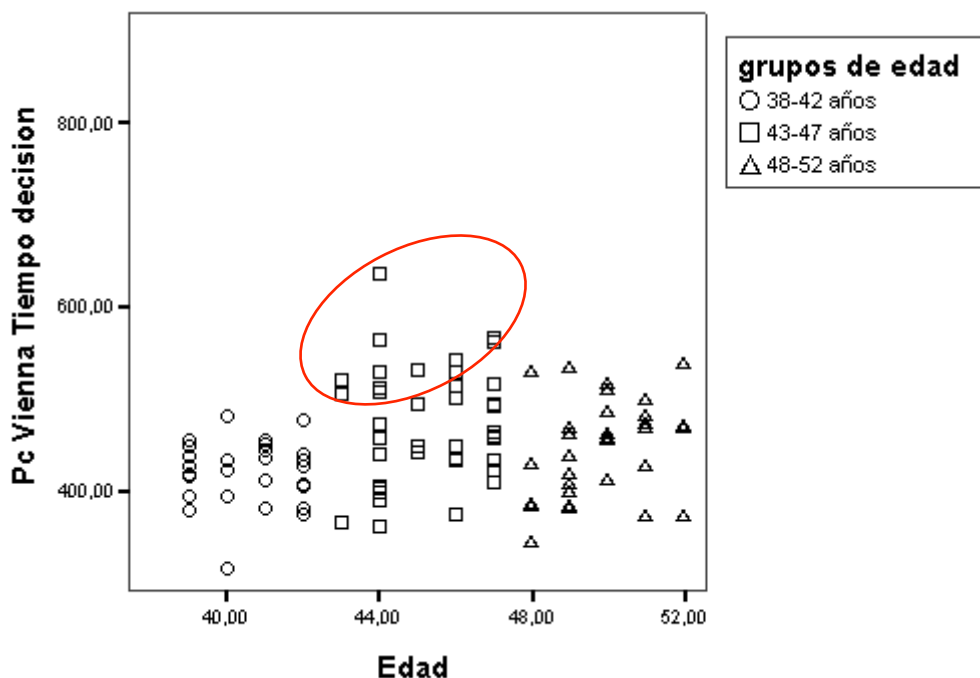


Figura 90. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Grupos de edad.

Tabla 164. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Frecuencias por grupos de edad.

40±2 años		45±2 años		50±2 años	
Tiempo (ms.)	Frecuencia	Tiempo (ms.)	Frecuencia	Tiempo (ms.)	Frecuencia
315	1	362	1	347	1
375	1	366	1	374	1
378	1	375	1	375	1
381	2	389	1	384	1
393	1	398	1	385	1
394	1	403	1	386	1
404	1	405	1	388	1
408	1	410	1	400	1
412	1	422	1	410	1
416	1	432	1	414	1
418	1	433	1	420	1
422	1	435	1	429	1
427	2	439	1	430	1
432	1	442	1	440	1
434	1	448	1	456	1
435	1	449	1	460	1
437	1	458	2	463	1
438	1	460	1	464	1
439	1	463	1	470	1
444	1	473	1	471	2
448	1	493	1	472	1
449	1	494	1	474	1
451	1	495	1	483	1
454	1	500	1	488	1
455	1	505	1	501	1
477	1	508	1	511	1
482	1	511	1	517	1
Total	29	514	1	532	1
		515	1	536	1
		520	1	539	1
		528	1	Total	31
		530	1		
		532	1		
		543	1		
		562	1		
		564	1		
		565	1		
		635	1		
		Total	39		

Tabla 165. Tiempo de decisión cognitivo en Pc-Vienna. Frecuencias por grupos de edad.

	Grupo TD lento (n=12)	Grupo TD rápido (n=12)	F/ χ^2	P
Tiempo decisión cognitivo PC-Vienna	543,25 (34,96)	402,50 (25,64)	126,492	0,000
Edad	45,25 (1,42)	45,17 (1,47)	0,020	NS
Sexo (M/H)	8/4	6/6	0,686	NS
Nivel cultural	14,50 (6,68)	16,00 (5,91)	0,339	NS
MMSE	29,25 (0,97)	29,33 (1,07)	0,040	NS
BDRS ^{*1}	1,05 (1,11)	0,33 (1,01)	2,613	NS
FAQ	0,75 (1,29)	0,50 (0,80)	0,327	NS
BDI ^{*2}	4,43 (3,82)	3,33 (3,71)	0,334	NS
GDS ^{*3}	2,38 (1,77)	1,50 (1,29)	0,760	NS

^{*1} Grupo TD lento (n=11), Grupo TD rápido (n=12); ^{*2} Grupo TD lento (n=8), Grupo TD rápido (n=4); ^{*3} Grupo TD lento (n=7), Grupo TD rápido (n=9).

ANEXO 2

Variabilidad inter-tarea: Covariables nivel cultural y sexo.

En el análisis de la variabilidad inter-tarea se realizó un ANOVA de medidas repetidas para estudiar si el rendimiento del grupo de 50 ± 2 años se desviaba por igual en todas las tareas cognitivas. Además, para cada variable cognitiva se realizaron comparaciones entre grupos para comprobar si dicha desviación era significativa. En todos estos análisis se incluyeron las covariables nivel cultural y sexo cuando resultó necesario. La tabla que se presenta más abajo muestra cuándo el nivel cultural y el sexo correlacionaban significativamente con las variables cognitivas (columnas “correlación con variables cogn.”), y por tanto se introducían como covariables, y si una vez introducidas estas covariables tenían un efecto significativo o no (columnas “Covariable”)

Tabla 166. Variabilidad inter-tarea: covariables nivel cultural y sexo.

Variables cognitivas (tipificadas)	Nivel Cultural		Sexo		Ambas covariables	
	Correlación (con variables cogn.)	Covariable	Correlación (con variables cogn.)	Covariable	Covariable (Nivel Cultural)	Covariable (Sexo)
PASAT aciertos						
Den. Acciones tiempo	sign.	sign.				
Asoc. Sem. tiempo NF	sign.	sign.				
Coordinación motora	sign.	sign.	sign.	sign.	NS	NS
Inhibición motora						
CUBOS diseños 4 bloques						
Den. Sustantivos errores	sign.	sign.				
Asoc. Sem. tiempo	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Textos reconocimiento	sign.	sign.				
8/30 reconocimiento						
Textos Rdo. Inmediato	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Fluidez fonética (FAS)	sign.	sign.				
STROOP L1						
Fluidez acciones	sign.	sign.				
Textos Rdo. LP	sign.	sign.				
8/30 Rdo. LP			sign.	sign.		
Den. Sust. Tiempo manip.	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS

Aternancias motoras						
Asoc. Sem. tiempo CF	sign.	sign.				
LO-ES puntuación directo						
Den. Sust. Tiempo	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Asoc. Sem. Aciertos NF	sign.	sign.				
Den. Sust. Tiempo no manip.	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Dígitos puntuación directo	sign.	sign.	sign.	NS		
CUBOS control 9 bloques	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Dígitos puntuación inverso	sign.	sign.				
Dibujos reconocimiento	sign.	sign.				
STROOP L2						
STROOP Ind. Golden						
Asoc. Sem. tiempo F	sign.	sign.				
8/30 total curva						
STROOP L3						
Dibujos Rdo. LP	sign.	sign.	sign.	NS		
FRT	sign.	sign.				
Dibujos discriminación visual						
JLOT 1-15	sign.	sign.	sign.	sign.	NS	NS
TMT Color A						
TAVEC Rdo. LP						
Fluidez semántica	sign.	sign.				
Dibujos Rdo. Inmediato	sign.	sign.				
CUBOS control 4 bloques						
Den. Sustantivos aciertos						
TAVEC reconocimiento						
Vienna TM	sign.	sign.	sign.	NS		
CUBOS puntuación total	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
TAVEC total curva						
LO-ES puntuación inverso	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Asoc. Sem. Aciertos CF	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Asoc. Sem. Aciertos	sign.	sign.				
Den. Acciones aciertos						
Dibujos copia						
Den. Acciones errores						
JLOT 16-30	sign.	sign.	sign.	sign.	NS	sign.
Asoc. Sem. Aciertos F	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
Asoc. Sem. errores	sign.	sign.				
Vienna TR						
TMT color B						
CUBOS total	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS
TMT Color A menos B						
CUBOS diseños 9 bloques	sign.	sign.	sign.	sign.	sign.	NS

ANEXO 3

Variabilidad inter-tarea: Fluidez semántica controlando velocidad de procesamiento y nivel cultural.

El análisis de la desviación entre los grupos de 50 ± 2 y 40 ± 2 años mostró que existían diferencias significativas en la fluidez semántica (tabla 141, pág. 275). Sin embargo, un análisis más minucioso del rendimiento demostró que cuando se controlaba la velocidad de procesamiento cognitivo ($F_{(1, 57)}=4,019$, $p=0,050$) desaparecían tales diferencias (tabla 167).

Tabla 167. Medias tipificadas del rendimiento en fluidez semántica, para los grupos de edad ajustadas por la velocidad de procesamiento (Tiempo decisión Pc-Vienna).

	40±2 (n=29)	50±2 (n=31)	F	P
Fluidez semántica	-0,08 (0,18)	-0,38 (0,17)	1,364	NS

Al introducir tanto el nivel cultural como la velocidad de procesamiento cognitivo como covariables, la segunda no resultaba significativa ($F_{(1, 56)}=1,838$, $p=0,181$). De este modo, al retirar la covariable velocidad de procesamiento cognitivo y controlar únicamente el nivel cultural volvemos al punto de partida donde sí se obtenían diferencias entre grupos (tabla 141, pág. 275).

Por otro lado, el rendimiento en fluidez semántica no correlacionaba significativamente con la edad tanto cuando se analizaban aisladamente ($r=-0,218$, $p=0,091$), como cuando se controlaba conjuntamente el efecto del nivel cultural y la velocidad de procesamiento cognitivo ($r=-0,191$, $p=0,152$).

ANEXO 4

Variabilidad inter-tarea: Subtest de Dibujos (WMS-III).

El ANCOVA sobre la desviación del grupo de 50 ± 2 años con respecto al grupo de 40 ± 2 años constató diferencias significativas en las medidas de recuerdo inmediato y copia, una vez controlado el efecto de la covariable nivel cultural. En ambos casos el grupo de mayor edad mostraba un peor rendimiento (tabla 141, pág. 275). Dadas las diferencias obtenidas con respecto a la copia, quisimos descartar que el efecto sobre el recuerdo inmediato se debiera al deterioro en la capacidad visoconstructiva, en lugar de a un déficit en la capacidad de adquisición de información visual. Se llevó a cabo un nuevo ANCOVA añadiendo la covariable copia, dada su correlación significativa con el rendimiento en el recuerdo inmediato ($r=0,253$, $p=0,049$). La covariable copia no resultó significativa ($F_{(1,61)}=2,432$; $p=0,124$), con lo cual se tomaron los resultados del ANCOVA inicial como definitivos (tabla 141, pág. 275).

ANEXO 5

Variabilidad inter-individual: Distribución de las desviaciones.

A continuación se presenta la frecuencia y porcentaje de sujetos de 50 ± 2 años que se desvían en -0, -0,5, -1 y -1,5 Dt del grupo de referencia, a lo largo de las distintas funciones cognitivas. También se categorizaron los sujetos que se desviaban positivamente .

Lenguaje

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	6	20,00	20,00
-0	9	30,00	50,00
-0,5	5	16,67	66,67
-1	5	16,67	83,33
-1,5	5	16,67	100,00
total	30	100,00	

Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas simples

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	7	25,93	25,93
-0	10	37,04	62,96
-0,5	2	7,41	70,37
-1	2	7,41	77,78
-1,5	6	22,22	100,00
total	27	100,00	

Funciones Visoespaciales, Visoperceptivas y Visoconstructivas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	8	25,81	25,81
-0	6	19,35	45,16
-0,5	11	35,48	80,65
-1	6	19,35	100,00
total	31	100	

Velocidad de Procesamiento Motor

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	10	32,26	32,26
-0	12	38,71	70,97
-0,5	0	0,00	70,97
-1	4	12,90	83,87
-1,5	5	16,13	100,00
total	31	100,00	

Funciones Ejecutivas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	7	25,93	25,93
-0	7	25,93	51,85
-0,5	10	37,04	88,89
-1	2	7,41	96,30
-1,5	1	3,70	100,00
total	27	100,00	

Memoria

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	11	35,48	35,48
-0	11	35,48	70,97
-0,5	6	19,35	90,32
-1	2	6,45	96,77
-1,5	1	3,23	100,00
total	31	100,00	

Atención

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	12	41,38	41,38
-0	13	44,83	86,21
-0,5	4	13,79	100,00
total	29	100,00	

Velocidad de Procesamiento Cognitivo en tareas complejas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	16	53,33	53,33
-0	6	20,00	73,33
-0,5	3	10,00	83,33
-1	4	13,33	96,67
-1,5	1	3,33	100,00
total	30	100,00	

Funciones Premotoras

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
+0	18	62,07	62,07
-0	5	17,24	79,31
-0,5	5	17,24	96,55
-1	1	3,45	100,00
total	29	100,00	

ANEXO 6

Volumen de Sustancia Gris: Análisis de ROIs corticales.

Tabla 168. Volumen en ROIs de sustancia gris cortical (relativizadas por volumen intracraneal). ANOVA. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	P
LÓBULO FRONTAL DERECHO					
g. superior	1,353 (0,09)	1,328 (0,12)	1,320 (0,14)	0,516	NS
g. medio rostral	1,052 (0,08)	1,035 (0,09)	1,052 (0,10)	0,343	NS
g. medio caudal	0,384 (0,05)	0,386 (0,06)	0,384 (0,05)	0,011	NS
<i>pars opercularis</i>	0,255 (0,04)	0,260 (0,04)	0,251 (0,05)	0,316	NS
<i>pars triangularis</i>	0,267 (0,05)	0,289 (0,04)	0,259 (0,04) ^b	4,057	0,021
<i>pars orbitalis</i>	0,148 (0,02)	0,150 (0,02)	0,154 (0,03)	0,409	NS *
g. orbital lateral	0,446 (0,05)	0,432 (0,04)	0,429 (0,04)	1,096	NS
g. orbital medial	0,365 (0,04)	0,357 (0,03)	0,359 (0,04)	0,342	NS
g. precentral	0,860 (0,07)	0,840 (0,08)	0,855 (0,06)	0,594	NS
g. paracentral	0,240 (0,04)	0,226 (0,04)	0,223 (0,03)	1,568	NS
polo frontal	0,069 (0,01)	0,068 (0,01)	0,067 (0,01)	0,076	NS
cingulado anterior rostral	0,140 (0,03)	0,147 (0,03)	0,142 (0,03)	0,437	NS
cingulado anterior caudal	0,139 (0,03)	0,148 (0,02)	0,156 (0,03)	2,302	NS
ínsula	0,452 (0,04)	0,467 (0,04)	0,454 (0,04)	1,143	NS
LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO					
g. superior	1,407 (0,10)	1,430 (0,11)	1,402 (0,13)	0,500	NS
g. medio rostral	1,008 (0,07)	1,012 (0,08)	1,030 (0,08)	0,555	NS
g. medio caudal	0,418 (0,05)	0,423 (0,08)	0,433 (0,07)	0,341	NS
<i>pars opercularis</i>	0,328 (0,05)	0,338 (0,04)	0,322 (0,06)	0,796	NS
<i>pars triangularis</i>	0,240 (0,04)	0,243 (0,04)	0,231 (0,04)	0,660	NS
<i>pars orbitalis</i>	0,129 (0,02)	0,125 (0,02)	0,127 (0,02)	0,249	NS
g. orbital lateral	0,442 (0,04)	0,437 (0,04)	0,443 (0,03)	0,212	NS
g. orbital medial	0,369 (0,04)	0,368 (0,03)	0,372 (0,04)	0,064	NS
g. precentral	0,871 (0,08)	0,849 (0,08)	0,853 (0,06)	0,676	NS
g. paracentral	0,209 (0,02)	0,204 (0,03)	0,208 (0,03)	0,263	NS
polo frontal	0,051 (0,01)	0,050 (0,01)	0,050 (0,01)	0,017	NS
cingulado anterior rostral	0,174 (0,02)	0,174 (0,03)	0,179 (0,02)	0,348	NS
cingulado anterior caudal	0,121 (0,03)	0,118 (0,03)	0,129 (0,03)	0,748	NS
ínsula	0,451 (0,04)	0,445 (0,03)	0,437 (0,03)	0,935	NS
LÓBULO TEMPORAL DERECHO					
g. superior	0,745 (0,06)	0,736 (0,06)	0,755 (0,07)	0,674	NS
g. medio	0,784 (0,08)	0,787 (0,07)	0,778 (0,08)	0,114	NS
g. fusiforme	0,658 (0,06)	0,645 (0,06)	0,644 (0,06)	0,431	NS
c. transversal	0,065 (0,01)	0,067 (0,01)	0,070 (0,01)	1,174	NS
c. entorrinal	0,106 (0,03)	0,108 (0,03)	0,113 (0,02)	0,519	NS
c. parahipocampal	0,137 (0,01)	0,141 (0,02)	0,138 (0,02)	0,398	NS
LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO					
g. superior	0,767 (0,08)	0,775 (0,07)	0,784 (0,07)	0,331	NS

g. medio	0,706 (0,09)	0,721 (0,07)	0,703 (0,09)	0,460	NS
g. fusiforme	0,684 (0,08)	0,681 (0,05)	0,655 (0,07)	1,295	NS
c. transversal	0,086 (0,02)	0,083 (0,01)	0,081 (0,01)	0,793	NS
c. entorrinal	0,126 (0,02)	0,126 (0,02)	0,131 (0,02)	0,414	NS
c. parahipocampal	0,152 (0,02)	0,146 (0,02)	0,153 (0,02)	1,350	NS
LÓBULO PARIETAL DERECHO					
g. superior	0,903 (0,08)	0,899 (0,08)	0,883 (0,07)	0,453	NS
g. inferior	1,093 (0,14)	1,078 (0,09)	1,088 (0,14)	0,115	NS
g. supramarginal	0,685 (0,07)	0,687 (0,09)	0,671 (0,08)	0,291	NS
g. postcentral	0,623 (0,07)	0,614 (0,07)	0,605 (0,07)	0,442	NS
precuña	0,654 (0,06)	0,647 (0,06)	0,652 (0,05)	0,139	NS
g. cingulado posterior	0,212 (0,04)	0,218 (0,03)	0,225 (0,03)	1,016	NS
g. cingulado istmo	0,156 (0,03)	0,159 (0,02)	0,151 (0,03)	0,673	NS
LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO					
g. superior	0,917 (0,07)	0,870 (0,09)	0,878 (0,11)	2,172	NS
g. inferior	0,894 (0,11)	0,903 (0,10)	0,901 (0,11)	0,054	NS
g. supramarginal	0,759 (0,07)	0,716 (0,06)	0,705 (0,07) ^a	4,318	0,017
g. postcentral	0,653 (0,05)	0,650 (0,09)	0,632 (0,07)	0,703	NS *
precuña	0,641 (0,06)	0,631 (0,06)	0,630 (0,05)	0,313	NS
g. cingulado posterior	0,208 (0,03)	0,216 (0,04)	0,217 (0,03)	0,631	NS
g. cingulado istmo	0,180 (0,03)	0,177 (0,02)	0,171 (0,02)	0,968	NS
LÓBULO OCCIPITAL DERECHO					
g. lateral	0,828 (0,09)	0,820 (0,08)	0,827 (0,10)	0,063	NS
c. lingual	0,470 (0,06)	0,465 (0,05)	0,458 (0,06)	0,291	NS
cuña	0,193 (0,03)	0,191 (0,03)	0,191 (0,03)	0,033	NS
c. pericalcarina	0,139 (0,02)	0,146 (0,02)	0,143 (0,02)	0,804	NS
LÓBULO OCCIPITAL IZQUIERDO					
g. lateral	0,823 (0,09)	0,814 (0,09)	0,838 (0,10)	0,461	NS
c. lingual	0,454 (0,06)	0,448 (0,06)	0,437 (0,07)	0,471	NS
cuña	0,187 (0,02)	0,183 (0,02)	0,181 (0,02)	0,472	NS
c. pericalcarina	0,131 (0,03)	0,135 (0,03)	0,129 (0,02)	0,447	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;

^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2; ^b p<0,05 entre los grupos de edad 45±2 y 50±2.

ANEXO 7

Grosor Cortical de Sustancia Gris: Análisis de ROIs corticales.

Tabla 169. Grosor cortical en ROIs. ANOVA. Edad.

	40±2 (n=25)	45±2 (n=33)	50±2 (n=24)	F	P
LÓBULO FRONTAL DERECHO					
g. superior	2,640 (0,120)	2,582 (0,121)	2,609 (0,119)	1,668	NS
g. medio rostral	2,364 (0,125)	2,309 (0,106)	2,302 (0,090)	2,494	NS
g. medio caudal	2,550 (0,108)	2,514 (0,122)	2,461 (0,117) ^a	3,615	0,031
<i>pars opercularis</i>	2,598 (0,140)	2,548 (0,155)	2,538 (0,135)	1,252	NS
<i>pars triangularis</i>	2,470 (0,145)	2,455 (0,141)	2,402 (0,136)	1,590	NS
<i>pars orbitalis</i>	2,392 (0,182)	2,339 (0,177)	2,388 (0,215)	0,713	NS
g. orbital lateral	2,622 (0,124)	2,537 (0,139)	2,528 (0,135) ^a	3,876	0,025
g. orbital medial	2,535 (0,166)	2,472 (0,180)	2,492 (0,189)	0,902	NS
g. precentral	2,540 (0,117)	2,493 (0,115)	2,461 (0,110) ^a	3,041	0,053
g. paracentral	2,240 (0,116)	2,188 (0,191)	2,178 (0,165)	1,450	NS *
polo frontal	2,717 (0,342)	2,583 (0,281)	2,662 (0,307)	1,378	NS
cingulado anterior rostral	2,858 (0,206)	2,757 (0,266)	2,729 (0,266)	1,882	NS
cingulado anterior caudal	2,616 (0,184)	2,548 (0,214)	2,544 (0,232)	0,937	NS
ínsula	3,092 (0,151)	3,075 (0,122)	3,063 (0,169)	0,248	NS
LÓBULO FRONTAL IZQUIERDO					
g. superior	2,718 (0,123)	2,670 (0,113)	2,664 (0,102)	1,756	NS
g. medio rostral	2,428 (0,116)	2,389 (0,122)	2,379 (0,092)	1,360	NS
g. medio caudal	2,613 (0,125)	2,591 (0,099)	2,526 (0,103) ^a	4,270	0,017
<i>pars opercularis</i>	2,605 (0,145)	2,569 (0,144)	2,537 (0,111)	1,557	NS
<i>pars triangularis</i>	2,460 (0,199)	2,450 (0,169)	2,434 (0,161)	0,131	NS
<i>pars orbitalis</i>	2,433 (0,200)	2,386 (0,207)	2,372 (0,188)	0,635	NS
g. orbital lateral	2,589 (0,169)	2,558 (0,151)	2,540 (0,108)	0,716	NS
g. orbital medial	2,607 (0,195)	2,605 (0,184)	2,581 (0,220)	0,133	NS
g. precentral	2,552 (0,090)	2,514 (0,103)	2,513 (0,115)	1,216	NS
g. paracentral	2,257 (0,173)	2,182 (0,178)	2,189 (0,127)	1,710	NS
polo frontal	2,729 (0,410)	2,749 (0,362)	2,694 (0,390)	0,142	NS
cingulado anterior rostral	2,817 (0,229)	2,846 (0,234)	2,781 (0,268)	0,501	NS
cingulado anterior caudal	2,764 (0,228)	2,744 (0,223)	2,664 (0,219)	1,402	NS
ínsula	3,113 (0,158)	3,056 (0,149)	3,079 (0,126)	1,091	NS
LÓBULO TEMPORAL DERECHO					
g. superior	2,726 (0,139)	2,657 (0,131)	2,688 (0,153)	1,706	NS
g. medio	2,777 (0,152)	2,797 (0,112)	2,804 (0,189)	0,192	NS *
g. fusiforme	2,800 (0,149)	2,811 (0,143)	2,789 (0,133)	0,175	NS
c. transversal	2,555 (0,221)	2,565 (0,196)	2,587 (0,198)	0,154	NS

c. entorrinal	3,001 (0,346)	2,969 (0,314)	3,121 (0,338)	1,550	NS
c. parahipocampal	2,711 (0,229)	2,663 (0,181)	2,694 (0,229)	0,391	NS
LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO					
g. superior	2,663 (0,185)	2,656 (0,188)	2,681 (0,198)	0,124	NS
g. medio	2,725 (0,210)	2,722 (0,183)	2,737 (0,236)	0,039	NS
g. fusiforme	2,804 (0,105)	2,794 (0,138)	2,818 (0,110)	0,277	NS
c. transversal	2,468 (0,256)	2,524 (0,203)	2,491 (0,216)	0,460	NS
c. entorrinal	3,101 (0,286)	3,079 (0,224)	3,121 (0,214)	0,220	NS
c. parahipocampal	2,728 (0,276)	2,697 (0,262)	2,796 (0,262)	0,971	NS
LÓBULO PARIETAL DERECHO					
g. superior	2,335 (0,086)	2,311 (0,131)	2,307 (0,104)	0,488	NS
g. inferior	2,702 (0,107)	2,665 (0,084)	2,665 (0,104)	1,295	NS
g. supramarginal	2,587 (0,130)	2,595 (0,142)	2,623 (0,150)	0,446	NS
g. postcentral	2,105 (0,107)	2,125 (0,158)	2,074 (0,112)	1,071	NS
precuña	2,482 (0,111)	2,429 (0,137)	2,427 (0,110)	1,730	NS
g. cingulado posterior	2,634 (0,155)	2,554 (0,149)	2,625 (0,168)	2,297	NS
g. cingulado istmo	2,611 (0,197)	2,617 (0,227)	2,590 (0,200)	0,123	NS
LÓBULO PARIETAL IZQUIERDO					
g. superior	2,349 (0,082)	2,305 (0,095)	2,297 (0,124)	1,953	NS
g. inferior	2,638 (0,106)	2,588 (0,098)	2,610 (0,119)	1,558	NS
g. supramarginal	2,638 (0,105)	2,570 (0,162)	2,576 (0,147)	1,823	NS
g. postcentral	2,175 (0,108)	2,125 (0,145)	2,110 (0,090)	1,980	NS
precuña	2,444 (0,146)	2,392 (0,147)	2,444 (0,107)	1,478	NS
g. cingulado posterior	2,620 (0,153)	2,579 (0,198)	2,609 (0,135)	0,456	NS
g. cingulado istmo	2,677 (0,221)	2,603 (0,279)	2,618 (0,238)	0,666	NS
LÓBULO OCCIPITAL DERECHO					
g. lateral	2,490 (0,118)	2,514 (0,125)	2,493 (0,132)	0,318	NS
c. lingual	2,191 (0,129)	2,155 (0,142)	2,127 (0,118)	1,472	NS
cuña	1,900 (0,170)	1,865 (0,132)	1,833 (0,124)	1,271	NS *
c. pericalcarina	1,630 (0,163)	1,589 (0,125)	1,594 (0,106)	0,568	NS *
LÓBULO OCCIPITAL IZQUIERDO					
g. lateral	2,396 (0,115)	2,359 (0,136)	2,410 (0,113)	1,288	NS
c. lingual	2,169 (0,119)	2,124 (0,124)	2,096 (0,114)	2,351	NS
cuña	1,909 (0,117)	1,881 (0,140)	1,835 (0,124)	2,081	NS
c. pericalcarina	1,705 (0,221)	1,683 (0,139)	1,620 (0,133)	1,743	NS

*F asintótica y p en la prueba de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas;
^a p<0,05 entre los grupos de edad 40±2 y 50±2.

ANEXO 8

Efecto techo en la ejecución de la tarea de inhibición motora.

Como puede observarse en la figura 91, la distribución de la ejecución en la tarea de inhibición motora en los tres grupos de edad muestra un efecto techo. En el grupo de referencia de 40 ± 2 años, el 76,7% de sujetos obtenían un rendimiento máximo. El 16,7% cometía un error y sólo el 6,7% cometía dos errores. Con respecto a los grupos de 50 ± 2 y 65 ± 2 años, el 79,3% obtenía un rendimiento máximo, y ningún sujeto cometía más de dos errores. Además, los índices de asimetría mostraban que en los tres grupos la distribución era asimétricamente negativa (asimetría $< 0,5$). Por otro lado, en los dos grupos de menor edad (40 ± 2 y 50 ± 2 años), la distribución era claramente leptocúrtica (curtosis $> 0,5$) (tabla 170). En este sentido, la distribución no era normal en ninguno de los tres casos.

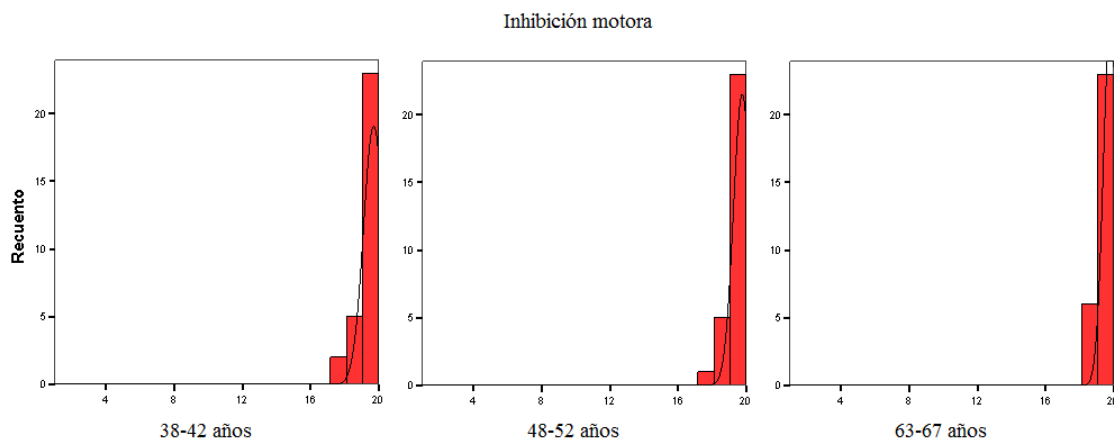


Figura 91. Distribución de la ejecución en Inhibición motora para los grupos de edad.

Tabla 170. Frecuencias de la ejecución en Inhibición motora, índices de asimetría y curtosis, para los grupos de edad.

	Aciertos	40±2 (n=30)	50±2 (n=29)	65±2 (n=29)
Frecuencias (porcentaje)	18	2 (6,7%)	1 (3,4%)	-
	19	5 (16,7%)	5 (17,2%)	6 (20,7%)
	20	23 (76,7%)	23 (79,3%)	23 (79,3%)
Asimetría		-1,906	-2,099	-1,527
Curtosis		2,746	3,986	0,352

ANEXO 9

Variabilidad inter-funciones, índices de velocidad de procesamiento, capacidad visual, memoria y razonamiento (en Salthouse, 2009).

Análisis visual de las gráficas presentadas por Salthouse (2009), desviación aproximada en el periodo de 40 a 50 años: velocidad de procesamiento (-0,4), capacidad visual (-0,06), memoria (-0,12) y razonamiento (-0,1).

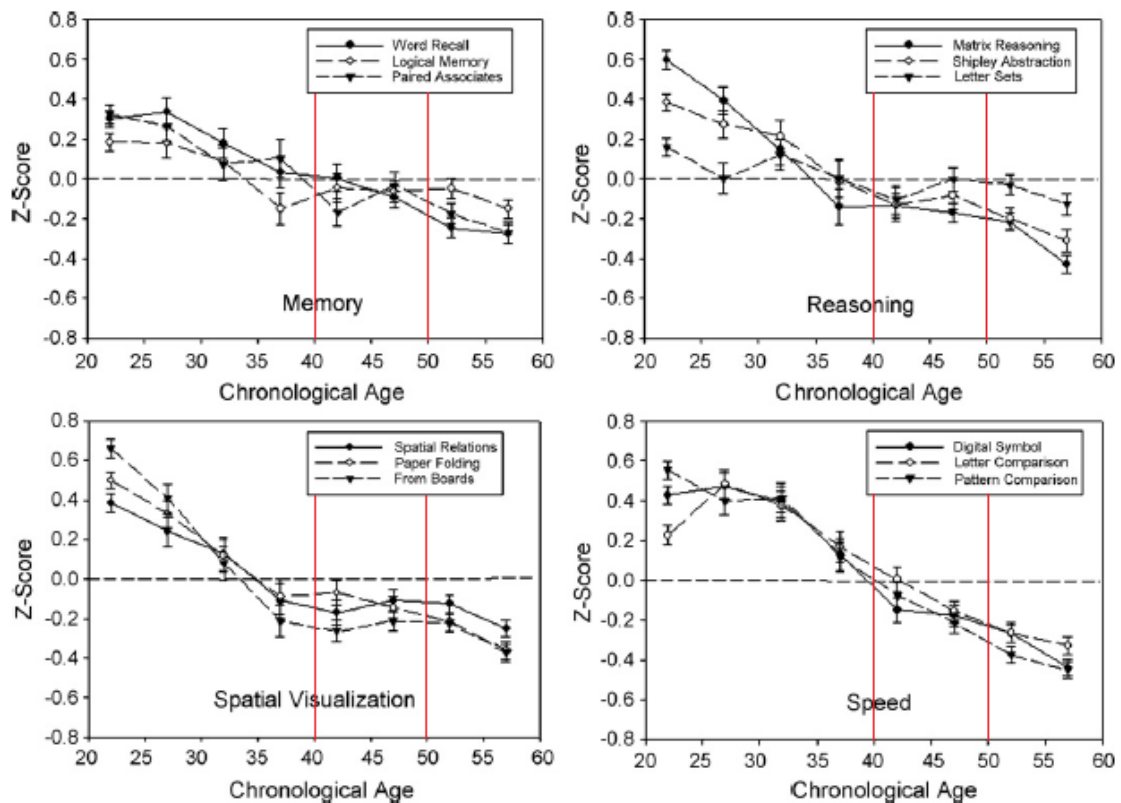


Figura 92. Efecto de la edad en cuatro Índices cognitivos (figura adaptada de Salthouse, 2009).