



FACULTAD DE PSICOLOGÍA

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

CARACTERIZACIÓN MULTIDIMENSIONAL DEL
DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS):

Estudio de perfiles y progresión clínica en función de variables clínicas,
cognitivas, de neuroimagen y factores genéticos

Tesis Doctoral que presenta la graduada en Psicología
Patricia Díaz Galván para la obtención del grado de Doctora

San Cristóbal de La Laguna, 2019

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

II

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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

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

CERTIFICAN:

Que Dña. Patricia Díaz Galván ha realizado bajo su dirección las investigaciones destinadas a la elaboración de su Tesis Doctoral, titulada: “Caracterización multidimensional del DCS: estudio de perfiles y progression clínica en función de variables clínica, cognitivas de neuroimagen y factores genéticos”

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

San Cristóbal de La Laguna a 18 de julio de 2019

Fdo.: Dr. D. José D. Barroso Ribal

Fdo.: Dr. D. Daniel Ferreira Padilla

III

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

IV

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este trabajo ha sido financiado por medio de una beca predoctoral del Programa Nacional de Formación de Profesorado Universitario (FPU- 14/060) del Ministerio de Educación del Gobierno de España (convocatoria 2014).

V

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

A mis abuelas,
por la suerte de seguir creciendo a vuestro lado.

VI

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Barroso, director de esta tesis, por abrirme las puertas de su equipo y darme la oportunidad de aprender a su lado. Gracias por enseñarme y guiarme, por el tiempo dedicado a este trabajo y por transmitirme ese entusiasmo y optimismo con el que se enfrenta a cada proyecto. Al Dr. Daniel Ferreira, co-director de esta tesis, por su enorme contribución a este trabajo, por acompañarme en cada paso con tanta paciencia y cariño, por animarme a querer conseguir siempre más.

Gracias a los dos por la confianza depositada en cada momento, por darme siempre todas las facilidades para crecer en cada meta profesional. He disfrutado mucho de este proceso gracias a vuestra experiencia, conocimiento y la pasión que ponen en todo lo que hacen.

Quiero agradecer especialmente a los voluntarios que forman parte de la muestra de GENIC porque, sin ustedes, este trabajo no habría sido posible. Gracias por compartir su tiempo y ganas con nosotros, por permitirnos seguir aprendiendo de ustedes.

Professor Eric Westman, thank you for your big contribution to this project, for trusting me and giving me new opportunities.

A mis compañeras del grupo GENIC, por formar tan buen equipo, capaces de lograr cualquier cosa que se propongan. A la Dra. Yaiza Molina y Dra. Alejandra Machado, por estar ahí en los primeros pasos dentro del grupo. A Yaiza por enseñarme y acompañarme pacientemente en tantos momentos, desde hacer un TFG hasta presentar la solicitud de una beca. A Alejandra por su tutorización en numerosas ocasiones. Por ayudarme tanto “fuera de casa”. A Nira Cedrés, primeriza en la esta línea de quejas cognitivas, compañera y amiga. Gracias por aportar siempre creatividad y un punto de vista diferente a todo lo que hacemos. Por tu apoyo constante, tus consejos y la ilusión de seguir avanzando en esto. Lissett González, tu capacidad de trabajo y determinación son admirables. Gracias por ser un punto de apoyo y una amiga en muchas de las experiencias que forman parte de este proceso. Nerea Figueroa, tan cercana y carismática, eres la siguiente en esta línea de trabajo sobre quejas. Con tu perfeccionismo y dedicación, estoy convencida de que lograrás grandes cosas. ¡Ánimo! Edith Hernández, mentora y referente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

en la clínica, gracias por ser tan buena compañera y orientarme tantas veces en como hacer las cosas bien. Elena Sirumal, por tu fuerza y valentía. No hay nada que se te resista. Zaira González, eres un ejemplo de superación y excelencia. Trabajar a tu lado estos años ha sido un placer. Judith López, tu esfuerzo y persistencia te han llevado a conseguir tus metas. Gracias por estar dispuesta siempre a colaborar y ayudar. Aida Figueroa, gracias por aportar calma y claridad a las cosas. Ha sido un placer haber compartido más momentos contigo este último año. Agradecer especialmente a los más nuevos, Eloy Cabello y María Mata. Vuestra voluntad y compromiso son motivos de mi admiración. Gracias por seguir contribuyendo a que GENIC sea tan especial y, personalmente, gracias por ayudarme tanto.

I also want to thank the colleagues at Karolinska Institutet for giving me a warm welcome and making me part of the group. Special thanks to Farshad Falahati and Konstantinos Poulakis for your contribution to this project and all the help with all the statistics and methology.

A mi familia, especialmente a mis padres por darme el apoyo, cariño y espacio para descubrir lo que me hace feliz. A mi madre, por tu fuerza, que siempre me empuja a seguir, no parar y llevar las cosas hasta el final. A mi padre, mi mayor suerte. Gracias por hacer tuyos parte de mis sueños y proyectos, por involucrarte tanto y por hacerme ver la importancia que tiene las cosas que hago, por muy pequeñas que sean. Sin ustedes, esto no hubiera sido posible.

A mis amigas y hermanas, Kimberlea Lewit, Josmery León y Marta García. Porque me transmitís vuestro cariño y apoyo incondicional con independencia del momento y lugar donde nos encontremos. Gracias por estar pendiente, preguntar y cuidarnos mutuamente. A los “chicos”, los de siempre, Adrián Palmero, Alberto Guerrero y Alejandro Felipe, por haber estado desde el principio y por no cambiar a pesar de los años. Gracias también a Alejandra Moreno. La distancia nos ha impedido disfrutar de más experiencias juntas pero demuestras estar en los momentos más importantes. Pronto nos veremos. También a los psicólogos Andrea Roa, Payal Daswani y Juan José Reyes, por ser grandes compañeros y amigos de carrera (los echo mucho de menos).

¡Gracias a todos!

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

**CARACTERIZACIÓN MULTIDIMENSIONAL DEL
DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS):**

Estudio de perfiles y progresión clínica en función de variables clínicas,
cognitivas, de neuroimagen y factores genéticos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	8
1. Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS): desarrollo y definición de una nueva categoría diagnóstica.....	10
1.1. Perspectiva histórica: evolución del constructo de Deterioro Cognitivo Subjetivo.	10
1.2. Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS): definición y marco conceptual actual.	13
1.3. Modelo teórico del Deterioro Cognitivo Subjetivo como etapa preclínica de la Enfermedad de Alzheimer.....	15
2. Estado actual: caracterización del DCS en relación a factores socio-demográficos, clínicos, cognitivos, fisiopatológicos, genéticos y de progresión clínica.....	18
2.1. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con variables socio-demográficas, clínicas y de estado de ánimo.....	19
2.1.1. <i>Edad</i>	19
2.1.2. <i>Sexo</i>	21
2.1.3. <i>Nivel educativo</i>	21
2.1.4. <i>Actividad funcional</i>	23
2.1.5. <i>Sintomatología depresiva</i>	24
2.2. Relación del Deterioro Cognitivo subjetivo con el rendimiento cognitivo objetivo.....	26
2.3. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con biomarcadores de patología amiloides de enfermedad.....	29
2.4. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con factores genéticos (APOE ϵ 4).	31
2.5. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con medidas longitudinales de progresión clínica.	33
3. Modelos de clasificación y operacionalización del DCS.	35
3.1. Aproximaciones basadas en las quejas cognitivas subjetivas.	36
3.2. Aproximaciones de clasificación basada en marcadores biológicos.....	39
3.2.1. <i>Modelo de clasificación según en un índice diagnóstico de EA</i>	41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.2.2. Modelo de clasificación según el análisis de conglomerados.....	43
III. APARTADO EXPERIMENTAL	48
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
2. OBJETIVOS GENERALES	57
3. ESTUDIO I: “COMPARACIÓN DE CUATRO APROXIMACIONES PARA LA OPERACIONALIZACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO”	59
3.1. Objetivos específicos e hipótesis.	60
3.2. Método.	63
3.2.1. Participantes.	63
3.2.2. Material.....	65
3.2.2.1. Cuestionario de quejas cognitivas.	65
3.2.2.2. Evaluación neuropsicológica.....	66
3.2.3. Procedimiento.	92
3.2.4. Metodología empleada.....	94
3.2.4.1. Metodología para la operacionalización del DCS.....	94
3.2.4.2. Metodología estadística.	97
3.3. Resultados.	100
3.3.1. Análisis descriptivos de la muestra.....	100
3.3.2. Frecuencia de las quejas cognitivas	102
3.3.3. Identificación de subtipos de DCS a partir de las aproximaciones de operacionalización.	104
3.3.4. Caracterización clínica y cognitiva de los grupos de DCS.	115
3.4. Discusión.....	119
4. ESTUDIO II: “OPERACIONALIZACIÓN DEL DCS A PARTIR DE UN ÍNDICE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”	125
4.1. Objetivos específicos e hipótesis.....	126
4.2. Método.	128
4.2.1. Participantes.	128
4.2.2. Material.....	131

II

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.2.2.1. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas.....	131
4.2.2.2. Evaluación neuropsicológica.....	131
4.2.2.3. Resonancia magnética.....	132
4.2.3. Procedimiento.....	132
4.2.3.1. Protocolo de evaluación neuropsicológica.....	132
4.2.3.2. Resonancia magnética (RM).....	132
4.2.4. Análisis estadísticos.....	142
4.3. Resultados.....	144
4.3.1. Características sociodemográficas de las muestras.....	144
4.3.2. Corrección de las medidas de RM por edad y VIC.....	145
4.3.3. Cálculo de un índice de EA a partir de un modelo clasificatorio de OPLS.....	146
4.3.4. Clasificación del DCS en GENIC a partir del índice diagnóstico de EA.....	147
4.3.4. Caracterización de los subtipos de DCS.....	148
4.4. Discusión.....	150
4.5. Conclusiones.....	154
5. ESTUDIO III: “ ESTUDIO DE SUBTIPOS DE DCS A PARTIR DEL ANÁLISIS DE DIFERENTES PERFILES NEUROANATÓMICOS”.....	156
5.1. Objetivos específicos e hipótesis.....	157
5.2. Método.....	159
5.2.1. Participantes.....	159
5.2.2. Material y procedimiento.....	161
5.2.2.1. Medidas socio-demográficas y clínicas.....	161
5.2.2.2. Evaluación neuropsicológica.....	162
5.2.2.3. Análisis genético de APOEε4.....	165
5.2.4.1. Análisis de conglomerados mediante random forest.....	171
5.2.4.2. Análisis estadísticos.....	175
5.3. Resultados.....	177
5.3.1. Subtipos anatómicos de DCS.....	177
5.3.2. Características sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo de los subtipos de DCS.....	182
5.3.3. Progresión clínica y cognitiva de los grupos de diagnóstico y subtipos de DCS.....	186

III

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.4. Discusión.....	189
5.5. Conclusiones.....	194
IV. CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES.....	197
V. ENGLISH SUMMARY.....	205
VI. REFERENCIAS.....	252
VII. ANEXOS.....	281

IV

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sugerencia de las características a codificar en estudios sobre DCS	16
Tabla 2. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas en GENIC	66
Tabla 3. Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación de GENIC	68
Tabla 4. Orden de presentación de las pruebas neuropsicológicas en GENIC (forma A y B)	93
Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio de GENIC	102
Tabla 6. Características socio demográficas y clínicas de los subtipos de DCS en cada aproximación de operacionalización.	105
Tabla 7. Modelos de clasificación de random forest según variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo objetivo para los subtipos de DCS en cada aproximación de operacionalización.	116
Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas de las muestra total y sub-muestra con RM de procedentes de GENIC	129
Tabla 9. Medidas extraídas de la rutina de segmentación de FreeSurfer segmentación empleadas en nuestra investigación	140
Tabla 10. Medidas de sustancia gris y blanca basadas en la parcelación cortical de FreeSurfer empleadas en nuestra investigación	142
Tabla 11. Características sociodemográficas de las muestras de AIBL y GENIC	146
Tabla 12. Modelo clasificatorio de random forest para subtipos de DCS AD-like y HC-like con variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo	151
Tabla 13. Características de sociodemográficas y clínicas de los grupos diagnósticos de la sub-muestra de AIBL	163
Tabla 14. Estructuras anatómicas seleccionadas para el análisis de conglomerado	171
Tabla 15. Características sociodemográficas y clínicas de los subtipos anatómicos de DCS	185
Tabla 16. Diferencias de los subtipos anatómicos de DCS en medidas de rendimiento cognitivo objetivo	186
Tabla 17. Diferencias entre los grupos de DCS en datos neuropsicológicos longitudinales	187
Tabla 18. Diagnóstico en el seguimiento de los subtipos anatómicos de DCS	189

V

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 19. Resultado del análisis de componentes principales (ACP) para variables cognitivas y clínicas de autonomía funcionalidad	284
Tabla 20. Diferencias en el volumen regional entre cada subtipo de DCS frente al grupo control	288

VI

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo del curso del deterioro cognitivo en relación a la progresión de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA)	16
Figura 2. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de la muestra de estudio en GENIC	65
Figura 3. (A) Distribución del total de quejas cognitivas; (B) Frecuencia del tipo de queja cognitiva	103
Figura 4. Análisis de cuartiles de las quejas cognitivas subjetivas e identificación de los subtipos de DCS de acuerdo a la aproximación según frecuencias	109
Figura 5. Gráfico de sedimentación de los auto-valores asociado a cada componente y factor posible (n=71) en el análisis de componentes principales (ACP).	111
Figura 6. Gráfica de puntos que representa la proporción de importancia de cada variable introducida en el modelo de regresión con random forest para predecir el componente de severidad clínica-cognitiva en la aproximación multivariada (#4)	113
Figura 7. Diagrama de Venn que representa la proporción de los participantes clasificados como DCS por las cuatro aproximaciones de operacionalización.	114
Figura 8. Perfil cognitivo de los subtipos de DCS – Rendimiento cognitivo límite	118
Figura 9. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical.	139
Figura 10. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical	141
Figura 11. Medidas basadas en la parcelación cortical	143
Figura 12. Clasificación de la muestra según el índice de enfermedad de Alzheimer (EA)	147
Figura 13. Resultados del análisis de conglomerados con random forest	180
Figura 14. Diagrama de cajas de las diferencias entre los subtipos de DCS y grupo control en las 5 regiones cerebrales de interés (4 pertenecientes al algoritmo de Murray et al. (2011) y el tálamo por su importancia en la clasificación del DCS).	182
Figura 15. Progresión clínica y de deterioro cognitivo de los subtipos de DCS anatómicos	191

VII

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

VIII

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

I. INTRODUCCIÓN

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

A lo largo de los últimos años, el índice de enfermedades y trastornos asociados al envejecimiento ha aumentado exponencialmente como resultado del aumento de la esperanza de vida y el consecuente envejecimiento progresivo de la población mundial (Kowal, Goodkind, & He, 2016). Uno de los trastorno asociado al envejecimiento con mayor incidencia es la demencia, que puede manifestarse de diferentes formas, siendo la más común la Enfermedad de Alzheimer (EA), representando alrededor del 75 % de los casos. Tan solo en España, se estima que entre 500,000 y 800,00 adultos presentan esta patología (Estado del Arte EA - Publicaciones - CEAFA, 2017).

La demencia constituye un síndrome clínico caracterizado por el deterioro progresivo de múltiples procesos cognitivos (p.e. memoria, funciones ejecutivas, lenguaje,...), lo suficientemente grave como para producir interferencia en el funcionamiento social y profesional diario de las personas afectadas (American Psychiatric Association [APA], 2000). Por ello, se ha convertido en la mayor causa de dependencia funcional e institucionalización de personas de edad avanzada, con el consiguiente impacto a nivel social y económico. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Internacional de la Enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's Disease International, ADI*), reconocen la demencia como una prioridad en la agenda global sobre salud pública (World Health Organization [WHO], 2012), invirtiendo numerosos recursos en investigar sobre sus causas, prevención y tratamiento. En este sentido, uno de los principales retos en la investigación actual sobre demencia es generar marcadores multidimensionales que detecten la presencia del proceso neurodegenerativo lo más tempranamente posible, incluso antes de que se manifiesten los primeros síntomas clínicos de la demencia, es decir, en las llamadas etapas preclínicas de la enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En este contexto, en los últimos años surge un especial interés hacia las quejas cognitivas subjetivas como posibles indicadores comportamentales tempranos de neuropatologías subyacentes. En esta línea, en 2014, se establece el concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) para hacer referencia a la condición en la que una persona percibe empeoramiento en su funcionamiento cognitivo pero se objetiva un rendimiento normal en pruebas neuropsicológicas formales (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). Este nuevo concepto y categoría diagnóstica gana importancia en los últimos años ante resultados obtenidos en estudios epidemiológicos, que evidencian una mayor incidencia de deterioro cognitivo patológico en personas que previamente han experimentado DCS (Jessen, Wolfgruber, et al., 2014a; Kaup, Nettiksimmons, LeBlanc, & Yaffe, 2015; Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar, & Stubbs, 2014b; Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, & Zhu, 2010; Ronnlund, Sundstrom, Adolfsson, & Nilsson, 2015). Al mismo tiempo, también se han encontrado asociaciones positivas entre las quejas cognitivas y la presencia de biomarcadores de diferentes neuropatologías, incluyendo la EA (Amariglio et al., 2012a; Cantero, Iglesias, Van Leemput, & Atienza, 2016; Perrotin, Mormino, Madison, Hayenga, & Jagust, 2012; Saykin et al., 2006), enfermedad cerebrovascular (Haley et al., 2009), o la enfermedad de Parkinson (Erro et al., 2014), entre otras

En los últimos años, por lo tanto, la investigación se ha esforzado en saber de qué, cómo, cuándo y por qué se quejan las personas acerca de los cambios percibidos en su cognición con la edad, y si existen diferencias consistentes entre las personas que formulan estas quejas frente a las que no lo hacen. En un trabajo previo de nuestro grupo de investigación se abordaron algunas de estas cuestiones, tratando de describir en profundidad las relaciones entre las quejas cognitivas e importantes aspectos sociodemográficos, clínicos, de rendimiento cognitivo objetivo y su correlato

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

neuroanatómico en una muestra poblacional (Cedres, 2017; Cedres et al., 2019). Cabe destacar que estas asociaciones se valoraron de forma global y mediante una metodología que permitía analizar interacciones entre posibles predictores de las quejas en una muestra representativa entre los 38 y 77 años. Los resultados demostraron que los predictores más importantes de las quejas cognitivas, por orden de importancia, son: la sintomatología depresiva, la edad y un subcomponente de funcionalidad relacionado con cambios auto-percibidos en personalidad y conducta. De forma destacada, en este estudio se encontró que la edad resultó un importante modulador de la relación entre la quejas y variables clínicas y de neuroimagen, encontrándose relaciones diferentes entre estas variables en un grupo de personas menores y mayores de 60 años. En este primer estudio, por lo tanto, el DCS se ha estudiado como un descriptor, que nos ha permitido conocer cómo se comportan las quejas cognitivas cuando se estudian en una muestra poblacional heterogénea y en relación a múltiples variables que pueden afectar a esta experiencia subjetiva de deterioro cognitivo.

En la presente tesis, abordaremos el estudio del DCS como una entidad diagnóstica que nos permite clasificar a las personas que presentan estas quejas cognitivas subjetivas. Desde esta perspectiva de estudio, a pesar del establecimiento de un marco conceptual y criterios generales de DCS, la investigación en este campo aún carece de un consenso relativo a cómo hacer operativos estos criterios y establecer los consiguientes procedimientos de clasificación diagnóstica. En este punto, el definir criterios operativos y estandarizados constituye uno de los principales objetivos de la investigación en este campo (Molinuevo et al., 2017). Esto permitiría la aplicación de los mismos criterios diagnósticos en los diferentes estudios y cohortes, guiando la recogida de datos para establecer una correcta comparación de resultados, la realización de trabajos de meta-análisis y facilitar la investigación multi-céntrica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Un primer paso para alcanzar este objetivo es establecer y comparar diferentes procedimientos de operacionalización del DCS, que permita extraer conclusiones sobre las ventajas e inconvenientes de su empleo. A continuación, se podría establecer y caracterizar los diferentes subgrupos o subtipos de DCS con sus correspondientes perfiles, tanto sindrómicos como de biomarcadores. De este modo, el objetivo principal de la presente tesis es, precisamente, establecer y comparar diferentes métodos de operacionalizar el DCS, y estudiar su capacidad para identificar diferentes perfiles de personas con quejas cognitivas.

Para responder a este objetivo general se llevaron a cabo tres estudios. En el primero se aplicaron y compararon cuatro aproximaciones diferentes para establecer criterios operativos del DCS, esto es, cuatro procedimientos para objetivar y cuantificar las “quejas subjetivas” o “percepción subjetiva, con persistencia en el tiempo, de un deterioro cognitivo que no se objetiva en pruebas objetivas al efecto”. En el segundo, tras aplicar un índice de atrofia en RM como marcador biológico de la EA, se identificaron subtipos de DCS de acuerdo con su correspondencia con el perfil neuroanatómico. En el tercer estudio, a partir del conjunto de patrones neuroanatómicos de los participantes con DCS, se establecieron sus correspondientes subtipos. En todos los casos, se obtuvieron diferentes grupos de DCS que fueron caracterizados y comparados entre sí.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

II. MARCO TEÓRICO

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

A continuación, se describirá con detalle la evolución del concepto de DCS, el marco conceptual y el estado actual en cuanto a la operacionalización y clasificación de las personas con DCS.

1. Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS): desarrollo y definición de una nueva categoría diagnóstica

1.1. Perspectiva histórica: evolución del constructo de Deterioro Cognitivo Subjetivo.

El concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) fue descrito por primera vez por Reisberg et al. (1982) a principio de los años 80. Este constructo surgió al definir las diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer (EA) a partir de la escala clínica “*Global Deterioration Scale*” (Reisberg et al., 1982). Esta escala recoge información clínica relativa al estado cognitivo y funcional de los pacientes a partir de una entrevista con el propio paciente y un informante fiable. Según la gravedad de la clínica manifestada, se establecieron cuatro etapas que van desde la normalidad (etapa 1) a la de demencia establecida (etapa 4). La etapa 2 de la enfermedad se caracteriza por la presencia de quejas subjetivas de memoria sin que se objetive déficit en el rendimiento en pruebas en evaluaciones formales, en ausencia de deterioro funcional y en condiciones de una adecuada conciencia sobre los síntomas referidos. Más tarde, Reisberg (1986) teorizó que este deterioro cognitivo subjetivo descrito en la fase 2 de la EA precede al Deterioro Cognitivo Leve (DCL), que se correspondería con la etapa 3. Al mismo tiempo señaló que esta fase pre-sintomática podría extenderse hasta 15 años antes de que surjan los primeros síntomas clínicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En los años siguientes, este constructo comienza a despertar el interés de la comunidad científica como predictor del desarrollo de demencia en el futuro (Geerlings, Jonker, Bouter, Adèr, & Schmand, 1999; Jorm, Christensen, Korten, Jacomb, & Henderson, 2001; St John & Montgomery, 2002; L. Wang et al., 2004a). No obstante, existía todavía una falta de consenso en definir esta experiencia subjetiva en adultos sanos, con una tendencia inicial por referirse a ella a partir de la queja de memoria. De hecho, en la literatura científica se empleaban de forma intercambiable numerosos términos para referirse a lo que hoy se engloba bajo el concepto de DCS: “*subjective memory complaints*”, “*subjective memory impairment*”, “*subjective cognitive impairment*”, “*subjective memory loss*”, etc. Más allá de la nomenclatura, existe también una gran diversidad en las estrategias empleadas para valorar las quejas. Esto incluye tanto las medidas usadas (cuestionarios, entrevistas, etc.), como los puntos de corte aplicados para determinar que un individuo presenta quejas cognitivas suficientes o significativas para ser considerado como una persona con DCS. Además, los resultados provenían de estudios con quejas muy diversas y aún no quedaba claro el rol de ciertas variables, como las quejas referidas por un informante clave, características de personalidad, síntomas psiquiátricos, etc (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). Un esfuerzo a nivel internacional comienza a surgir para definir y conceptualizar el DCS bajo unos criterios estándar.

La primera iniciativa dirigida a definir pautas generales en el estudio de las quejas fue desarrollada por Abdulrab y Heun en 2008. Estos autores realizaron una revisión sistemática mediante la búsqueda bibliográfica de los términos “*Subjective Memory Impairment*”, “*Memory Complaint*” y “*Subjective Memory Loss*”. Los resultados mostraron la gran heterogeneidad que existe en el estudio de la queja de memoria, así como la necesidad de definir pautas que guiasen las investigaciones futuras. Estos autores

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

propusieron el uso de “Subjective memory impairment (SMI)” como el término común para referirse a esta categoría, y señalaron algunas características que han de ser valoradas para definir criterios estándar del “SMI”.

En 2008, Reisberg y Gauthier también publicaron otro artículo donde ponen en perspectiva los resultados obtenidos en estudios sobre quejas cognitivas subjetivas. En esta ocasión, utilizan el término “*Subjective Cognitive Impairment o SCI*”. Con este término comienzan a ser más inclusivos hacia circunstancias alternativas al “SMI”, en las que pueden expresarse quejas en otros dominios además de la memoria. Cabe destacar que este artículo también pone en perspectiva, por primera vez, los resultados obtenidos en estudios longitudinales, que apoyan la idea inicial de Reisberg sobre el SCI como una etapa previa al DCL. Del mismo modo, también destacaron la importancia de valorar la relación de las quejas cognitivas con síntomas de depresión y ansiedad.

Finalmente, es en 2012, cuando un grupo de trabajo formado por expertos en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer (EA) pusieron en marcha el “*Subjective Cognitive Decline Initiative, SCD-I*”. Su objetivo era establecer estándares en la investigación de las quejas cognitivas dentro del proceso de la EA. El resultado fue el establecimiento de una terminología y un marco de investigación común que se publicó, finalmente, en 2014 (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). A partir de este momento, todos los términos empleados previamente en la literatura para referirse a las quejas cognitivas subjetivas se unificaron bajo el concepto de “*Subjective Cognitive Decline (SCD)*”, o Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) en su traducción al español.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1.2. Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS): definición y marco conceptual actual.

En 2014, el *SCD-I* presentó por primera vez el término de DCS en un esfuerzo por establecer un concepto y un marco de investigación común en la experiencia subjetiva de deterioro cognitivo (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). El primer objetivo de estos autores era proponer una definición del DCS a partir de la descripción de criterios de inclusión y exclusión que serían comunes para todas las investigaciones futuras.

Los criterios de inclusión propuestos fueron:

- 1) Experiencia subjetiva persistente de deterioro cognitivo en comparación con un estado previo de normalidad y que no está relacionado, en ningún caso, con un evento agudo o transitorio.
- 2) La presencia de un rendimiento normal de acuerdo a puntuaciones normativas ajustadas por edad, sexo y nivel educativo en tests neuropsicológicos estandarizados, tradicionalmente empleados para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o EA prodrómica.

Los criterios de exclusión, por otro lado, se sintetizan en la ausencia de determinadas condiciones y trastornos que puedan explicar la presencia de las quejas cognitivas:

- diagnóstico de DCL, EA prodrómica o demencia,
- otra enfermedad neurológica o psiquiátrica,
- trastorno médico,
- uso de medicación o abuso de sustancias.

En definitiva, y de acuerdo a estos criterios, **el DCS hace referencia a una condición en la que se percibe un deterioro progresivo en una o varias habilidades cognitivas**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

en comparación con un nivel de rendimiento anterior, y en la ausencia de déficits objetivables en una evaluación neuropsicológica formal.

En esta primera definición de DCS, los propios integrantes del *SCD-I* reconocen que los criterios propuestos aún no son lo suficientemente precisos como para alcanzar niveles de sensibilidad y especificidad óptimos, que permitan detectar población adulta en etapas preclínicas de la EA y en riesgo de desarrollar demencia. Dado el desconocimiento sobre los aspectos específicos del DCS que se relacionan con estas etapas preclínicas y la gran heterogeneidad asociada a esta condición subjetiva, los autores propusieron una primera definición amplia, optando por incrementar la sensibilidad frente a la especificidad. Se considera que, en estos primeros momentos, criterios sobre-inclusivos en la investigación permitirían obtener más datos sobre el rol de determinados aspectos específicos asociados a esta nueva condición. A partir la definición inicial del DCS, y tras un amplia revisión de los estudios previos, el grupo de *SCD-I* señalan un conjunto de características relevantes que facilitarían la homogeneización y comparabilidad de los futuros estudios . En la Tabla 1 se recoge un resumen de estas características .

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 1

Sugerencia de las características a codificar en estudios sobre DCS

- Entorno que el DCS se expresa (entorno médico / muestra poblacional / muestra de voluntarios / otros)
- Relación del DCS con búsqueda de ayuda médica (sí/no)
- Modo de expresar el DCS (espontáneamente/por petición)
- Comienzo del DCS (número de años)
- Edad en la que comenzó el DCS
- Deterioro subjetivo en memoria (sí/no)
- Deterioro subjetivo en dominios no amnésicos (sí/no). En caso afirmativo, especificar cuáles
- Preocupación asociada al DCS (sí/no)
- Percepción de empeoramiento en su rendimiento en comparación con sus iguales de la misma edad (sí/no)
- Asociación del DCS con experiencia de déficit cognitivo (sí/no)
- Confirmación del deterioro cognitivo por un informante (sí/no)
- Puntuación en escalas de depresión/ansiedad
- Genotipo de APOE, si está disponible

Nota: DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; APOE = apolipoproteína E. Adaptado de “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease”, por F. Jessen et al., 2014, *Alzheimer’s and dementia*, 10, p. 848.

1.3. Modelo teórico del Deterioro Cognitivo Subjetivo como etapa preclínica de la Enfermedad de Alzheimer.

El grupo de trabajo del *SCD-I*, dentro del mismo marco de investigación publicado en 2014, expone un modelo teórico que incorpora el DCS dentro del proceso patológico de la EA (Figura 1) (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

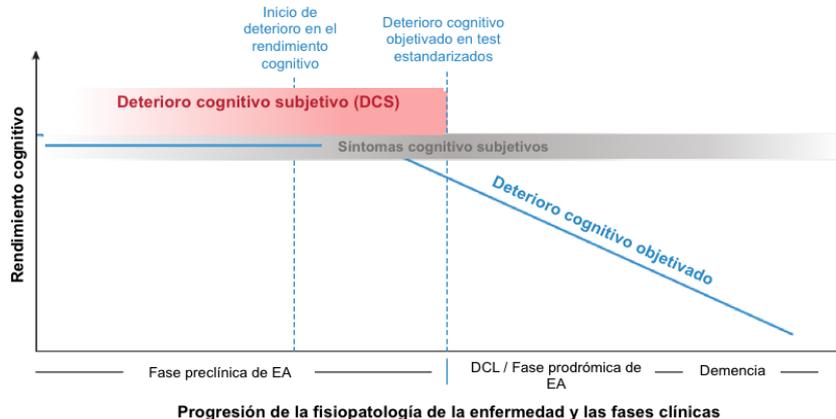


Figura 1. Modelo del curso del deterioro cognitivo en relación a la progresión de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Adaptado de “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease”, por F. Jessen et al., 2014, *Alzheimer’s and dementia*, 10, p. 846.

Según este modelo clínico, la EA se desarrolla a lo largo de tres grandes fases: una fase preclínica, una fase de Deterioro Cognitivo Leve y, finalmente, la fase de demencia. En la fase preclínica, las personas son cognitivamente normales de acuerdo a pruebas cognitivas estandarizadas, pero presentan cambios neurofisiológicos característicos de la EA. La fase de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se alcanza cuando existe un deterioro cognitivo objetivado más allá de lo esperado para su edad, sexo y/o nivel educativo, aunque su perfil clínico no es suficientemente grave como para afectar a su autonomía funcional, es decir, al desarrollo normal de las actividades de su vida diaria (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). Por lo general, este deterioro cognitivo leve se objetiva en el componente de la memoria cuando se desarrolla asociado al proceso patológico de la EA (Albert et al., 2011). La última fase es la demencia, un cuadro clínico caracterizado por el deterioro progresivo y más grave de las habilidades mentales y cognitivas que interfiere en la correcta ejecución de las actividades de la vida diaria del paciente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En este modelo, Jessen et al. (2014) conceptualiza el DCS como una condición previa al DCL (línea roja degradada en la Figura 1), que ocurre en las etapas preclínicas de la EA. Esta condición de DCS se puede desarrollar durante un periodo de tiempo relativamente estable, en el que la patología de EA evoluciona, pero el rendimiento cognitivo aún se encuentra dentro de los límites de la normalidad. Jessen et al. (2014) plantean que el DCS durante esta etapa se relaciona con el uso satisfactorio de procesos compensatorios que permiten que la patología de EA no se refleje aún en las pruebas cognitivas formales, pero en donde la persona las percibe en relación a su propia experiencia individual. Llegado a un punto crítico, la acumulación de patología de EA contribuye a crear un daño neuronal que no puede ser compensado por más tiempo, conduciendo a la manifestación de deterioro cognitivo en pruebas estandarizadas y al diagnóstico de DCL. En ese momento, el DCS como entidad diagnóstica deja de estar presente. No obstante, hay que tener en cuenta que síntomas subjetivos sobre dificultades cognitivas pueden seguir manifestándose durante las fases patológicas de DCL y demencia (línea gris degradada en la **Figura 1**), si bien su capacidad predictiva del progreso de la enfermedad disminuye considerablemente en comparación con el poder predictivo de las quejas en las etapas preclínicas.

Este modelo propuesto por Jessen et al. (2014) enfatiza la utilidad clínica del DCS, pues permite identificar personas en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo patológico asociado a la EA desde etapas muy tempranas, cuando aún no han surgido los primeros síntomas clínicos de la enfermedad. En estos momentos, existe un daño neuronal muy leve, con un deterioro cognitivo mínimo y una alta capacidad compensatoria, permitiendo desarrollar abordajes terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, con un posible índice de éxito mayor en el tratamiento de esta enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Las investigaciones posteriores se orientan en la línea de validar este modelo. En particular, se busca conocer cuál es la mejor manera de medir y clasificar el DCS, estudiar su relación con múltiples variables, y explorar su posible poder predictivo como primera etapa sintomática de la EA.

2. Estado actual: caracterización del DCS en relación a factores socio-demográficos, clínicos, cognitivos, fisiopatológicos, genéticos y de progresión clínica.

Para poder proponer y estudiar criterios operativos para el DCS, es necesario conocer previamente qué variables afectan a esta experiencia subjetiva de deterioro cognitivo y cómo lo hacen. Esto permite plantear aproximaciones más ajustadas a la hora de formular criterios operativos. Además, esto ayudará a seleccionar las características importantes que permitirán caracterizar los posibles subtipos que derivan de aplicación de estas aproximaciones.

Por lo tanto, en este apartado se exponen los principales hallazgos encontrados sobre características esenciales del DCS y su relación con variables claves relacionadas con diferentes aspectos socio-demográficos, clínicos, de estado de ánimo (síntomatología depresiva), medidas objetivas de rendimiento cognitivo y de progresión clínica hacia etapas patológicas de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y demencia. Del mismo modo, se exponen los principales resultados encontrados en cuanto a la relación del DCS con diferentes biomarcadores y factores genéticos de diversa neuropatologías que dan lugar a demencia. En este sentido, si bien el mayor volumen de las investigaciones llevadas a cabo se centran en la EA, en la presente tesis también se muestran los resultados obtenidos en relación a otras posibles neuropatologías (p.e. enfermedad cerebrovascular).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2.1.Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con variables socio-demográficas, clínicas y de estado de ánimo.

2.1.1. Edad.

En la actualidad, estudio epidemiológicos sugieren que la edad se mantiene como el predictor socio-demográfico más poderoso asociado al desarrollo de demencia (Alzheimer's Assoc., 2016), Siguiendo el modelo anterior propuesto por Jessen et al. (2014) en el progreso de la EA, la aparición de quejas cognitivas junto a una edad avanzada incrementarían la probabilidad del desarrollo de demencia en el futuro. De hecho, el propio grupo de trabajo del *SCD-I* recoge que la presentación de quejas a partir de los 60 años aumenta la probabilidad de desarrollo de EA (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). No obstante, como ya hemos señalado, el DCS puede darse durante toda la etapa pre-clínica de esta enfermedad, que puede prolongarse hasta 15 años antes de que se manifiesten los primeros síntomas (Reisberg et al., 2008a). Hablamos, por lo tanto, de un rango temporal para el DCS muy amplio, que puede comenzar incluso en la mediana edad (40-60 años) y cuya relación con el proceso patológico, su manifestación y poder predictivo pueden variar considerablemente (Wang et al., 2004a; Zwan et al., 2015).

A nivel transversal, el estudio de Ginó y colaboradores en 2010 mostró que el tipo de quejas de memorias expresadas varía según el rango de edad, mostrando que las quejas se vuelven más generalizadas y se relacionan con estados subjetivos de confusión a medida que envejecemos. Las quejas de memoria también son frecuentes en jóvenes menores de 60 años, pero éstas se basan en la opinión externa, que los califica como “olvidadizos/as”, y en una mayor necesidad de tomar notas para acordarse de las cosas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Recientemente, otro estudio de corte transversal llevado a cabo por Cedres et al. (2019) en una muestra comunitaria de 416 voluntarios con un amplio rango de edad (38-75 años), confirmó de nuevo que el número de quejas se incrementa con la edad, y que este factor demográfico ejerce un importante papel modulador en la asociación entre el número de quejas con otras variables clínicas, cognitivas y de neuroimagen (índice de atrofia global y lesiones de sustancia blanca). Por encima de los 60 años, un mayor número de quejas se relacionó con aspecto emocionales y de personalidad, así como con una mayor atrofia cerebral global e incremento en lesiones de sustancia blanca asociadas a factores cerebrovasculares. Por debajo de los 60 años, un mayor número de quejas se relacionó con un peor rendimiento cognitivo global, con independencia de factores emocionales o de personalidad. En este rango de edad (38-59 años), la relación de las quejas con medidas neurobiológicas son menos claras, pero los datos apuntan que existe una mayor relación entre quejas y sintomatología depresiva (otro posible factor de riesgo de demencia) en aquellos individuos jóvenes con mayor atrofia cerebral objetivada.

Estudios longitudinales, por otro lado, señalan que el DCS puede ser clínicamente más significativo en cuanto a su utilidad predictiva de demencia en edades más tempranas (Wang et al., 2004a), así como mostrar relaciones más fuertes con marcadores de patología amilode en el cerebro (Zwan et al., 2015). Una posible hipótesis es que las quejas cognitivas, si bien aumentan con la edad, se vuelven más generalizadas e inespecíficas a medida que envejecemos (Cooper et al., 2011; Jonker, Geerlings, & Schmand, 2000; Melissa J Slavin et al., 2010). En la actualidad, no obstante, aún se desconoce cuál es el rango de edad óptimo en que el DCS alcanza su mayor poder predictivo de desarrollo de demencia y presencia de patología asociada a EA u otra enfermedad neurodegenerativa.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2.1.2. Sexo.

La relación entre el DCS y el sexo resulta aún controvertida, con resultados diversos e incluso controvertidos. Algunos estudios han señalado mayor proporción de quejas de memoria y de lenguaje (denominación) en mujeres que en hombres (Kim, Stewart, Shin, Choi, & Yoon, 2003; Stewart et al., 2011). Otros, por el contrario, han encontrado la relación inversa (Wang et al., 2004a) e, incluso, algunos no muestran influencia del sexo en el DCS (R. Buckley et al., 2013a; Melissa J Slavin et al., 2010).

Como en el caso de la edad, el papel del sexo no sólo se ha estudiado en cuanto a diferencias en la frecuencia de las quejas, sino como un modulador de la relación entre el DCS y otras variables. Por ejemplo, Tomita et al. (2014) mostró que, en una muestra de 394 adultos mayores de 60 años, las quejas cognitivas en los hombres se asociaban con el rendimiento cognitivo objetivo, mientras que en las mujeres se asociaban con la presencia de sintomatología depresiva. Recientemente, el trabajo de (Heser et al., 2019) señala, precisamente, diferencias en el poder predictivo del DCS para el desarrollo de demencia entre hombres y mujeres en una muestra comunitaria de 3,327 participantes (64.2% mujeres). En general, el DCS predecía significativamente la incidencia de demencia en mujeres, pero no en hombres. No obstante, la presencia del componente de preocupación asociado a las quejas cognitivas homogeneizaba estas diferencias, mostrando igual poder de predicción para ambos sexos. En definitiva, es necesaria una mayor investigación para aclarar si el sexo modifica la relación entre el DCS y el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo patológico.

2.1.3. Nivel educativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En general, la literatura coincide en que el nivel educativo alcanzado puede modificar la relación entre el DCS y el riesgo de deterioro cognitivo patológico. Sin embargo, la generalización de los resultados obtenidos por diferentes investigaciones se encuentra fuertemente limitada por las importantes diferencias existentes tanto en el plano conceptual como a nivel metodológico en la determinación del nivel educativo. Basta con señalar las grandes diferencias en los sistemas educativos entre distintos países e, incluso, dentro de un mismo país, como resultado de diferentes reformas educativas implantadas en relativamente corto espacio tiempo. Además, los instrumentos y métodos empleados para medir este constructo ha sido muy diversos.

En general, los resultados destacan que, si bien la frecuencia de quejas cognitivas es mayor en niveles educativos más bajos (Derouesné et al., 1993; Stewart et al., 2011), las quejas en personas con niveles educativos altos presentan mayor sensibilidad como indicadores tempranos de EA (van Oijen, de Jong, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2007). Un posible explicación a estos hallazgos es que las quejas cognitivas en niveles bajos reflejan estados comórbidos previos en los que estas dificultades están presentes desde hace tiempo. Si bien el riesgo de desarrollar demencia se incrementa en estos niveles bajos de educación, las quejas pierden valor predictivo y no reflejan consistentemente cambios cerebrales significativos como resultado de una neuropatología. En niveles educativos altos, por el contrario, la capacidad para compensar estos cambios se puede prolongar por más tiempo gracias a la reserva cognitiva, aún cuando puedan objetivarse niveles clínicamente anormales en biomarcadores claves de patología cerebral. Las quejas en niveles educativos altos surgen en etapas preclínicas tardías, momento en el que la reserva cognitiva no es suficiente para compensar los efectos de la patología en su rendimiento cognitivo y funcional (Stern, 2012). Por lo tanto, las quejas reflejan cambios patológicos significativos característicos de etapas preclínicas que predicen el desarrollo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

inminente de deterioro cognitivo patológico (DCL). Como apoyo a esta hipótesis, estudios recientes sugieren que la relación entre el DCS y determinados biomarcadores de EA es más fuerte en aquellas personas con mayor nivel educativo (Ewers, Insel, Stern, Weiner, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), 2013). No obstante, es necesaria más investigación para poner a prueba este tipo de hipótesis y conocer las relaciones del nivel educativo con las quejas y con otros factores en el DCS.

2.1.4. *Actividad funcional.*

Una correcta operacionalización del DCS requiere prestar especial atención al nivel de funcionalidad en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (ABVD/AIVD), puesto que la ausencia de un déficit funcional constituye uno de los criterios de diagnóstico para esta condición (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). No obstante, ciertas dificultades en la ejecución de algunas actividades de la vida diaria (AVD) pueden darse desde etapas muy tempranas de ciertas patologías. Por ejemplo, algunos autores han señalado que dificultades en la capacidad para el manejo de las finanzas pueden aparecer desde etapas pre-clínicas de las EA (Amariglio et al., 2015). Estos cambios a nivel funcional son muy similares a los que experimentan pacientes con DCL y se expresan, normalmente, como alteraciones sutiles relacionadas con un decremento en la facilidad y eficiencia para ejecutar determinadas tareas instrumentales más complejas. Además, estas dificultades en la actividad funcional han mostrado ser un fuerte predictor de progresión clínica a demencia en etapas prodrómicas.

En relación al DCS, Stogmann et al. (2015) llevaron a cabo un estudio para conocer posibles diferencias en el desarrollo de actividades de la vida diaria en el DCS frente a un grupo control sin quejas, pacientes con DCL y pacientes diagnosticados de demencia por EA. Para ello emplearon la escala *Bayer Activity of Daily Living* (BADL),

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

diseñada para detectar déficits funcionales en grupos de pacientes que sufren DCL o demencia leve-moderada. Los resultados mostraron diferencias significativas entre el grupo control y de DCS en el desarrollo de AVD y, además, estas dificultades auto-referenciadas se incrementaban a medida que se avanzaba en el continuo que va desde la normalidad hasta la fase clínica de demencia (Controles < DCS < DCL < EA). Estos autores encontraron también un dato importante en relación a esas diferencias encontradas entre el grupo control y de DCS. Cuando se tenía en cuenta la influencia de la sintomatología depresiva, valorada mediante el inventario de *Beck Depression Inventory* (BDI), esa diferencia entre ambos grupos en la funcionalidad no era significativa o se minimizaban.

En general, parece que las personas con DCS reportan mayores dificultades funcionales en sus AVD, pero hay que tener en cuenta que esto puede estar estrechamente relacionado con otras variables importantes, como la edad y la sintomatología depresiva.

2.1.5. Sintomatología depresiva.

Globalmente, la depresión es un factor fuertemente relacionados con el DCS con un gran efecto modulador en la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo (Balash et al., 2013; Burmester, Leathem, & Merrick, 2016; Cedres et al., 2019; Genziani et al., 2013; Jonker et al., 2000). Las interpretaciones iniciales de estos resultados defendían que la presencia de síntomas depresivos confunden la relación de las quejas con otros indicadores cognitivos y biológicos de patología y, por lo tanto, afecta al poder predictivo global del DCS. Desde este punto de vista, se considera que, si bien muchos adultos de edad avanzada son conscientes de los cambios cognitivos relacionados con la edad, para aquellos con depresión puede existir una hipersensibilidad a percibir más fallos cognitivos. Esta hipersensibilidad se interpreta como un sesgo en el

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

procesamiento de la información característico de la depresión, que se traduce en una sobre-expresión de quejas cognitivas (Peckham, McHugh, & Otto, 2010).

El propio grupo de trabajo de *SCD-I* recomienda a los investigadores excluir personas con depresión clínica u otro trastorno psiquiátrico diagnosticado para estudios que se realicen en el contexto de EA preclínica (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). Consideran que la inclusión de personas con un diagnóstico activo de un trastorno psiquiátrico puede disminuir la especificidad e incrementar el número de fasos positivos en estudios que se centran en la EA. No obstante, la investigación más reciente resalta que esta estrategia propuesta puede no ser la más óptima.

Revisiones recientes sugieren que trastornos afectivos en etapas tardías del envejecimiento puede estar asociada con un incremento del riesgo de padecer cualquier tipo de demencia, incluida aquella debido a EA. Por ejemplo, el estudio reciente de Pietrzak et al. (2015) indica que síntomas de ansiedad en personas sanas con evidencias de patología amiloide, predice el desarrollo de deterioro cognitivo. Complementariamente, la literatura también señala mecanismo patofisiológicos compartidos entre la depresión clínica y EA (Diniz, Butters, Albert, Dew, & Reynolds, 2013). Por ejemplo, una desregulación del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal así como procesos de neuro-inflamación están presente en ambos trastornos. También se ha encontrado una asociación entre factores genéticos de EA (presencia del alelo e4 de la apolipoproteína E) y depresión en muestras poblacionales (Skoog et al., 2015). Por otro lado, el estudio en profundidad del correlato neuroanatómico de la depresión en edades avanzadas, también revela cambios cerebrales característicos de otras patologías diferentes a la EA, como la demencia vascular o trastornos del movimiento. Estos cambios se basan, fundamentalmente, en anomalías de la sustancia gris encontradas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

en regiones frontales cortico-subcorticales y del sistema límbico (Butters et al., 2008), así como afectación de la integridad de la sustancia blanca (Allan et al., 2016).

Estos y otros resultados recientes sugieren que la coexistencia de DCS y síntomas afectivos de depresión y/o ansiedad pueden ser las primeras manifestaciones tempranas de enfermedades neurodegenerativas subyacentes y, además, pueden contribuir a acelerar el inicio de deterioro cognitivo patológico en etapas preclínicas de la estas enfermedades. En la actualidad, por lo tanto, se plantea que el estudio de comorbilidades psiquiátricas en el DCS puede ayudar a generar criterios operativos ajustados y flexibles, además de permitir investigar la presencia de fenotipos con diferentes trayectorias de desarrollo hacia DCL o demencia debido a diferentes patologías subyacentes.

2.2.Relación del Deterioro Cognitivo subjetivo con el rendimiento cognitivo objetivo.

Debido al carácter meramente subjetivo del DCS, el estudio de esta condición en el contexto de enfermedades neurodegenerativas necesita de acercamientos que capten su relación con otras medidas objetivas de enfermedad. Una de estas medidas es de carácter cognitivo, objetivadas a través de pruebas formales y estandarizadas. No obstante, la existencia de diferencias en el rendimiento cognitivo objetivo en personas con quejas y la definición de perfiles asociados sigue siendo una de las cuestiones sin resolver en este campo de estudio. Esta dificultad viene determinada por varios motivos, tanto conceptuales como metodológicos. A nivel conceptual, los propios criterios de inclusión de DCS describen esta condición en términos de normalidad en el estado cognitivo, por lo que la ausencia de una relación significativa es esperable por propia definición. Así lo algunos estudios que no hallan relación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo durante el envejecimiento normal, ni diferencias entre un grupo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

con DCA con respecto a un grupo control sin quejas cognitivas (Caramelli & Beato, 2008; Cedres et al., 2019; Clément, Belleville, & Gauthier, 2008). Otros estudios han hallado diferencias significativas entre grupos con DCS y sin quejas cognitivas, pero estas diferencias eran más atribuibles a la presencia de sintomatología depresiva que a las propias quejas cognitivas expresadas (R. Buckley et al., 2013b; Burmester et al., 2016; Minett, Da Silva, Ortiz, & Bertolucci, 2008).

Por otro lado, a nivel metodológico, existen importantes limitaciones definidas por características inherentes a las pruebas neuropsicológicas estandarizadas. Una de ellas es que este tipo de pruebas están diseñadas para valorar el estado cognitivo en un determinado momento, es decir, a nivel transversal (Jessen, 2014). El DCS, por el contrario, captura cambios longitudinales percibidos subjetivamente a lo largo del tiempo. De esta manera, las puntuaciones obtenidas en estas pruebas pueden reflejar normalidad o estabilidad cognitiva cuando se compara con la media poblacional, pero no cuando se compara intra-individuo con un estado cognitivo previo (Jessen, 2014). Esta puede ser la razón de que estudios longitudinales arrojen, generalmente, resultados más consistentes en contraste con estudios transversales. En este sentido, algunas investigaciones han demostrado que el DCS predice por sí solo deterioro cognitivo longitudinalmente, pero en combinación con APOE ϵ 4 (Dik et al., 2001b; Samieri, Proust-Lima, M Glymour, et al., 2014) o un sentimiento de preocupación asociado (Koppara, Wagner, et al., 2015), da lugar a un deterioro cognitivo más pronunciado a lo largo del tiempo. Además, cuando se emplea una medida continua de quejas cognitivas (número totas de quejas cognitivas expresadas), también se encuentra que, a medida que se incrementa el número de quejas en línea base, se objetiva mayor declive cognitivo en tests de memoria episódica (Hohman, Beason-Held, Lamar, & Resnick, 2011) y en medidas cognitivas globales (Dufouil, Fuhrer, & Alperovitch, 2005). Un sesgo en estos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

estudios prospectivos es la inclinación general de explorar el DCS a partir de quejas en memoria, así como estudiar la progresión longitudinal en pruebas de memoria o *screenings* breves del estado cognitivo general de forma casi exclusiva. Cuando se estudian otro tipo de quejas y se incluye un protocolo neuropsicológico más amplio, como en el estudio de Benito-León, Mitchell, Vega, y Bermejo-Pareja (2010), se observa que las quejas también se relacionan con un declive en fluidez verbal y denominación, además de en su capacidad de recuerdo a largo plazo.

A pesar de que los diseños longitudinales son preferibles para acercarnos al estudio del DCS en relación al rendimiento cognitivo objetivo, algunos autores siguen defendiendo que durante el DCS se pueden dar cambios sub-clínicos muy sutiles en algunas habilidades cognitivas concretas (Koppara, Frommann, et al., 2015; Rabin et al., 2014; Smart & Krawitz, 2015) (Koppara 2015^a, Rabin 2014, Smart y krawitz 2015). Detectar estos cambios con tests neuropsicológico resulta muy complicado debido a problemas relacionados con la sensibilidad y adecuación de los datos normativos aplicados para valorar el estado cognitivo. Se ha demostrado que, a nivel psicométrico, la capacidad de detectar deterioro cognitivo mediante pruebas neuropsicológicas es mayor en etapas clínicas, mientras que su sensibilidad disminuye a medida que se acerca al envejecimiento normal. Estas limitaciones han conducido a los investigadores a buscar métodos y acercamientos alternativos para estudiar la relación entre quejas y cognición en el DCS. Por ejemplo, Amariglio et al. (2011) aplicó, por primera vez, modelos predictivos de regresión lineal múltiple y regresión logística para profundizar en la relación cualitativa que se puede establecer entre diferentes tipo de quejas con el estado cognitivo actual en una muestra poblacional de 16,964 mujeres. Los resultados mostraron relaciones diferenciales entre los distintos tipos de quejas exploradas y el deterioro cognitivo objetivado. Por un lado, quejas de orientación referidas a perderse en lugares

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

conocidos, establecían una mayor relación con deterioro cognitivo a nivel transversal, mientras que otro tipo de quejas de memoria, como olvidarse de algo de un momento a otro, no mostró una relación significativa con cambios sub-clínicos en la cognición. Otra alternativa para incrementar la sensibilidad de las pruebas tradicionales a cambios sutiles en la cognición, es el uso de otro métodos psicométricos o de medidas cognitivas compuestas, frente al uso de puntuaciones aisladas obtenidas en test individuales.

En conclusión, la detección de cambios cognitivos sutiles mediante pruebas neuropsicológicas formales durante el DCS es muy complicado. Diseños de investigación de corte longitudinal permiten captar mejor la relación entre DCS y deterioro cognitivo objetivo. No obstante, aproximaciones de evaluación y análisis novedosas también pueden capturar asociaciones significativas a nivel transversal. Algunos estudios han encontrados resultados interesantes en esta línea, pero más investigación es necesaria para conocer el impacto de diferentes tipos de quejas sobre diversas medidas cognitivas. Para ello son necesarios estudios que incluyan protocolos de evaluación de quejas y rendimiento cognitivo más amplios. Además, es necesario explorar cómo las variables cognitivas objetivas interactúan con otro tipo de variables para detectar diferentes perfiles dentro del DCS.

2.3.Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con biomarcadores de patología amiloides de enfermedad.

En estudios trasversales, se han encontrado resultados más consistentes en cuanto a la relación del DCS con marcadores biológicos como medidas objetivas de patología. Esto se debe a que las técnicas y procedimientos dirigidos a medir estos marcadores se han desarrollado ampliamente en los últimos años, y han alcanzado un alto nivel de sensibilidad en etapas preclínicas de enfermedad.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En cuanto al DCS, la mayoría de los estudios coinciden en que existe una relación significativa y consistente entre las quejas cognitivas y el incremento de biomarcadores indicativos de patología por EA (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014; Rabin, Smart, & Amariglio, 2017) y aluden a una mayor presencia de perfiles similares a EA en población con DCS en comparación con grupos de controles normales sin quejas cognitivas (Colijn & Grossberg, 2015; Ferreira, Falahati, et al., 2017; Audrey Perrotin et al., 2015; Scheef et al., 2012; Snitz, Lopez, et al., 2015; van der Flier et al., 2004; Vannini et al., 2017; Y. Wang et al., 2013). En la presente tesis, dada las características de las dos muestras empleadas (extraídas o seleccionadas de la comunidad) y a partir de estos resultados, únicamente se incluyen medidas de amiloidosis mediante PET y neurodegeneración mediante RM. A continuación se resumen los principales hallazgos en la literatura referente a ambos tipos de biomarcadores.

Técnicas de neuroimagen utilizando el compuesto Pittsburgh B (PiB) mediante TEP ha permitido cuantificar *in vivo* la carga de proteína A β en el cerebro (Klunk 2004). Utilizando esta técnica, se han obtenido diferentes resultados en el campo de las quejas cognitivas y el DCS. Algunos investigadores han encontrado una asociación positiva entre el incremento de patología amiloide cerebral y un aumento del número de quejas de memoria en cuestionarios administrados (Amariglio, Becker, & Carmasin, 2012), peor percepción general de la memoria en comparación con sus iguales de la misma edad (Perrotin, 2012), y referencia de un peor funcionamiento de su memoria actual (Rowe et al., 2010a). Esto ha sido especialmente significativo en muestras seleccionadas de contextos clínicos. En muestras seleccionadas de la población general, en cambio, la relación entre la acumulación de amiloide en el cerebro y el DCS no es tan clara (R.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Buckley et al., 2013a; Chételat et al., 2010; Rodda, Dannhauser, Cutinha, Shergill, & Walker, Rodda et al., 2010).

Por otro lado, estudios más reciente apuntan que los síntomas de DCS reflejan cierto nivel de cambios neuropatológicos subyacentes en algunos casos, pero estos cambios no son necesariamente específicos de la EA. En la actualidad se explora la idea de que el DCS es motivado por múltiples factores biológicos, con diferentes trayectorias de evolución. Por ejemplo, algunos estudios han explorado alteraciones de la sustancia blanca en RM mediante signos anormales indicativos de lesión axonal asociada a enfermedad cerebrovascular (refs). En general, los resultados indican un ligero incremento de estas anomalías en el DCS en comparación con controles sin quejas. Estos resultados reciben cada vez mayor interés en la medida en que reflejan la presencia de una posible patología cerebrovascular subyacente. Esta patología está considerada actualmente como la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor incidencia en población adulta después de la EA (ref).

2.4.Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con factores genéticos (APOE ϵ 4).

Uno de los hallazgos más interesantes de los últimos años ha sido desentrañar el rol de la variante ϵ 4 de la apolipoproteína E (APOE ϵ 4) como factor de riesgo genético en el desarrollo de deterioro cognitivo, especialmente aquel deterioro asociado a demencia por EA o demencia vascular. El gen que sintetiza esta proteína APOE se localiza en el cromosoma 19, y está íntimamente relacionado con el metabolismo y mantenimiento homeostático del colesterol en el cerebro. Este gen da lugar a tres isoformas del APOE mediante la combinación de sus 3 alelos principales: ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4. En el contexto de la EA, la presencia del alelo ϵ 4 se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar DCL o demencia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

en el futuro. Este riesgo existe incluso en los genotipos con un sólo alelo $\epsilon 4$ (ApoE 2,4 o ApoE 3,4), pero este riesgo se incrementa por 15 para el genotipo donde ambos alelos son $\epsilon 4$ (ApoE 4,4). Dadas estas evidencias, se considera que estudiar este tipo de factor de riesgo genético en población con DCS podría ser crítico, pues podría aportar información importante relativa al riesgo de desarrollar deterioro cognitivo patológico en futuro.

Los estudios que han investigado si el estado genético de APOE $\epsilon 4$ está relacionado con el DCS, han hallado resultados diversos. Mientras que algunos no han encontrado diferencias en el número de quejas cognitivas entre portadores y no portadores del genotipo APOE $\epsilon 4$ (Bartley et al., 2012; R. Buckley et al., 2013a; Lautenschlager, Flicker, Vasikaran, Leedman, & Almeida, 2005), otros han encontrado una relación significativa (Dik et al., 2001a; Laws et al., 2002; Mosconi, Pupi, & De Leon, 2008). Esta asociación positiva entre ambas condiciones depende, en algunas condiciones de otro tipo de variables. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que la probabilidad de tener DCS se incrementa para personas cognitivamente normales y portadoras de APOE $\epsilon 4$ cuando tienen una edad igual o superior a 70 años (Krell-Roesch et al., 2015).

Por otro lado, resultados más consistentes indican que el APOE $\epsilon 4$ no tiene un efecto directo sobre el DCS, sino que modula la relación de las quejas cognitivas con biomarcadores de patología. En este sentido, numerosas investigaciones han encontrado que la relación entre DCS y aumento de patología amiloide (Rowe et al., 2010b; Zwan et al., 2015), disminución del volumen hipocampal (Stewart et al., 2011; Striepens et al., 2011), decremento del metabolismo de la glucosa y aumento de presencia de biomarcadores de EA en LCR (Mosconi et al., 2008), se acentúa para aquellos participantes con este genotipo de APOE $\epsilon 4$. Por último, algunos estudios también han

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

mostrado que la presencia de quejas cognitivas predice deterioro cognitivo objetivado más rápido para los participantes con APOE ϵ 4 frente a aquellos con quejas cognitivas que no portaban este genotipo (Dik et al., 2001a; Samieri, Proust-Lima, M. Glymour, et al., 2014).

En conjunto, los resultados hasta el momento parecen indicar que existe una relación entre APOE ϵ 4, DCS y EA. No obstante, aún no se conoce con exactitud la naturaleza de esta relación. Tal y como apuntan Ali et al (2018), la disponibilidad de criterios estandarizados para clasificar el DCS y su inclusión en más estudios longitudinales, podrían ayudar a esclarecer esta relación.

2.5. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con medidas longitudinales de progresión clínica.

Múltiples estudios de carácter longitudinal coinciden en que el DCS predice el desarrollo futuro de demencia. No obstante esta relación ha mostrado ser significativa cuando se mide la progresión a lo largo de extensos periodos de tiempo (Kaup et al., 2015; Koppa, Wagner, et al., 2015; Barry Reisberg et al., 2010), en personas que también presentan un sentimiento de preocupación (Jessen et al., 2010), o en participantes seleccionados a partir de clínicas de memoria (van Harten et al., 2013).

Actualmente, resultados prometedores también se han encontrado cuando se estudia la progresión clínica del DCS ante la presencia de biomarcadores positivos de EA. Por ejemplo, en el estudio del Buckley et al. (2016) se incluyó una muestra de personas con β -amiloide positivo en TEP y se estudió la relación entre DCS y progresión clínica a DCL y demencia diferenciando entre puntuaciones bajas y altas en el cuestionario de quejas cognitivas administrado. Los resultados mostraron que, ante la presencia de patología

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

amiloides, puntuaciones elevadas de DCS predecía un índice de progresión a DCL y demencia 5 veces mayor que para el grupo sin DCS o con puntuaciones bajas en el cuestionario de quejas. En otro estudio se encontró que personas con DCS y un perfil de biomarcadores en LCR indicativo de EA preclínica, presentaban un deterioro significativo en medidas de cognición global, memoria y funciones ejecutivas, pero no mostraron progresión clínica tras dos años de seguimiento (van Harten et al., 2013). Además, en una muestra de DCS, también se encontró un deterioro en la memoria a lo largo del tiempo asociado a un déficit en el metabolismo de la glucosa para determinadas áreas cerebrales que son vulnerables en la EA (Scheef et al., 2012).

De nuevo, el estudio del DCS en relación a la progresión clínica a DCL y demencia se ha centrado, principalmente en el contexto de la EA. En la actualidad, por otro lado, se reconoce la heterogeneidad que existe entre los posibles procesos neuropatológicos que subyacen a un mismo cuadro clínico como el DCL o la demencia. Este hecho también fue demostrado en el DCS recientemente en un estudio llevado a cabo en 2018 por miembros del propio grupo de trabajo de *SCD-I* (Slot et al., 2018). En esta investigación, se estudió la incidencia de demencia a largo plazo en personas que presentaban DCS, diferenciando entre demencia debido a enfermedad de Alzheimer (EA) y debido a otras patologías diferentes a EA. Los resultados mostraron que la incidencia de demencia en personas con DCS era mayor con respecto a personas sin quejas, tal y como cabía esperar. No obstante, entre esa incidencia en el DCS, la causa de demencia se repartía, casi equitativamente, entre patología por EA como por otras patologías no relacionadas con EA. Esto evidencia, de nuevo, que aunque los criterios generales propuestos en 2014 iban dirigidos a detectar DCS como etapa preclínica de la EA de forma casi exclusiva, esta categoría diagnóstica parece reflejar múltiples procesos biológicos que pueden incluir a otras patologías además de la EA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3. Modelos de clasificación y operacionalización del DCS.

A pesar del establecimiento de un marco conceptual común en el 2014, las investigaciones posteriores sobre DCS continuaron aplicando diversas aproximaciones para medir y clasificar a personas clínicamente sanas con quejas cognitivas (Molinuevo et al., 2017). Hasta el momento, sin embargo, la investigación no ha identificado ni comparado todos los acercamientos de clasificación que se han usado para el DCS.

La mayoría de los acercamientos empleados para identificar y clasificar el DCS parten de medidas cuantitativas o cualitativas sobre las quejas cognitivas subjetivas. Entre este tipo de acercamientos, algunos estudios también tienen en cuenta, además, la relación que establecen estas medidas subjetivas con otras características (sociodemográficas, clínicas o de rendimiento cognitivo objetivado). En definitiva, son aproximaciones que se basan en aspectos sintomáticos o sindrómicos del DCS y sus variables asociadas.

Paralelamente, en la actualidad también comienzan a gestarse nuevos modelos de diagnóstico y clasificación que tienen en cuenta aspectos biológicos, mediante la cuantificación y valoración de biomarcadores de enfermedad. Estos nuevos métodos han sido desarrollados para definir perfiles de pacientes dentro del contexto de diferentes patologías y, recientemente, han sido trasladado también al DCS como medidas útiles en la discriminación de subtipos.

A continuación se exponen los principales hallazgos encontrados para estos dos tipos de acercamientos de clasificación: basados en las quejas cognitivas y los basados en marcadores biológicos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.1. Aproximaciones basadas en las quejas cognitivas subjetivas.

Uno de los aspectos de mayor relevancia a la hora de estudiar diferentes aproximaciones al estudio de DCS es determinar cómo se miden las quejas cognitivas subjetivas. En este sentido, (Rabin et al., 2015)Rabin et al. (2015) realizaron una exhaustiva revisión sobre las diferentes maneras de determinar las quejas cognitivas subjetivas en 19 investigaciones enmarcadas en el contexto de DCS. En general, los resultados mostraron que existe una gran variabilidad metodológica en las escalas, cuestionarios o preguntas empleadas para valorar las quejas.

Desde el punto de vista objetivo, existe la necesidad de contar con una medida cuantitativa estandarizada de quejas cognitivas subjetivas, con puntos de cortes validados que se ajusten a diferentes instrumentos y poblaciones. Un primer intento fue llevado a cabo en 2006 por Saykin et al. Estos autores crearon un índice de quejas cognitivas compuesto por la combinación de las puntuaciones obtenidas en 9 ítems diferentes extraídos de varios cuestionarios sobre quejas en memoria, bien auto-informadas o referenciadas por un informante clave. La puntuación en este índice reflejaba el porcentaje de respuestas positivas obtenidas en los ítems de ocho cuestionarios sobre quejas cognitivas subjetivas. Tras realizar análisis en 40 participantes, estos autores consideraron que una puntuación $\geq 20\%$ en este índice era el punto de corte óptimo para identificar el DCS. Esto permitió clasificar a personas con un nivel de quejas cognitivas significativas. El estudio de su correlato neuroanatómico también mostró que estas personas presentaban un patrón de atrofia cerebral similar a pacientes diagnosticados con DCL. No obstante, este punto de corte definido por Saykin et al. (2006) resulta arbitrario, pues aplica un índice concreto que no está validado a nivel psicométrico y parte de cuestionarios dirigidos fundamentalmente a valorar quejas cognitivas de memoria. Este

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

tipo de limitación y falta de evidencias psicométricas también se observan en otros cuestionarios que tratan de cuantificar las quejas cognitivas subjetivas. En este sentido, la investigación en DCS sigue reclamando el establecimiento de un punto de corte estandarizado (empleando, por ejemplo, puntuaciones típicas), que sea sensible en la identificación de personas con DCS en diferentes contextos, poblaciones y medidas de quejas cognitivas.

Por otro lado, otro problema asociado al uso exclusivo de criterios cuantitativos para el DCS es que se apoyan en una medida muy poco específica, con una tendencia a la sobre-inclusión. En otras palabras, el riesgo de falsos positivos se incrementa cuando se aplican criterios basados en medidas cuantitativas relativos al número de quejas cognitivas expresadas (Rabin et al., 2015). Esto es especialmente relevante cuando se estudia el DCS en población general o seleccionada de la comunidad, pues múltiples estudios han revelado que el promedio del número de quejas expresadas típicamente por la población adulta de edad avanzada es relativamente alto y variable en cuanto al tipo de quejas (Cooper et al., 2011; Jonker et al., 2000; M. J. Slavin et al., 2010). Como consecuencia a ello, surge la necesidad de desarrollar métodos objetivos que, teniendo presente características cualitativas de las quejas cognitivas, permitan acercarse mejor a la experiencia subjetiva de cada individuo.

Una de esas características de las quejas cognitivas subjetivas es el tipo o dominio cognitivo en la que se expresan esas quejas. En este sentido, la mayoría de los instrumentos empleados para valorar DCS se dirigen al dominio de la memoria (Rabin et al., 2015). Esto se debe a que, tradicionalmente, el DCS se ha estudiado en el contexto de la EA, donde los primeros síntomas cognitivos suelen darse en la memoria verbal episódica. No obstante, el deterioro cognitivo asociado a la EA u otra patología incluye

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

multitud de presentaciones posibles y, en etapas preclínicas, los fallos de memoria no tienen porque ser el primer síntoma subjetivo de deterioro. En este sentido, lo escasos estudios que han analizado la prevalencia de quejas en otros dominios cognitivos, además de la memoria, destacan que un porcentaje elevado de personas presentan quejas cognitivas en el componente lingüístico de denominación (R. F. Buckley, Saling, Frommann, Wolfsgruber, & Wagner, 2015; Martins, Mares, & Stilwell, 2012; Valech et al., 2018). Asimismo, este tipo de quejas se ha relacionado con sintomatología depresiva y con peores puntuaciones que valoran memoria y fluidez verbal (Martins et al., 2012). Por último, algunos autores señalan que otros tipos de quejas cognitivas podrían tener un mayor valor discriminativo y predictivo en el DCS que la queja de memoria. Por ejemplo, Amariglio et al (2011) empleó modelos predictivos de regresión múltiple y logística para identificar qué tipos concretos de quejas de memoria se relacionan más con un peor rendimiento cognitivo a nivel transversal. Los resultados mostraron que la queja relacionada con perderse en lugares conocidos o perder el hilo de una conversación se asociaba fuertemente con un peor rendimiento cognitivo. Por el contrario, quejas de memoria relacionadas con olvidarse de algo de un segundo para otro no se relacionó con un incremento de la probabilidad de presentar deterioro cognitivo, sino con cambios normales asociados a la edad. El estudio de Amariglio representa una aproximación novedosa al estudio de la cualidad de las quejas en relación a factores objetivos importantes, aunque sin llegar a establecer procedimientos de clasificación y comparación.

Por tanto, carecemos de estudios que hayan formulado y comparado diferentes formas de clasificar el DCS a partir del tipo de las quejas cognitivas subjetivas y de su forma de operar con ellas (aisladas, mediante combinaciones, en relación con otras variables, etc.).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.2. Aproximaciones de clasificación basada en marcadores biológicos.

Hasta el momento, el DCS continúa siendo considerado como un síndrome definido por la presencia de sintomatología subjetiva (i.e. quejas cognitivas), lo cual ha resultado ser muy útil para identificar población en riesgo de desarrollar demencia en muestras homogéneas, clínicas y bien definidas. No obstante, las quejas por sí solas continúan presentando limitaciones para detectar personas en riesgo en contextos más heterogéneos. Esto se debe a que, en general, la investigación ha demostrado que, incluso en etapas clínicas de una neuropatología (DCL y demencia), distinguir entre un estado cerebral patológico subyacente vs un estado normal a partir de información sindrómica o de sintomatológica, es muy difícil (Jack et al., 2018).

Por esta razón, el instituto y asociación americana sobre envejecimiento y Alzheimer (*National Institute of Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA*), propuso recientemente una definición biológica de la EA (Jack et al., 2018), en contraste con los criterios establecidos en 2011 que se fundamentan en información sintomática de demencia (McKhann et al., 2011). Esta nueva definición biológica se basa en la combinación de diferentes biomarcadores, clasificados en tres grandes grupos: (a) biomarcadores de placas neuríticas por acumulación de la proteína beta-amiloide ($A\beta$); (b) biomarcadores de ovillos neurofibrilares por fosforilación de la proteína tau; (c) biomarcadores de neurodegeneración o de daño neuronal. Los biomarcadores correspondiente a cada grupo pueden ser extraídos a partir del análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) o mediante técnicas de neuroimagen (resonancia magnética, RM; tomografía por emisión de positrones, TEP). En la presente tesis nos centraremos, principalmente, en el estudio de biomarcadores de neurodegeneración objetivados

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

mediante resonancia magnética estructural (RMe). El objetivo es extrapolar estas aproximaciones biológicas de la demencia a la clasificación del DCS.

La resonancia magnética (RM) es una técnica de neuroimagen ampliamente disponible, que nos permite obtener información sobre atrofia o pérdida neuronal, deterioro dendrítico, afectación de las células gliales y el estado de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro. Por ello, la observación y análisis de imágenes de RM estructural ha resultado ser muy útil en el diagnóstico de etapas clínicas de DCL y demencia gracias a la correcta identificación de perfiles y patrones de atrofia asociados (Falahati et al., 2017; Ferreira, Verhagen, et al., 2017; Murray et al., 2011; Whitwell et al., 2012).

En cuanto al DCS, los primeros estudios de RM se centraron en investigar estructuras específicas del lóbulo temporal medial. En particular, los datos señalaban que las personas con DCS presentaban una reducción significativa del volumen del hipocampo izquierdo (van der Flier et al., 2004), así como del volumen y grosor de la corteza entorrinal bilateral (Jessen et al., 2006). Otros estudios han extendido su exploración a otras regiones del cerebro más allá de las localizadas en la región temporomedial. En esta línea, destacan aquellas investigaciones que han hallado perfiles o patrones de atrofia asociados al DCS que presentan características similares a los patrones definidos típicamente para pacientes con DCL o demencia. Por ejemplo, Saykin et al. (2006) observó un patrón de atrofia en regiones temporomediales y frontotemporales en personas con quejas cognitivas. Este patrón era consistente con el que mostraban pacientes en fases de DCL.

Esta información anatómica ha mostrado ser muy útil cuando se incluye como medidas para el desarrollo de índices diagnósticos o modelos clasificatorios en el DCL y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

la demencia. En el DCS, se han aplicado estos modelos en estudios preliminares, pero su uso no está tan extendido para este tipo de población.

A continuación, se desarrollan los dos métodos de clasificación que se emplearán en la presente tesis. El primero parte de un índice específico para la EA, dirigido a identificar el patrón de atrofia característico de esta patología en personas con quejas. El segundo modelo emplea un método de análisis de conglomerados no supervisado, que permitirá clasificar a los participantes a partir del conjunto de patrones neuroanatómicos de los participantes. En este caso, este modelo no está guiado hacia la búsqueda de un patrón asociado a ninguna patología en concreto, sino que se basa en el propio comportamiento de los datos de RM incluidos.

3.2.1. Modelo de clasificación según en un índice diagnóstico de EA.

La manifestación típica de la EA se caracteriza por la presencia de atrofia cerebral en estructuras y áreas corticales localizadas, principalmente, en regiones temporomediales y temporoparietales del cerebro. Westman et al. (2011) señala que el estudio en conjunto de estas regiones como patrones de atrofia, en contraste con el estudio de regiones aisladas, ha dado lugar a mejores resultados de diagnóstico para pacientes con esta patología. Tal y como recoge este autor en su investigación, estos patrones de atrofia pueden ser capturados mediante métodos multivariados de análisis de datos. Uno de esos métodos es el *Orthogonal Projection to Latent Structures* (OPLS), que permite construir modelos clasificatorios que distinguen entre pacientes con demencia por EA y controles sanos a partir del análisis simultáneo de múltiples medidas anatómicas de RM, alcanzando niveles de sensibilidad y especificidad alrededor del 90%. Este modelo de clasificación probado para la clasificación de pacientes con EA y controles sanos, puede ser extraído y proyectado posteriormente a nuevos datos y poblaciones ajenas a la muestra

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

con el que fue construido. Mediante esta proyección se puede obtener un índice de enfermedad de EA para cada nuevo individuo. Este índice de enfermedad describe si una persona presenta un patrón de atrofia similar a pacientes con EA (*like Alzheimer's disease pattern* o "*AD-like*") o similar a controles sanos (*like healthy controls* o "*HC-like*") en una escala que se extiende de cero a uno. Valores cercanos a cero señalan patrones *HC-like*, mientras que valores cercanos a uno indican patrones de *AD-like*. De esta manera, este índice puede usarse como una variable continua que indica severidad clínica en el continuo de la enfermedad, o bien como una variable categórica mediante el establecimiento de un punto de corte que agrupe a los individuos entre *HC-like* vs. *AD-like*.

Este índice ha sido aplicado en estudios anteriores para predecir la progresión de pacientes con DCL y demencia, obteniéndose resultados muy positivos (Falahati et al., 2017; Westman et al., 2011). En el campo del DCS, el estudio de Ferreira et al. (2017) es el primero que conocemos que ha aplicado este índice para la clasificación de participantes sanos con quejas cognitivas de memoria. En este estudio en concreto, se seleccionaron un total de 38 pacientes con demencia por EA y 69 controles sanos sin quejas cognitivas de la base de datos comunitaria de AIBL (*Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle study*). A partir de esta muestra, se aplicó un modelo de clasificación mediante OPLS incluyendo medidas de grosor cortical y volumen para 119 regiones cerebrales. Este modelo para esta muestra, resultó significativo, mostrando una alta sensibilidad (84%) y especificidad (100%). Tras obtener este modelo de clasificación, las mismas medidas de RM de 86 participantes clínicamente sanos con quejas de memoria o DCS, fueron proyectadas a este modelo de clasificación. De esta manera, se obtuvo un índice de EA con valores entre cero y uno para cada uno de los participantes con DCS, lo que permitió clasificarlos entre *AD-like* o *HC-like*. El punto de corte se estableció en 0.5,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

que representa la media de este índice diagnóstico. Finalmente, ambos grupos de DCS fueron caracterizados según sus características clínicas, rendimiento cognitivo y de progresión en el tiempo. Los resultados mostraron que el 13% de la muestra de DCS de AIBL presentaron un patrón de atrofia similar a los pacientes con EA (*AD-like*). De forma significativa, estos participantes mostraron un peor rendimiento cognitivo en la línea base, junto con un incremento de evidencia de patología amiloide cerebral y peor progresión clínica a los 7.5 años de seguimiento. Además, también se observó una tendencia hacia un incremento en la proporción del genotipo de APOEε4 en este grupo de DCS.

3.2.2. Modelo de clasificación según el análisis de conglomerados.

El DCS se reconoce como una condición muy heterogénea y, a pesar de que se ha estudiado mayoritariamente en el contexto de la EA, se debe considerar como una manifestación de otras posibles patologías (Molinuevo et al., 2017; Slot et al., 2018). Por ello, limitar la búsqueda de subtipos de DCS únicamente a aquellos con evidencias fisiopatológicas de EA sería reducir el campo de aplicación posible del modelo. Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que muchos mecanismos patológicos subyacentes en la EA son compartidos por, prácticamente, casi todas estas enfermedades neurodegenerativas que diferenciamos a nivel clínico, siendo muy difícil delinear los límites entre unas y otras. Se considera, por lo tanto, que una alternativa es el desarrollo de sistemas de clasificación basados en biomarcadores formulados a partir de los propios datos, sin emplear filtros relativos a índices específicos de otras patologías.

En esta línea, los estudios de Murray et al. (2011) y Whitwell et al. (2012) con pacientes con EA sirven de precedentes en este tipo sistemas de clasificación. Estos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

autores definieron tres subtipos de pacientes con EA en función del patrón observado de propagación de los ovillos neurofibrilares en el cerebro (ONF) o el patrón de atrofia cerebral con datos de RM. Estos tres subtipos se corresponden con: (a) un subtipo de EA típico (*typical AD*), caracterizado por presencia de ONF y/o atrofia en el hipocampo y en la corteza asociativa; (b) un subtipo límbico (*limbic-predominant*), con afectación restringida al hipocampo y la amígdala pero no en la corteza cerebral; (c) un subtipo cortical (*hippocampal-sparing*) con afectación predominantemente en la corteza asociativa. Estos autores, no obstante, utilizan regiones cerebrales concretas para definir estos subtipos dentro de un algoritmo de clasificación desarrollado por Murray et al. (2011): hipocampo, giro temporal superior, giro parietal inferior y giro frontal medio. Los resultados obtenidos en tres estudios recientes, por otro lado, indican que puede existir una mayor variabilidad en el patrón de atrofia cerebral en EA cuando se estudian cambios anatómicos en amplias regiones cerebrales. Esta heterogeneidad ha sido abordada en el estudio de Poulakis et al. (2018) a partir de un análisis avanzado de conglomerados en múltiples medidas de RM cortical y subcortical. Este estudio representa un ejemplo del método que emplearemos en el tercer estudio de la presente tesis para clasificar una muestra de DCS.

De forma novedosa, Poulakis et al. (2018) aplicaron el método de *random forest* para llevar a cabo un análisis de conglomerados no supervisado en pacientes con EA. Una de las ventajas que presenta el *random forest* es que se trata de un método de aprendizaje automático o *machine learning*, el cual permite acercarnos al estudio de grandes cantidades de datos teniendo en cuenta su dimensionalidad y las posibles relaciones no lineales existentes entre ellos. En concreto, los resultados obtenidos en este estudio mostraron la existencia de cinco subtipos diferentes de EA, lo cual indica que existen otros patrones de atrofia en la EA además de los descritos originalmente. En particular

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

encontraron un subtipo adicional de pacientes con un nivel de atrofia mínimo y, además, describieron dos subtipos dentro de los considerados previamente como EA típica. Estos dos sub-tipos mostraron patrones de atrofia difusos anatómicamente diferentes. Por último, esta clasificación de patrones de atrofia resultó significativa en cuanto a su impacto en cómo los pacientes progresan clínicamente, incluso en periodos de tiempo muy cortos (1 año).

En el campo de DCS, el estudio de Jung et al. (2016) es el único que conocemos que empleó una aproximación parecida a la de Poulakis et al. (2018) para identificar diferentes patrones de atrofia cerebral en personas con quejas de memoria. En este caso se incluyó el grosor cortical como la medida anatómica de clasificación, obtenido mediante un análisis vertex y extraído posteriormente para 152 regiones corticales de interés. Sobre estos datos, se aplicó el análisis de conglomerado jerárquico de Ward, obteniéndose un total de tres *clusters* o grupos dentro de la muestra de personas con quejas de memoria. Estos tres grupos de correspondieron con: (a) un subtipo de atrofia mínima (o no neurodegenerativo); (b) un subtipo con un patrón de atrofia difuso, presentando disminución del grosor cortical en la corteza lateral frontal, parietal y occipital bilateral y; (c) un subtipo de atrofia temporal más relacionado con los cambios anatómicos descritos en pacientes con EA temprana. Concretamente, se evidenció una disminución del grosor de la corteza en los lóbulos temporales, medial y lateral en este subtipo. La caracterización en línea base mostró importantes diferencias para los subtipos de atrofia mínima y de atrofia temporal en relación a características socio-demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo. Los participantes clasificados en el subtipo de atrofia temporal eran mayores, tenían más factores de riesgo vascular y obtuvieron peores puntuaciones en la batería de test neuropsicológicos administrada. Por el contrario, los participantes pertenecientes al subtipo de atrofia mínima eran más jóvenes y predominantemente

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

mujeres con valores elevados en cuestionarios de sintomatología depresiva asociada. No obstante, este estudio de Jung et al. (2016) presenta algunas limitaciones. En primer lugar, su análisis se limita a estudiar medidas de grosor cortical, excluyendo medidas de importante estructuras subcorticales. Cambios en estructuras subcorticales también podrían darse en el DCS de la misma manera que sucede en la EA (subtipo de *limbic-predominant*). Además, la caracterización en los subtipos de Jung se realiza a partir de datos de línea base. Una exploración a nivel longitudinal es necesaria, así como el análisis de la relación con otros biomarcadores de enfermedad (como acumulación de proteína amiloide o lesiones de sustancia blanca).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

III. APARTADO EXPERIMENTAL

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de las quejas cognitivas subjetivas ha despertado un gran interés en los últimos años por su relación con fases preclínica de enfermedades neurodegenerativas, especialmente de la Enfermedad de Alzheimer (EA). En la actualidad, el estudio de las quejas cognitivas subjetivas en este contexto se conceptualiza bajo el término de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS), establecido en 2014 por un grupo de trabajo que conforman la iniciativa de “*Subjective Cognitive Decline-initiative*” o *SCD-I* (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). En general, el DCS hace referencia a la condición en la que, personas aparentemente sanas, perciben un empeoramiento persistente y progresivo en su rendimiento cognitivo en ausencia de déficits objetivables mediante evaluaciones formales.

Junto con el establecimiento de este nuevo término de DCS, también se propusieron, por primera vez, los criterios generales que determinan las condiciones de inclusión y exclusión para investigar el DCS como una fase preclínica de la EA. No obstante, y a pesar del establecimiento de este marco conceptual en 2014, actualmente continúa existiendo una gran variabilidad en cuanto a los procedimientos empleados para implementar estos criterios generales en el DCS. Tal y como puso de manifiesto Rabin et al. (2015), algunos estudios emplean clasificaciones binarias, mientras que otros usan el número de quejas como una variable continua, o bien incluyen propiedades cualitativas asociadas a las quejas para clasificar a personas con DCS (p.e. sentimiento de preocupación asociado a esta experiencia subjetiva de deterioro cognitivo).

Esta gran diversidad de aproximaciones en la implementación de los criterios del DCS, dificulta la comparación e integración de los resultados en este campo de estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Por ello, los expertos que conforman la iniciativa *SCD-I*, destacan la importancia de establecer criterios operativos del DCS que se definan por el uso de métodos estandarizados (Molinuevo et al., 2017). Al mismo tiempo, en un contexto emergente y heterogéneo como el DCS, estos mismos expertos también reconocen que los criterios, además de operativos, deben ser flexibles, de manera que se puedan ajustar a diferentes objetivos, poblaciones de estudio y medidas empleadas. En síntesis, en vez de proponer una sola aproximación, actualmente se aboga por el desarrollo de múltiples aproximaciones hacia la operacionalización del DCS. Llegados a este punto, consideramos que uno de los objetivos de investigación en el DCS debe ser, precisamente, poner en perspectiva las posibles aproximaciones para hacer operativos los criterios del DCS, y comparar estas aproximaciones entre sí.

En esta línea, actualmente podemos diferenciar dos grandes **grupos de aproximaciones** al estudio de la operacionalización del DCS. Por un lado, podemos clasificar el DCS **en función de las propiedades, cuantitativas y/o cualitativas, de las medidas de quejas cognitivas subjetivas empleadas**. Por otro lado, el DCS también se puede clasificar **en función de medidas biológicas objetivas**, que representen marcadores indicativos de diferentes patologías (p.e. la enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular, etc).

En cuanto al primer grupo, aproximaciones que parten de diferentes propiedades de las quejas cognitivas subjetivas, resultados previos destacan que atender al tipo de queja según el dominio cognitivo el que se expresan puede ser una propiedad importante a la hora de discriminar entre diferentes personas con DCS (Rebecca Amariglio, Townsend, Grodstein, Sperling, & Rentz, 2011; R. Buckley et al., 2013b). No obstante, hasta la fecha, no conocemos estudios precedentes que formulen y comparen diferentes formas de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

clasificar el DCS atendiendo al tipo de que cognitiva subjetiva específicamente. En el presente proyecto de tesis, planteamos *cuatro formas diferentes de hacerlo: dos de ellas estarán guiadas por hipótesis previas, y otras dos estarán guiadas por el comportamiento de los propios datos.*

Dentro del grupo de las formas guiadas por hipótesis previas, consideramos que una posibilidad útil para la operacionalización del DCS puede ser aplicar los mismos criterios que se emplean para el diagnóstico de otros síndromes clínicos. En este sentido, dado que el DCS se conceptualiza actualmente como una etapa inmediatamente anterior al Deterioro Cognitivo Leve (DCL) en la EA (Jessen et al. 2014), consideramos que criterios empíricamente validados para esta síndrome podrían ser de utilidad como punto de partida. A partir de estos criterios, existen dos alternativas. La primera alternativa parte de un punto de vista psicométrico. En este sentido, el estudio de Jak et al. (2009) pone en evidencia que el criterio de -1.5 desviaciones típicas (DT) por debajo de la media, propuesto originalmente por Petersen et al. (1999), es un criterio estándar óptimo para detectar casos de DCL. Este criterio psicométrico muestra el mejor balance entre su capacidad de sensibilidad y especificidad, reduciendo al mínimo los casos de falsos positivos. Siguiendo con este modelo psicométrico, el criterio de -1.5 DT puede ser trasladado y validado para diferentes medidas de quejas cognitivas en el contexto de DCS. La segunda alternativa de las formas guiadas por hipótesis, sería desarrollar métodos de clasificación que diferencien precisamente entre una afectación subjetiva en dominios amnésicos y no amnésicos, tal y como definió Winblad et al. en 2004 para la clasificación clínica del DCL. Según estos criterios de clasificación se establecen cuatro subtipos de DCL en función de si se objetiva deterioro en la memoria o no, y si dicha afectación se limita a un único dominio o a más de uno. Se diferencia por tanto: un subtipo amnésico de único dominio (DCL-a), subtipo amnésico de múltiples dominios (DCL-a+), subtipo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

no amnésico de único dominio (DCL-na) y subtipo no amnésico de múltiples dominios (DCL-na+). Este modelo de clasificación ha sido ampliamente aplicado y estudiado en el contexto de DCL, mostrando resultados positivos en cuanto a la discriminación fiable entre diferentes perfiles clínicos asociados a diferentes neuropatologías y trayectorias a lo largo del tiempo. En la actualidad, no existen estudios en DCS que se basen en este tipo de clasificaciones.

Aunque la adaptación de los criterios establecidos para el DCL podría ser una opción, el DCS es una condición considerablemente más heterogénea y su distribución y características pueden variar dependiendo de otros factores, como por ejemplo, factores emocionales o de personalidad. De esta manera, criterios más flexibles donde se apliquen procedimientos basados en el propio comportamiento de las quejas cognitivas subjetivas, pueden dar lugar a clasificaciones más ajustadas. En este sentido se sitúa el grupo de *formas de operativizar guiadas por el comportamiento de los datos*. Una alternativa podría ser identificar subtipos de DCS mediante el análisis de la frecuencia y distribución de diferentes tipos de quejas cognitivas. En este sentido, la revisión llevada a cabo por Buckley et al. (2015) sobre 58 estudios de DCS, reveló que la mayoría de las personas expresan quejas en memoria, pero también lo hacen en componentes de lenguaje relacionados con la capacidad de denominación.

Otra alternativa es el uso de métodos multivariados y multidimensionales para analizar la gravedad de determinados tipos de queja por su asociación con importantes medidas cognitivas y clínicas. Por ejemplo, Amariglio et al (2011), empleó modelos predictivos de regresión múltiple y logística para identificar qué tipos concretos de quejas de memoria se relacionan más con un peor rendimiento cognitivo a nivel transversal. Los resultados mostraron que la queja relacionada con perderse en lugares conocidos se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

asociaba fuertemente con un peor rendimiento cognitivo. Por el contrario, quejas de memoria relacionadas con olvidarse de algo de un segundo para otro no se relacionó con un incremento de la probabilidad de presentar deterioro cognitivo, sino con cambios cognitivos normales asociados a la edad. El estudio de Amariglio representa una aproximación novedosa al estudio de las quejas en relación a factores objetivos importantes, que permitiría clasificar el DCS en función de la gravedad asociada a las quejas expresadas. No obstante, este estudio en concreto incluyen una muestra únicamente de mujeres, y las quejas exploradas son fundamentalmente de memoria. Este tipo de modelos predictivos, sin embargo, pueden ser ampliados y aplicados para la operacionalización del DCS en otras muestras diferentes, con representación de ambos sexos y donde se incluya un protocolo de evaluación de las quejas, del rendimiento cognitivo y variables clínicas mucho más amplio.

Por otro lado, tenemos el **grupo de aproximaciones basadas en el empleo de biomarcadores**. En esta línea, los datos de neuroimagen obtenidos por resonancia magnética estructural (RMe) permiten medir neurodegeneración in vivo y estudiar patrones de atrofia cerebral asociados a determinadas patologías, como la EA. Resultados obtenidos en estudios transversales han demostrado que las quejas cognitivas se relacionan con cambios neuroanatómicos en RM, siguiendo un patrón similar al de pacientes con DCL o demencia por EA (refs). En base a estos resultados, merece la pena prestar atención a este tipo de marcadores biológicos para su integración en los criterios operativos del DCS.

Dado que el DCS se postula como la primera manifestación de la EA, *una forma es utilizar un biomarcador de EA en RM para identificar aquel grupo de DCS que presenten un perfil neuroanatómico similar a pacientes con diagnóstico de esta patología.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Un biomarcador de neurodegeneración novedoso de EA es un índice en RM (“*the disease severity index*”) que captura el grado de similitud entre el perfil neuroanatómico de una persona con el patrón típico de atrofia observado en la EA. Esta índice, que ha sido validado previamente en muestras de pacientes con demencia, DCL e incluso adultos clínicamente sanos, ha mostrado una fuerte asociación con el aumento de la acumulación proteína amiloide en el cerebro y un riesgo incrementado de desarrollar deterioro cognitivo patológico en el futuro (Falahati et al., 2017; Ferreira, Falahati, et al., 2017; Westman et al., 2011).

Por otro lado, se conoce el DCS no es una condición específica de la EA, sino que puede ocurrir en otras múltiples circunstancias y patologías neurodegenerativas como, por ejemplo, la enfermedad cerebrovascular, que cada vez va ganando mayor relevancia en relación a las quejas cognitivas (Benedictus et al., 2015; Haley et al., 2009; Slot et al., 2018). Considerando esta heterogeneidad, el campo de estudio necesita desarrollar procedimientos que permitan explorar la posible variabilidad en estas medidas biológicas objetivas en el DCS. Para ello, otra forma sería el uso de métodos no supervisados, que eviten la búsqueda guiada hacia una patología en particular. En este sentido, estudios recientes han puesto de manifiesto que métodos de análisis de conglomerado de datos de RM son útiles para estudiar diferentes patrones de atrofia en pacientes con demencia por EA, diferenciando subtipos diferenciados según sus características clínicas y de progresión en el tiempo (Poulakis et al. 2018). Este tipo de metodologías, aunque menos estudiadas, pueden ser de gran utilidad en el DCS.

En general, uno de los grandes retos que se plantean en el campo de estudio del DCS es al establecimiento de criterios operativos y estandarizados. Este reto plantea la pregunta de cuál es el mejor acercamiento para operativizar el DCS. Para poder responder

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

a esta pregunta, en primer lugar consideramos que es necesario llevar a cabo estudios en los que se pongan a pruebas diferentes acercamientos de operativización de DCS en una misma muestra y comparar su capacidad para detectar personas en riesgo de desarrollar demencia. En segundo lugar, es importante estudiar posibles subtipos derivados de estas aproximaciones mediante su correcta caracterización en función de múltiples medidas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal de esta tesis es investigar diferentes aproximaciones para operativizar el DCS a partir de:

- La distribución y combinación de quejas cognitivas subjetivas en diferentes dominios cognitivos (memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, orientación espacial, etc.).
- Análisis de perfiles neuroanatómicos según los cambios en la morfología cerebral, objetivados a partir de medidas de resonancia magnética (RM).

En paralelo, se estudiará el impacto de cada operativización en la identificación y discriminación entre diferentes subtipos de DCS. Los subtipos hallados serán caracterizados en función de múltiples medidas, tanto transversal como longitudinalmente. Para dicho fin, emplearemos medidas clínicas (nivel de funcionalidad y de estado de ánimo) y de rendimiento cognitivo, así como numerosos parámetros de resonancia magnética estructural y factores genéticos (APOE ϵ 4). Esto se realizará, principalmente, a partir de la base de datos poblacional de GENIC, constituida por una muestra de voluntarios sanos procedente de las Islas Canarias. Además, también contaremos con el acceso a las bases de datos de AIBL, mediante la que disponemos de datos genéticos, niveles de β -amiloide cerebral y datos longitudinales.

En general, hipotetizamos que diferentes subtipos de DCS se identificarán mediante la aplicación de estas aproximaciones. Además, estos subtipos se asociarán

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

a diferentes fenotipos y trayectorias de progresión longitudinal dependiendo del la aproximación de operacionalización aplicada.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

**3. ESTUDIO I: “COMPARACIÓN DE CUATRO APROXIMACIONES
PARA LA OPERACIONALIZACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO
SUBJETIVO”**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.1. Objetivos específicos e hipótesis.

El primer estudio de la tesis va dirigido a formular y comparar cuatro aproximaciones para la operacionalización del DCS dentro del grupo de aproximaciones basado en el estudio de la presencia y de la combinación de diferentes tipos de quejas cognitivas. Además, se pretende investigar su relación con posibles fenotipos de DCS. En concreto, nos planteamos los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar la diferenciación de subtipos de DCS y su prevalencia tras aplicar las cuatro aproximaciones para operacionalizar el DCS en una muestra poblacional entre los 35 y 85 años. Dos de ellas (guiadas por hipótesis) están formuladas siguiendo criterios establecidos para el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Ronald C. Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004); y las otras dos (guiadas por lo datos) están basadas en el análisis del propio comportamiento de los datos de quejas.
2. Comparar la sensibilidad y especificidad de las aproximaciones atendiendo a la proporción de personas con quejas cognitivas subjetivas que son clasificadas por cada una de ellas, así como de las concordancias y discrepancias clasificatorias resultantes.
3. Caracterizar los subtipos de DCS identificados frente a un grupo control sin quejas cognitivas subjetivas de acuerdo a factores socio-demográficos, clínicos, cognitivos y de estado de ánimo en línea base.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Atendiendo a estos objetivos, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. Considerando que estudiamos el DCS en una muestra poblacional, esperamos encontrar que las quejas cognitivas subjetivas sean muy variadas en cuando al dominio en el que se perciben. Dentro de esta variabilidad, y de acuerdo a la los estudios previos, esperamos que los tipos de quejas más frecuente sea de memoria y de denominación.
2. Al mismo tiempo, esperamos que estos diferentes tipos de quejas cognitivas subjetivas exploradas se combinen e interrelacionen de maneras diferente dependiendo de la aproximación empleada para operacionalizar las quejas. Es decir, estas aproximaciones variarán en el nivel de sensibilidad y especificidad para identificar diferentes perfiles de personas con DCS.
3. En cuanto a la sensibilidad, aquellas aproximaciones formuladas a partir del número de quejas o centradas en la presencia/ausencia de la queja de memoria, serán sensibles a la identificación de personas con DCS pero resultarán más inespecíficas a la hora de definir perfiles concretos en relación al tipo de queja expresada.
4. Aproximaciones guiadas por los datos permitirán aproximarse al estudio de otras formas del DCS que no incluyan quejas de memoria, incrementando su especificidad en este tipo de muestras poblacionales.
5. Por último, no se esperan encontrar diferencias significativas en las variables clínicas y cognitivas con respecto al grupo control en ningún de los subtipos identificados dado que, por definición, el DCS implica un estado clínico y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

cognitivo normal. No obstante, utilizando un protocolo neuropsicológico extenso, hipotetizamos que existirá una relación sutil entre quejas subjetivas y deterioro cognitivo subclínico (o variabilidad en el rango de normalidad), en ciertos subgrupos de individuos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.2. Método.

3.2.1. Participantes.

Los participantes incluidos en este estudio fueron seleccionados a partir de la muestra poblacional del Grupo de Estudios Neuropsicológicos de las Islas Canarias (GENIC). Estos datos han sido recogidos desde 2004 dentro de un proyecto más amplio de carácter prospectivo, que va dirigido a conocer los cambios cognitivos y neuroanatómicos durante el envejecimiento normal y patológico (Gonzalez-Burgos, Hernández-Cabrera, Westman, Barroso, & Ferreira, 2019; Machado et al., 2018). Esta muestra incluye, información sociodemográfica, clínica y de rendimiento cognitivo de 560 adultos mayores de 35 años. Además, el 63% de ellos también dispone datos de neuroimagen obtenidos mediante resonancia magnética nuclear (RM) y, alrededor del 51 dispone de datos de seguimiento. En la actualidad, el proyecto permanece activo y la muestra sigue completándose, fundamentalmente en las fases de seguimiento dentro del estudio longitudinal (Ferreira, Machado, et al., 2017).

El presente estudio es de carácter transversal y parte de una muestra inicial de 511 participantes adultos entre los 30 y 86 años de edad procedentes de diferentes municipios de la isla de Tenerife (principalmente de San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, Icod de los Vinos, Puerto de la Cruz, La Orotava, Santa Úrsula, La Victoria de Acentejo, La Matanza de Acentejo, Güímar, Adeje y Arona). Su participación en el estudio fue completamente voluntaria, estableciéndose el contacto a través de diferentes vías: centros de salud de atención primaria de los respectivos municipios, talleres de estimulación cognitiva impartidos por el grupo GENIC, familiares y conocidos de alumnos de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, o personas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

conocidas del propio personal investigador. Todos ellos cumplimentaron una primera entrevista telefónica para recoger información preliminar sobre aspectos personales y de salud. Posteriormente, se citó a los participantes para realizar una entrevista semiestructurada más exhaustiva y una amplia evaluación neuropsicológica. Finalmente, se llevó a cabo el examen de neuroimagen mediante Resonancia Magnética (RM). Previo al inicio del estudio, un consentimiento informado fue firmado por todos los participantes.

La selección definitiva de la muestra de estudio se llevó a cabo de acuerdo a los criterios generales de inclusión y exclusión establecidos dentro del marco de investigación del DCS propuesto por el *SCD-Initiative working group* (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). Estos criterios correspondían con: (1) Normalidad en el estado cognitivo general e independencia funcional, objetivados mediante una puntuación ≥ 26 en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) como medida del estado cognitivo general, y una puntuación ≤ 4 y ≤ 5 en las escalas de dependencia funcional Blessed Rating Dementia Scale (BDRS) (Blessed, Tomlinson, & Roth, 1968) y Functional Activity Questionnaire (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) respectivamente; (2) rendimiento cognitivo normal de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en las pruebas neuropsicológicas tras aplicar valores normativos ajustados por edad, sexo y/o nivel educativo; (3) ausencia de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o demencia; (4) ausencia de antecedentes de enfermedades psiquiátricas, neurológicas y/o sistémicas, abuso de sustancias o el uso de medicamentos que puedan explicar la presencia de quejas cognitivas.

Finalizado este proceso de selección, la muestra final quedó conformada por un total de 399 participantes sanos entre 33 y 86 años de edad. De la muestra inicial de 511 participantes, un total de 112 fueron excluidos tras aplicar estos criterios: 21 tenían

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

valores perdidos en el MMSE, BDRS y/o FAQ, 78 mostraron deterioro cognitivo y/o funcional y 13 presentaban antecedentes de alguna enfermedad psiquiátrica, neurológica y/o sistémica. En la Figura 2 se muestra en mayor detalle el procedimiento para la selección de la muestra de estudio.

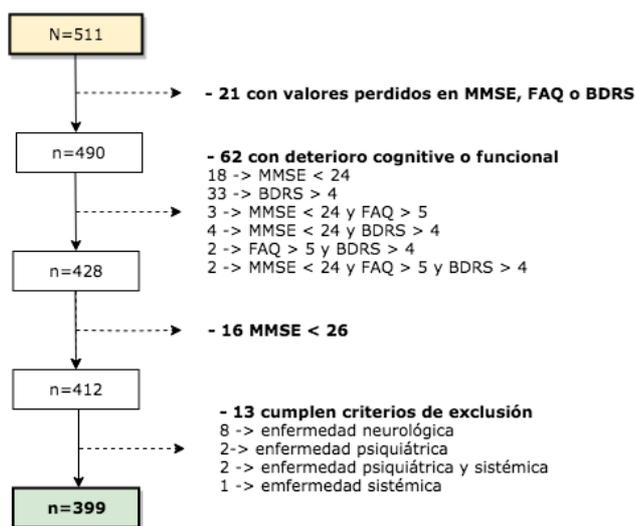


Figura 2. Diagrama de flujo que representa el proceso de selección de la muestra de estudio en GENIC. MMSE = “Mini-mental State Examination”; FAQ = “Functional Activity Questionnaire”; BDRS = “Blessed Dementia Rating Scale”.

3.2.2. Material.

3.2.2.1. Cuestionario de quejas cognitivas.

Las quejas cognitivas fueron evaluadas a partir de 9 preguntas abiertas administradas por investigadores experimentados. Todas ellas hacen referencia a cambios auto-percibidos en el estado cognitivo durante, aproximadamente, los últimos 6 meses y cubren las siguientes funciones cognitivas: orientación, memoria, funciones ejecutivas, gnosias visuales y lenguaje (producción, comprensión, denominación, lectura y escritura). En la Tabla 2 se presentan las 9 preguntas incluidas en el cuestionario. Las respuestas a cada

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

pregunta fueron codificadas como 0 (ausencia de queja) y 1 (presencia de queja). Una variable correspondiente al total de quejas también fue calculada a posteriori sumando las respuestas positivas de los participantes en las nueve preguntas, extendiéndose de 0 (ausencia total de quejas) a 9 (número máximo de quejas).

Tabla 2

Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas en GENIC

Orientación	1. ¿Tiene dificultades para orientarse?
Memoria	2. ¿Tiene problemas de memoria?
Gnosia visual	3. ¿Tiene dificultades para reconocer a sus familiares o personas que hace tiempo que no ve?
Funciones ejecutivas	4. ¿Tiene dificultades para manejar dinero o hacer cuentas?
	5. ¿Le cuesta trabajo seguir una conversación? ¿Comprende bien lo que la gente le dice?
Lenguaje	6. ¿Le cuesta trabajo encontrar una palabra?
	7. ¿Tiene problemas para leer?
	8. ¿Tiene problemas para escribir?
	9. ¿Ha notado que últimamente habla menos o se expresa peor?

3.2.2.2. *Evaluación neuropsicológica.*

A continuación exponemos un listado de los instrumentos incluidos en el protocolo de evaluación neuropsicológica de GENIC. En la Tabla 3 se muestra una síntesis del protocolo específico de evaluación administrado, con detalle sobre el nombre de la prueba, el componente cognitivo que evalúa y la variable extraída para su estudio. Los instrumentos están agrupado de acuerdo al dominio cognitivo o función principal que valoran, según la clasificación realizada por Lezak et al. (2012). No obstante, es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

importante señalar que estas escalas clínicas y pruebas neuropsicológicas pueden valorar paralelamente otras características o funciones cognitivas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 3

Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación de GENIC

Dominio cognitivo-Test neuropsicológico	Componente cognitivo	Medida
<i>Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de ánimo</i>		
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	Estado cognitivo general	Puntuación total, máx. 30
<i>Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)</i>	Actividad funcional	Puntuación total (máx. 28) y puntuaciones parciales en las tres subescalas: 1) actividades de la vida diaria (máx. 8), 2) hábitos (máx.9), 3) cambios de personalidad y conducta (máx. 11)
<i>Functional Activity Questionnaire (FAQ)</i>	Actividad funcional	Puntuación total, máx. 33
<i>Geriatric Depression Scale (GDS)</i>	Estado de ánimo	Puntuación total, máx. 15
<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	Estado de ánimo	Puntuación total, máx. 63
<i>Subtest de Información (WAIS-III)</i>	Inteligencia cristalizada	Puntuación total, máx. 28
Cuestionario de Reserva Cognitiva	Reserva cognitiva	-
<i>Velocidad de procesamiento y atención</i>		
<i>PC-Vienna System (PCV)</i>	Tareas de tiempo de reacción motor y cognitivo	Milisegundos
<i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i>	Matenimiento atencional	Ítems correctos, máx. 60
<i>Trail Making Test - Parte A (TMT-A)</i>	Capacidad de focalizar la atención y tracking visual	Segundos
<i>Color Trails Test – Parte 1 (CTT-1)</i>	Capacidad de focalizar la atención y tracking visual	Segundos
<i>Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras</i>		
Test de Dígitos (WMS-III)	Memoria de trabajo verbal: amplitud (dígitos directos) y manipulación (dígitos inversos)	Puntuación directa y span en ambas modalidades (directos e inversos)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 3 (Continuación)

Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación agrupadas por dominios cognitivos

Dominio cognitivo-Test neuropsicológico	Componente cognitivo	Medida
<i>Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras</i>		
Test de Localización Espacial (WMS-III)	Memoria de trabajo visual: amplitud (dígitos directos) y manipulación (dígitos inversos)	Puntuación directa y span en ambas modalidades (directos e inversos)
<i>Color Trails Test</i> – Parte 2 (CTT-2)	Flexibilidad mental y control ejecutiva	Segundos
Test de Stroop	Inhibición cognitiva	Número de ítems correctos en 45 segundos en las tres láminas: 1) lectura palabras; 2) denominación colores; 3) inhibición respecta automática de lectura
<i>Controlled Oral Word Test</i> (COWAT)	Fluidez fonética (letras) y semántica (animales)	Número de palabras correctas en un 1 min. Número de errores perseverativos Número de intrusiones
Fluidez de acciones	Fluidez de acciones	Número de verbos correctos en un 1 min. Número de errores perseverativos Número de intrusiones
<i>Luria's Premotor Functions</i> (Luria's)	Movimientos alternativos, coordinación e inhibición motora de las manos	Número de movimientos correctos
<i>Aprendizaje y memoria</i>		
Subtest de Textos I y II (WMS-III)	Recuerdo inmediato y demorado (30 mins.) y tarea de reconocimiento de ambos textos (A y B)	Número de ítems correctos en cada tarea
Test de Aprendizaje Verbal España Complutense TAVEC	Curva de aprendizaje de 16 palabras (5 ensayos), recuerdo libre inmediato y demorado, recuerdo tras clave semántica inmediato demorado y tarea de reconocimiento	Número de palabras correctas en cada tarea y número de diferentes errores (errores de perseveración o intrusión, falsos positivos en la tarea de reconocimiento)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 3 (Continuación)

Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación agrupadas por dominios cognitivos

Dominio cognitivo-Test neuropsicológico	Componente cognitivo	Medida
<i>Aprendizaje y memoria</i>		
8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT) - Modificación del 7/24 SRT	Curva de aprendizaje (5 ensayos), recuerdo inmediato y demorado, y tarea de reconocimiento	Número de elementos correctos en cada tarea
Subtest de Dibujos I y II (WMS-III)	Recuerdo inmediato y demorado (30 mins.) y tarea de reconocimiento	Número de elementos correctos en cada tarea
<i>Torre de Hanoi</i>		
<i>Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas</i>		
Subtest de Dibujos II. Tarea de copia (WMS-III)	Capacidad visoconstructiva con elementos 2-D	Número de ítems correctos
Subtest de Cubos (WAIS-III) - modificación	Capacidad visoconstructiva con elementos 3-D	Número de ítems correctos durante un tiempo extendido (180 y 240 segundos para los cubos fáciles y difíciles respectivamente)
<i>Facial Recognition Test</i> (FRT)– versión corta	Capacidad visoperceptiva de reconocimiento de caras	Número de ítems correctos, máx. 27
<i>Judgement of Line Orientation Test</i> (JLOT)	Capacidad visoespacial	Número de ítems correctos en la primera mitad (JLOT1) y segunda mitad (JLOT2), máx. 15
<i>Lenguaje</i>		
Test de Denominación de Acciones y Sustantivos (TDAS)	Acceso al léxico por confrontación visual	-
Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS)	Producción de acciones asociadas a sustantivos presentados auditivamente	-
<i>Boston Naming Test</i> (BNT)	Acceso léxico por confrontación visual	Número de ítems correctos tanto de forma espontánea o tras clave semántica, máx. 30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

De este protocolo, en el presente estudio se han excluido los datos correspondientes a las pruebas de Torre de Hanoi, Test de Denominación y Sustantivos (TDASA), y Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS). El motivo de exclusión de estas escalas es la ausencia de datos normativos clínicos para muestra española y la elevada frecuencia de valores perdidos.

A continuación describimos, únicamente, las pruebas que han sido incluidas en esta investigación.

Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de ánimo.

Con el fin de identificar y excluir a los participantes con posible deterioro, se evaluó el estado cognitivo general (MMSE), la actividad funcional (FAQ y BDRS) y el estado de ánimo (GDS y BDI).

Mini-Mental State Examination – MMSE.

El MMSE es una prueba de cribado ampliamente utilizada en el ámbito clínico que valora el estado cognitivo general. En este estudio, se aplicó una traducción al castellano de la versión original de Folstein et al. (1975). Su aplicación es rápida y concisa, convirtiéndola en una prueba de *screening* fácilmente administrable en consulta. Mide cinco dominios cognitivos: orientación temporo-espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas. El procedimiento de administración y puntuación se estableció según la prueba original, con un rango que va de 0 a 30. Según datos normativos, una puntuación inferior a 24 es sugestiva de deterioro cognitivo. No obstante, en este estudio se incrementó el punto de corte a 26 puntos durante el proceso de selección de la muestra. Este criterio más estricto se estableció con el objetivo de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

asegurar que la muestra era cognitivamente normal y evitar la inclusión de posibles casos de Deterioro Cognitivo Leve (DCÑ), ajustándonos a los criterios establecido para el DCS de Jessen et al. (2014).

Blessed Dementia Rating Scale – BDRS.

La BDRS es una prueba de cribado clínico que valora el estado de deterioro funcional de una persona, pudiendo ser autoadministrada o contestada por un informador fiable. Esta escala explora los cambios en tres áreas diferentes mediante tres subescalas: a) ejecución de actividades de la vida diaria; b) hábitos de autocuidado y autorregulación; y c) cambios en personalidad y conducta. El rango de puntuaciones va de 0 a 28 y se establecen tres tramos en el estado de deterioro: una puntuación de 0 a 3 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. La escala original fue publicada por Blessed et al. (1968). En nuestro caso, utilizaremos 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.

El FAQ es un cuestionario clínico que permite valorar brevemente la independencia funcional del individuo atendiendo a una serie de actividades instrumentales de la vida diaria. Puede ser autoadministrado o contestado por un informador fiable. La versión original de esta escala fue publicada por Pfeiffer et al. (1982) y consta de 11 ítems puntuables de 0 a 3 en función del grado de dependencia para realizar la tarea. Una puntuación igual o superior a 6 sugiere dependencia funcional.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Versión española de la Geriatric Depression Scale – GDS-VE.

La GDS-VE es una escala que valora la sintomatología depresiva en población mayor de 63 años. Su rápida administración y eficacia la convierten en una de las escalas más utilizadas en población geriátrica tanto en la investigación como en el ámbito clínico. La escala GDS original (Yesavage et al., 1982) fue adaptada y validada para población española por Martínez de la Iglesia et al. (2002). Consta de 15 preguntas cuya respuesta es dicotómica (sí o no), puntuables en 0 o 1. El rango de puntuaciones se establece entre 0 y 15, pudiendo determinar tres estados de ánimo: una puntuación de 0 a 5 es indicativa de normalidad; una puntuación entre 6 y 9 sugiere posible depresión; y una puntuación igual o superior a 10 se considera depresión probable. En la presente investigación, se administró la GDS-VE a los participantes con una edad igual o superior a 63 años.

Beck Depression Inventory (BDI).

El inventario de depresión de Beck es una escala que permite valorar la sintomatología depresiva en adultos y adolescentes. Es un instrumento auto-administrado y su uso está ampliamente extendido en el contexto clínico y de investigación. La escala original fue publicada por (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) y, posteriormente, fue adaptada y validada en lengua española (Vázquez y Sanz, 1998). El inventario está formado por 21 ítems relacionados con aspectos particulares de la experiencia y síntomas característicos de la depresión (humor, sentimiento de fracaso, indecisión, inhibición de la actividad y del apetito). Cada ítem se califica en una escala de 4 puntos que va desde 0 hasta 3. El participante debe elegir el ítem que mejor represente su estado de ánimo en la última semana, pudiendo elegir de manera

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

excepcional más de un ítem y en cuyo caso siempre se tendrá en cuenta la puntuación mayor. A partir de la suma de la puntuación de cada ítem, se obtendrá una puntuación total que podrá variar entre 0 y 63. Una puntuación superior a 9 sugiere un posible estado depresivo leve, mientras que una puntuación superior a 15 puntos se considera depresión moderada. En nuestro estudio, se administró esta escala a los participantes cuya edad no superaba los 62 años.

Subtest Información (WAIS-III).

El subtest de Información se encuentra incluido en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a). Consta de 28 preguntas presentadas de forma oral que examinan el conocimiento que posee el participante acerca de aspectos de carácter general (hechos comunes, objetos, lugares, personajes históricos). Cada pregunta se puntúa de manera dicotómica, con 0 o 1. La prueba se interrumpirá tras cinco respuestas seguidas con puntuación de 0. La puntuación total estriba en el número de preguntas respondidas correctamente (rango de 0 a 28). Esta tarea 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. (2012) 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. Desde el inicio, nuestro grupo ha incluido esta tarea con el fin de estimar el nivel cultural de los participantes. De hecho, se demostró que el subtest de información obtenía una influencia igual o superior a los años de escolarización en los diferentes dominios cognitivos (Correia, Nieto, Ferreira, Sabucedo, & Barroso, 2015). Por tanto, este subtest puede ser un instrumento de utilidad para valorar los logros y aprovechamiento de los años de escolarización y/o de otras oportunidades educativas, en lugar del número de años de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

escolarización o el grado escolar alcanzado. Esto es especialmente relevante en cohortes amplias donde puede darse la co-existencia de diferentes sistemas educativos, como ocurre en nuestro caso (Barnes, Tager, Satariano, & Yaffe, 2004; Manly et al., 1999).

Velocidad de procesamiento y atención.

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

La velocidad de procesamiento se midió mediante la tarea de tiempos de reacción del Pc-Vienna System (Schuchfried, 1992). Esta tarea consiste en una prueba computarizada que permite la presentación de estímulos visuales y auditivos y el correspondiente registro de las respuestas del sujeto. El dispositivo consiste en:

- Una pantalla y un ordenador para la presentación de los estímulos visuales y el registro de las respuestas.
- Unos altavoces para la presentación de estímulos auditivos de interferencia.
- Un panel de respuesta que contiene un botón de reposo desde el que se parte para iniciar la respuesta y un botón diana donde la finaliza.

El instrumento permite registrar dos medidas distintas de tiempos de reacción. Por un lado, mide el tiempo de decisión, que representa una media de la velocidad de procesamiento cognitivo y consiste en el tiempo transcurrido desde que se presenta el estímulo hasta que el participante inicia la respuesta motora. Por otro lado, se mide el tiempo motor, una medida de la velocidad de procesamiento motor que recoge el tiempo transcurrido desde que el participante inicia la respuesta hasta que la finaliza. Además, estimamos una tercera medida o tiempo total de respuesta, resultante de la suma de las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

dos anteriores. Al ser una prueba computarizada, los tiempos son registrados automáticamente con una precisión de milisegundos.

Al participante se le posiciona enfrente de la pantalla de ordenador y del panel de respuesta en la parte inferior. Al comenzar la tarea, el dedo índice de la mano dominante deberá estar apoyado sobre el botón de reposo del panel de respuesta. En concreto, cuando en la pantalla aparezca de forma simultánea un círculo amarillo y un círculo rojo, el participante debe, con la mayor rapidez posible, levantar el dedo desde el botón de reposo y presionar otro botón diana situado a escasos centímetros. Inmediatamente, deberá volver a colocar el dedo índice sobre el sensor inicial de reposo.

En total, se presentarán 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. El programa realizará los promedios de los distintos tiempos de reacción presentando 3 medidas finales: el tiempo motor (TM), el tiempo de reacción total (TRT), y la suma de estos dos, el tiempo de decisión (TD). El número de aciertos y errores (en caso de existir) se presentan con el resto de medidas.

Paced Auditory Serial Addition Test – PASAT.

En líneas generales, el PASAT representa una medida de memoria de trabajo y mantenimiento atencional (Lezak et al., 2012). Esta tarea consiste en la presentación

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

verbal y consecutiva de dígitos del 1 al 9, donde el participante debe ir sumando a cada número el número inmediatamente anterior. Para ello, se emplea un reproductor de audio en el que se presentan 60 estímulos o números con un intervalo de 3 segundos entre ellos. Esta tarea de cálculo mental fue originalmente desarrollada por Gronwall (1977). Sin embargo, estudios previos demostraron que esta tarea depende de la velocidad de respuesta, influyendo directamente la edad del sujeto (especialmente a partir de los 50 años), y la educación (Lezak et al., 2012). Por ello, nuestra investigación, decidimos sustituir el componente de cálculo por una tarea más sencilla: comparar las secuencias de dígitos, indicando si el número presentado es mayor o menor que el número oído inmediatamente anterior. La puntuación final corresponde con el número total de aciertos, recogidos en la correspondiente hoja de respuesta.

Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas.

Test del Juicio de Orientación de Líneas – JLOT.

La prueba de JLOT valora el procesamiento visoespacial de los participantes a partir de su habilidad de estimar relaciones angulares entre líneas. Una ejecución deficitaria en esta prueba indica deterioro del procesamiento visoespacial y ha sido asociada a una afectación parietal derecha (Strauss, Sherman y Spreen, 2006). En nuestra investigación utilizamos la forma H del JLOT de Benton (1983). Al participante se le presentan dos láminas simultáneamente: la primera, sobre la mesa, en la que se representan dos líneas en el espacio que conforman un ángulo determinado y otra lámina, con una inclinación de 135° con respecto a la primera, que representa un abanico de 11 líneas que conforman un semicírculo y que son las posibles respuestas. La tarea consiste en comparar la pareja de líneas estímulos de entre las 11 posibilidades de respuesta e identificar aquellas que se encuentren exactamente en la misma orientación. La tarea

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

consta de 30 ítems representados en 30 láminas, cada una con líneas en diferentes ángulos. La lámina que representa las 11 posibilidades de respuesta es la misma a lo largo de toda la tarea. La puntuación total obtenida es el número de ítems en los que el participante discrimina correctamente ambos elementos de la pareja (máximo de 30). Dado el orden de dificultad creciente de los ítems, se contabiliza independientemente el rendimiento en la primera y segunda mitad de la prueba (JLOT A y JLOT B, respectivamente).

Test de Reconocimiento de Caras – FRT.

El FRT, publicado por Benton et al. (1983), es una tarea que examina la habilidad de reconocer caras no familiares. Esta prueba permite obtener una medida de procesamiento visoperceptivo, y se considera sensible al daño cerebral en regiones posteriores derechas (Lezak et al., 2012). El FRT consta de 22 láminas de reconocimiento de caras, en orden de dificultad creciente. Durante las 6 primeras láminas, al participante se le presenta una cara de referencia que debe identificar entre 6 posibilidades, de las que sólo un rostro es el correcto. En los 16 ítems siguientes, al participante se le presenta de nuevo una cara de referencia que deberá identificar tres veces entre las 6 posibles respuestas. En esta segunda parte, las fotos de las caras repetidas aparecen desde distintos ángulos, con una iluminación diferente o una expresión distinta. En nuestro estudio, se utilizó la versión reducida propuesta por los mismos autores, correspondiente a las primeras 13 láminas. Se concede un punto por acierto, pudiendo obtener un rango entre 0 y 27 puntos.

Subtest de Construcción de Cubos (WAIS-III).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

El subtest de construcción de cubos pertenece al compendio de pruebas de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS-III; Wechsler, 1997a). Esta prueba contiene componentes visoperceptivos, visoespaciales y visoconstructivos. Un rendimiento deficitario se ha asociado con lesiones en las áreas posteriores del hemisferio derecho, particularmente con la región parietal (Warrington, James, & Maciejewski, 1986). El subtest de cubos consiste en la construcción de 14 diseños presentados en orden de dificultad creciente. Esta prueba se vale de cubos de madera exactamente iguales, que constan de: dos lados rojos, dos lados blancos y dos lados rojos y blancos (seccionados diagonalmente), y 14 láminas que representan diseños con dichos cubos de dificultad creciente. Para el desarrollo de la prueba se presentan los diseños en láminas individuales. El objetivo es reproducir los distintos diseños mediante la correcta colocación de los cubos. Los dos primeros diseños se formarán utilizando dos cubos, los siguientes siete con cuatro cubos, y los últimos cinco diseños con nueve cubos. Durante los 6 primeros ítems, en conjunto con la lámina se presenta el diseño realizado con los cubos por parte del experimentador. En condiciones normales la prueba se inicia en el elemento 5 y si el participante no obtiene la máxima puntuación en los ítems 5 y 6 se aplican los elementos anteriores en orden inverso hasta que realice correctamente dos diseños consecutivos.

La ejecución de esta prueba se puntuó mediante dos procedimientos diferentes (el de tiempo estándar y el de tiempos añadidos) que implicaban tres medidas temporales diferentes (estándar, extendido y prolongado). En primer lugar, el procedimiento estándar, siguiendo las instrucciones originales del manual tanto para los tiempos de ejecución (en los primeros ítems de 60 segundos y los ítems complejos 120 segundos) como para la puntuación de la prueba (Wechsler, 1997a). En segundo lugar, con el objetivo de reducir las limitaciones temporales que conlleva la administración original, se prolongó el tiempo límite de ejecución de cada estímulo de dos maneras: tiempo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

extendido (en la que el tiempo de ejecución de los primeros ítems se alargó hasta 90 seg. y el de los ítems complejos a 180 seg.) y tiempo prolongado (en el que los primeros ítems se ampliaron hasta 180 seg. y los complejos hasta 240 seg.). En este procedimiento de tiempos añadidos, se obtuvo tres medidas contabilizando el número de cubos colocados correctamente (total de cubos fáciles, total de cubos complejos y total global) para cada intervalo temporal (estándar, añadido y prolongado). Por tanto, se registró 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.

Para la finalización de la prueba, se siguieron las instrucciones originales. 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. Asimismo, para controlar los posibles efectos debidos a la destreza manipulativa, se incluyeron dos diseños de control en los que se reducía el componente de complejidad visoconstructiva. La presentación de estos diseños consiste en 4 cubos rojos y 9 cubos rojos, que el individuo debe reproducir lo más rápido que pueda. Para estos diseños de control, se contabilizó el tiempo (en segundos) que tardaba el participante en reproducirlo correctamente.

Memoria de trabajo y funciones ejecutivas.

Test de Dígitos (WMS-III).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

La tarea de dígitos forma parte de la Wechsler Memory Scale (WMS-III, Wechsler 1997b). Consta de dos modalidades: Dígitos Directo y Dígitos Inverso. De las secuencias en orden directo se obtiene una medida de la amplitud de la memoria de trabajo, mientras que las series en orden inverso representan un componente de uso o manipulación de la información. Al participante se le presentan, de forma oral, secuencias sucesivas de números de longitud creciente que deberá repetir en el mismo orden (Dígitos Directo) o en orden inverso (Dígitos Inverso). Los ítems se agrupan por parejas de secuencias de la misma longitud. Cada secuencia repetida correctamente se puntúa con un punto, pudiendo obtener una puntuación máxima de 9 puntos para cada modalidad. La prueba finalizará tras dos errores en la misma pareja de secuencias. Además, se recoge de manera paralela la amplitud de memoria de trabajo (span) mediante el número de dígitos de la última secuencia realizada correctamente, tanto en la modalidad directa como en la inversa.

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. 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. En este caso, se presenta unos cubos distribuidos sobre un tablero que el examinador toca de uno en uno, siguiendo una secuencia establecida, que el participante desconoce y debe reproducir. Esta prueba consta de una parte con orden directo y otra con orden inverso, en las que se presentan secuencias de amplitud creciente agrupadas en parejas. En la parte de orden directo, el participante debe tocar los cubos en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

el mismo orden que el experimentador, mientras que en la de orden inverso, debe reproducir la secuencia en orden inverso. Cada secuencia repetida correctamente se puntúa con un punto, pudiendo obtener una puntuación máxima de 9 puntos para cada modalidad. La prueba finalizará tras dos errores en la misma pareja de secuencias. Además, se recoge de manera paralela la amplitud de memoria de trabajo visoespacial (span) mediante el número de cubos de la última secuencia realizada correctamente, tanto en la modalidad directa como en la inversa.

Test de Stroop.

El test de Stroop se utiliza como una 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 de 20 estímulos cada una. En la primera lámina, se lista una serie de palabras correspondientes con nombres de colores (rojo, verde y azul), que se repiten aleatoriamente, escritas en tinta negra. El participante deberá leerlas lo más rápido posible. En la segunda lámina, los nombres de colores han sido sustituidos por un conjunto de “equis” (XXXX) en tinta de color rojo, verde o azul (XXXX, XXXX o XXXX). El participante deberá nombrar el color de la tinta en que se representan las equis lo más rápido posible. La tercera lámina lista nuevamente los nombres de colores anteriores (rojo, verde y azul), pero en esta ocasión la impresión de las palabras no es en tinta negra sino en tinta de color. En esta lámina, se genera interferencia debido a que los nombres de los colores no están impresos en el color que representan, de manera que nunca coinciden con el color escrito (p.ej. ROJO). El participante debe inhibir la lectura de la palabra y nombrar el color de la tinta lo más rápido posible. Por tanto, las dos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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

La administración, puntuación y corrección se realizó siguiendo las indicaciones del autor (Golden, 1978). El participante cuenta con 45 segundos por cada lámina y se le indica que ejecute la tarea lo más rápido posible e intentando no cometer errores. Se contabiliza el número de respuestas correctas en cada lámina.

Test de Fluidez Verbal ante Consignas.

Esta prueba valora la producción oral de palabras ante diferentes consignas durante un determinado periodo de tiempo. En este estudio, se incluyeron las modalidades de fluidez fonética, semántica y de acciones. 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., 2012). 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 respuesta en curso (Troyer et al., 1997).

Para valorar la fluidez fonética, se administró el Controlled Oral Word Association Test (COWAT; Benton, Hamsher, & Sivan, 1989). En esta tarea, el participante tiene que evocar en un minuto todas las palabras que conozca que comiencen

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

por una letra determinada cada vez (F, A y S). No obstante, se introducen varias restricciones: se excluyen los nombres propios, los números y las palabras derivadas. El COWAT también incluye la tarea de fluidez semántica, en la que el participante debe nombrar 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, Fields, Paolo, Koller, & Tröster, 1999). En este caso, el participante debe evocar el mayor número de verbos, es decir, en relación a “cosas que hace la gente” durante un minuto de tiempo. Se considera correcto la producción de un verbo en infinitivo o gerundio (por ejemplo, “bailar” o “bailando”). Sin embargo, se considera error si repite el mismo verbo con distintas terminaciones (por ejemplo, “baile” o “bailaba”) o si produce el verbo incluido en una oración (por ejemplo, “bailar un vals”).

Para ambas pruebas (COWAT y Fluidez de acciones de Piatt), se contabilizó el número de respuestas correctas, así como la cantidad de intrusiones (incumplimiento de las normas) y perseveraciones (palabras repetidas).

Funciones premotoras.

Tareas premotoras

Las tareas premotoras provienen de la batería original utilizada en el diagnóstico neuropsicológico de Alexander R. Luria y sistematizadas por A.L. Christensen (Christensen, 1979). De esta batería, se incluyó una selección de tareas en nuestro protocolo de evaluación: coordinación recíproca, alternancias motoras e inhibición motora.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- *Coordinación recíproca*: Esta tarea mide la coordinación para mantener la secuencia siempre asimétrica (una mano abierta y otra cerrada) y alternante (cerrar la mano abierta y abrir la mano que estaba cerrada) con la mayor rapidez posible. Se trata de la realización coordinada de movimientos sencillos. El participante 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). La tarea consiste en la alternancia simultánea de estas posiciones, es decir, abrir y cerrar las manos de forma simultánea, alternante y continuada. Se contabiliza el número de alternancias o cambios de posiciones realizados correctamente durante 30 segundos.
- *Alternancias motoras*: Permite la valoración de la regulación motora de secuencias alternantes. El participante debe aprender y realizar en bucle una secuencia formada por tres movimientos (puño-canto-palma), de manera constante. Empezando por la mano dominante, se coloca cerrada sobre la mesa (puño). Posteriormente se cambia la posición de la mano abriendo la palma y reposando sobre su lateral (canto). Por último, debe colocar la palma de la mano sobre la mesa (palma). Tras unos ensayos de práctica se ordena al participante que realice la secuencia con la mayor rapidez posible durante 30 segundos. Transcurrido ese tiempo, se repite la misma tarea con la mano no dominante. Se contabiliza el número de secuencias correctas realizadas con cada mano y la suma de ambas.
- *Inhibición motora*: Se trata de una tarea sencilla de inhibición de movimientos que valora el autocontrol del participante en respuestas motoras. El examinador golpea la mesa utilizando un bolígrafo durante 20 ítems, en algunas ocasiones dando un solo golpe, y en otras dos. El participante debe responder con un golpe

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

cuando el examinador da dos, y a la inversa, 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: la retención y evocación espontánea, el recuerdo tras demora y el reconocimiento tras demora. Cada una de las historias contiene 25 elementos o unidades de contenido puntuables.

En primer lugar, el examinador procede a leer la primera historia (A) de manera clara y pausada. Inmediatamente después, el participante debe intentar evocar la historia lo más parecido posible a la original. Seguidamente, se procede a la lectura de la segunda historia (B). El procedimiento es el mismo que para la historia A, aunque en este caso, se realizan dos ensayos. . Transcurridos 30 minutos se procede al recuerdo espontáneo de ambas historias. Además, se incluye una prueba de reconocimiento tras el recuerdo demorado de cada historia consistente en 15 preguntas de respuesta dicotómica “si-no”. El orden de administración del recuerdo a largo plazo sigue la siguiente secuencia: Historia A + reconocimiento A; Historia B + reconocimiento B.

En el recuerdo inmediato, se puntúa el número de elementos que el participante evoca de manera espontánea en ambas historias. De esta manera, con respecto al recuerdo inmediato, se obtiene una puntuación para la historia A (Rdo. Inmediato A), una

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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 (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 [Rdo. LP Porcentaje de retención = (Rdo. LP A+B - Rdo. Inmediato A+B2)/100]. Por último, en la tarea de reconocimiento, 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 Alejandre (1998). Esta prueba valora diferentes aspectos de la memoria verbal: la adquisición de nueva información verbal no contextualizada mediante la curva de aprendizaje de una lista de palabras, la retención y evocación espontánea y mediante ayudas semánticas o por reconocimiento, tras intervalos de demora (corto o largo plazo).

La prueba consta de tres listas de palabras: 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

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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.

Para la administración de la prueba, al participante se le presenta verbalmente las 16 palabras de la lista A y se solicita su evocación inmediata. Esta práctica se repetirá en cinco ensayos consecutivos, conformando la curva de aprendizaje. A continuación, se presenta la lista B. Nuevamente, el participante deberá evocar de forma inmediata, cuantas palabras recuerde de esta lista. Tras realizar esta lista de interferencia, se vuelve a solicitar la evocación espontánea de la lista A, sin ayudas, y posteriormente mediante la ayuda de claves semánticas (recuerdo a corto plazo). Transcurridos 30 minutos se vuelve a solicitar el recuerdo de la lista A de manera espontánea y mediante claves semánticas (recuerdo a largo plazo). Finalmente se procede a la administración de la lista de reconocimiento, en la que el participante 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 (en cada ensayo y la suma total de la curva de aprendizaje, lámina B interferencia, rdo. a corto plazo libre, rdo. a largo plazo libre), mediante claves (rdo. a corto plazo con claves, rdo. a largo plazo con claves) y 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) y 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,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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).

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

El 8/30 SRT se diseñó a partir del 7/24 Spatial Recall Test (Barbizet & Cany, 1968, modificación de Rao, Hammeke, McQuillen, Khatri, & Lloyd, 1984). Esta prueba valora diferentes aspectos de la memoria visual: la adquisición de curva de aprendizaje visoespacial y su recuerdo a corto y largo plazo. Además, también permite valorar el recuerdo por reconocimiento.

La prueba original consta de dos láminas (lámina A y B) con una matriz de cuadrículas rectangulares de 6x4 casillas en la que se representan siete círculos negros distribuidos por dicha matriz, dando lugar a una configuración espacial. El participante debe reproducir la localización de los siete círculos en una tercera matriz en blanco. A partir de datos obtenidos en trabajos previos de nuestro grupo, se decidió diseñar el 8/30 SRT, una versión de mayor dificultad en un intento de evitar el efecto “suelo”. Esta versión consta de una matriz de 6x5 y ocho círculos. Además, se creó una tarea de reconocimiento, en la cual el participante 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). La lámina se expone durante 10 segundos mientras el participante memoriza la localización de las fichas. Transcurrido el tiempo de exposición, se retira la lámina A y se solicita al participante que la reproduzca colocando 8 fichas sobre una lámina en blanco. Posteriormente se aplica un ensayo de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

interferencia (lámina B) mediante el mismo procedimiento. Tras el ensayo de interferencia, se vuelve a solicitar la reproducción de la lámina A de manera espontánea (rdo. a corto plazo). A los 30 minutos se pide nuevamente la reproducción de la lámina A (rdo. a largo plazo) y posteriormente su 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 por reconocimiento.

Subtest de Dibujos I y II (WMS-III).

El subtest de Dibujos I y II es otra de las pruebas incluidas 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). Consta de 5 diseños de complejidad creciente, los cuales representan 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.

Al participante se le presentan los diseños de forma individual, con un tiempo de exposición de 10 segundos. Una vez finalizado este tiempo, se retira el diseño y se solicita que reproduzca el dibujo con la mayor fidelidad posible. Este procedimiento se llevará a cabo con el resto de diseños. Transcurridos 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 un cuadernillo con 48 ítems, 14 de los cuales se corresponden con los diseños presentados inicialmente. Para cada ítem, el participante 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. El participante debe realizar los mismos diseños

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

presentados en el recuerdo inmediato aunque, en esta ocasión, se mantiene el modelo disponible durante su copia sin límite de tiempo. Por último, se administra un ensayo de discriminación visoperceptiva. Esta tarea consta de 7 ítems donde el participante 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, se seleccionaron 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), 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).

Funciones lingüísticas.

Boston Naming Test (BNT).

El *Boston Naming Test* es una tarea de denominación por confrontación visual. Un rendimiento deficitario revela la presencia de anomia. La versión original de Kaplan et al. (1983) consta de 60 estímulos pictóricos de dificultad creciente. Los dibujos se presentan al participante, quien debe responder con el nombre del objeto que representa el dibujo. En nuestro caso, utilizamos la versión reducida del test (30 ítems), recomendada por los mismos autores (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 2001). La forma de administración y puntuación fue la misma que la empleada en la versión original. Es decir, las figuras se presentaron en el orden correspondiente, con un tiempo de exposición

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

máximo de 20 segundos. Cuando el participante daba una respuesta que constituía una percepción errónea o una falta de reconocimiento se le proporcionaba una clave semántica (p.ej. para qué sirve el objeto). La clave fonética (sonido inicial de la palabra o primera sílaba) se administraba si el participante no contestaba o, si la respuesta era incorrecta. Se tuvieron en cuenta las respuestas correctas emitidas espontáneamente, el número de claves semánticas dadas, el número de respuestas correctas después de una clave semántica, el número de claves fonéticas dadas y el número de respuestas correctas después de una clave fonética. Se consideró la puntuación de respuestas correctas emitidas espontáneamente para representar el rendimiento en esta tarea.

3.2.3. Procedimiento.

La mayoría de los participantes fueron evaluados en las dependencias de la Unidad de Neuropsicología de la Facultad de Ciencias de la Salud (sección de Psicología), de la Universidad de La Laguna. No obstante, algunos participantes también fueron evaluados en salas previamente adaptadas de otros centros de la isla de Tenerife, que incluyen: IES Agustín de Betancourt del Puerto de la Cruz, CEO Príncipe Felipe de la Victoria de Acentejo y centros cívicos y/o socioculturales de la Punta de Hidalgo, Tejina, La Matanza, La Victoria, Icod de los Vinos y Adeje. La recogida de datos se realizó en diferentes tandas a lo largo de 9 años para cubrir distintos tramos de edad:

- Los datos correspondientes a participantes menores de 63 años fueron tomados entre febrero de 2010 y marzo de 2013.
- Los datos correspondientes a participantes mayores de 63 años fueron recogidos en dos tandas: la primera entre marzo de 2005 y diciembre de 2008, y la segunda desde noviembre de 2011 hasta abril de 2014.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

El protocolo de evaluación neuropsicológica se administró siguiendo dos órdenes alternativos (forma A y B), con el fin de contrabalancear la administración de las tareas. En todos los casos, la evaluación se llevó a cabo en dos sesiones efectuadas en dos días distintos. 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 4 se presentan las dos formas de administración.

Tabla 4

Orden de presentación de las pruebas neuropsicológicas en GENIC (forma A y B)

<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)	EHI
EHI	Información	Localización espacial	MMSE (LP)
MMSE (LP)	Test de Stroop	Información	8/30 SRT
8/30 SRT	JLOT	Test de Stroop	Dígitos
Dígitos	TAVEC (LP)	JLOT	PASAT
PASAT	Torre de Hanoi (curva de aprendizaje)	TAVEC (LP)	COWAT
COWAT		Torre de Hanoi (curva de aprendizaje)	8/30 SRT (LP)
8/30 SRT (LP)		BDRS	Funciones premotoras
Funciones premotoras		FAQ	FRT
FRT		GDS-VE / BDI	
BDRS			
FAQ			
GDS-VE / BDI			
Descanso de 30 minutos			
Textos I	Torre de Hanoi (LP)	Torre de Hanoi (LP)	Textos I
Fluidez de verbos	Dibujos I	Dibujos I	Fluidez de verbos
CTT	Subtest de Cubos	Subtest de Cubos	CTT
Textos II (LP)	PC-Vienna	PC-Vienna	Textos II (LP)
BNT	TMT – A	TMT – A	BNT
	Dibujos II (LP)	Dibujos II (LP)	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.2.4. Metodología empleada

3.2.4.1. Metodología para la operacionalización del DCS.

Los participantes fueron clasificados como grupo control (GC) si no expresaron ninguna queja cognitiva, o como participantes con quejas cognitivas si informaron de una o más quejas cognitivas en algunas de las 9 preguntas del cuestionario administrado (ver apartado 2.2.2.1. *Cuestionario de quejas cognitivas*).

Cuatro métodos fueron aplicados para operacionalizar el DCS en aquellos individuos con quejas cognitivas:

1. Aproximación basada en el marco conceptual del Deterioro Cognitivo Leve, de acuerdo a los criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) propuestos en el First Key Symposium de 2004 por Winblad et al. (2004). Estos criterios trataron de definir el DCL en base a la sintomatología de los pacientes, definiendo cuatro perfiles diferentes: amnésico de dominio único (DCLa) o múltiple (DCLa+), y no amnésico de dominio único (DCLna) o múltiple (DCLna+). En este estudio, estos criterios de clasificación clínica fueron ajustados al DCS para ser aplicados a las quejas cognitivas en lugar de la presencia de deterioro cognitivo objetivado. Dado que estos criterios enfatizan el perfil clínico de los pacientes con quejas, este método se llamará a partir de ahora *aproximación clínica*.

Por lo tanto, y de acuerdo a este marco conceptual, la aplicación de estos criterios al DCS resultaría en los siguientes subtipos:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- a. DCS amnésico de único dominio (DCSa), que comprendería personas con una única queja en memoria.
 - b. DCS amnésico de múltiples dominios (DCSa+), que agruparía a personas con una queja en memoria junto con una o más quejas en otros dominios distintos de la memoria.
 - c. DCS no amnésico de dominio único (DCSna), que comprendería individuos con una única queja en cualquier dominio cognitivo diferente de la memoria.
 - d. DCS no amnésico de múltiples dominios (DCSna+), que incluiría personas con dos o más quejas cognitivas en dominios diferentes de la memoria.
2. La segunda aproximación también se basa en el marco conceptual del DCL pero, en este caso, se pone mayor énfasis en el criterio de $-1,5$ desviaciones típicas por debajo de la media en pruebas cognitivas objetivas para definir el DCL. En contraste con la *aproximación clínica*, este método parte de las características psicométricas de los criterios aplicados originalmente para definir el DCL (Petersen et al., 1999). Por este motivo, esta método se denominará a partir de ahora *aproximación psicométrica* y será ajustada al DCS requiriendo $-1,5$ DT en la variable sumatoria de todas las quejas cognitivas.
3. Aproximación guiada por los propios datos. En este caso, la operacionalización del DCS se basa en la frecuencia y distribución de las distintas quejas cognitivas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

registradas en nuestra muestra. Por ello, esta método se denominará a partir de aquí *aproximación basada en frecuencias*.

4. Aproximación guiada por los propios datos tras analizar las relación de cada tipo de quejas con cambios cognitivos y clínicos. Esta aproximación parte del estudio previo de Amariglio et al. (2011) en el que se aplicaron modelos estadísticos predictivos para poner a prueba la relación entre diferentes tipos de quejas de memoria y un peor rendimiento cognitivo a nivel transversal (definido como una puntuación por debajo del percentil 10 en las pruebas neuropsicológicas administradas). En nuestro estudio, un peor rendimiento cognitivo no fue definido siguiendo un criterio psicométrico como en el estudio de Amariglio (<PC10), sino a partir de un componente cognitivo-clínico que refleje mayor “severidad clínica” al agrupar aquellas variables cognitivas relacionadas con variables de actividad funcional. Para ello se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

1. En primer lugar, un análisis de componentes principales (ACP) para estudiar la estructura de agrupación de las 67 variables cognitivas incluidas en este estudio y 4 variables de actividad funcional (extraídas de las puntuaciones obtenidas en el FAQ y las tres subescalas de la BDRS). El principal objetivo de este análisis es identificar ese posible componente que refleje mayor “severidad clínica” al agrupar medidas cognitivas y funcionales. Las puntuaciones en este componente fueron calculadas para cada participante en una nueva variable que fue empleada en los subsecuentes análisis. Al mismo tiempo, también se consigue reducir la gran dimensionalidad de los datos cognitivos y clínicos del protocolo empleado.
2. En segundo lugar, se utilizaron métodos multivariados de análisis de regresión múltiple incluyendo cada unas de las variables de los diferentes tipos de quejas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

cognitivas como variables predictoras y la puntuación en el componente de severidad clínica como variable criterio. El objetivo era identificar aquellas quejas cognitivas que mejor predicen este componente de “severidad clínica”, y por lo tanto, son clínicamente más relevantes.

3. Tras identificar las quejas asociadas a este componente de severidad clínica, se propuso un método para operacionalizar el DCS a partir de la presencia de estas quejas identificadas en los modelos de regresión.

Dado que este método se basa principalmente en un análisis multivariado de los datos (modelos de regresión múltiple), se denominará a partir de ahora *método multivariado*.

3.2.4.2. Metodología estadística.

Previo a la aplicación de los análisis estadísticos de los datos, un estudio exploratorio de los valores perdidos fue realizado para todas las variables cognitivas incluidas en el estudio. La proporción total de datos perdidos fue de un 2% a lo largo de todas las observaciones, siguiendo un patrón de distribución aleatorio de acuerdo a un test no paramétrico de homoscedasticidad ($p=.25$). Estos valores perdidos, por lo tanto, fueron imputados posteriormente empleando el método multivariado de *random forest* (RF). La nueva base de datos con los valores imputados fue guardada y utilizada en los siguientes análisis estadísticos.

Un análisis de componentes principales fue empleado durante el diseño del *método multivariado* (descrita en el apartado anterior 2.1.4.1. **Metodología para la operacionalización del DCS**). Este análisis se aplicó a 67 variables cognitivas y 4 variables clínicas de actividad funcional para la detección del componente/s de “severidad

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

clínica” que relacione ambos tipos de medidas (cognitivas y funcionales). El resto de los componentes extraídos del análisis también se utilizaron para otros análisis complementarios del estudio.

La técnica de *random forest* (RF) fue implementada para la caracterización de los grupos de DCS frente a los controles sin quejas cognitivas (CN), así como para el desarrollo de modelos de regresión.

A modo de resumen, la metodología de RF permite construir modelos supervisados de clasificación o regresión a partir de un conjunto de árboles clasificatorios o predictivos, respectivamente. Para la construcción de estos modelos, el RF se basa en la técnica de “*bootstrap aggregation*” que consiste en:

- (i) las observaciones (n=399 en este estudio) son separadas aleatoriamente en dos subgrupos: un 70% de las observaciones son seleccionadas para la construcción del modelo, mientras que la sub-muestra restante (30%) se emplea para poner a prueba el modelo construido previamente;
- (ii) un conjunto de árboles ensamblados (clasificatorios o de regresión) son entrenados a partir de esa sub-muestra de 70% de observaciones, utilizando una selección aleatoria de predictores para cada uno de los nodos de los árboles (en este estudio los predictores corresponderían con variables demográficas, clínicas y cognitivas);
- (iii) aquellos árboles que hayan mostrado el mejor rendimiento al predecir el grupo al que pertenece un individuo (para los modelos clasificatorios) o el valor de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

una nueva observación (para los modelos de regresión) son seleccionados para definir el modelo final;

- (iv) por último, este modelo se pone a prueba en el 30% de las observaciones restantes que no fueron empleadas en la construcción del modelo. Esta submuestra es referida como “*out-of-bag* (OOB)” y permite obtener una estimación del error de clasificación de los grupos y la importancia de las variables en el modelo (*Imp*). La importancia de una variable en este estudio refleja el error relativo en la clasificación de un grupo o predicción de una nueva observación cuando esa variable en concreto ha sido extraída del modelo. En las tablas correspondientes de estos análisis, se reportará el error de clasificación de los grupos y la importancia de las variables (*Imp*).

Además, también se recurrió a la estadística univariada para la descripción complementaria de los grupos de DCS frente a los controles sin quejas (CN). Se empleó por tanto análisis de comparación de medias mediante contrastes T o ANOVAS para las variables continuas. En los casos donde las variables continuas no cumplían con algún supuesto de normalidad de los datos, se recurrió a las técnicas no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Para los análisis post-hoc de comparaciones múltiples de los ANOVAS, se eligió el índice de Hochberg (Hochberg & Benjamini, 1990). Para comparaciones de variables categóricas, se empleó la prueba de Chi-cuadrado. Finalmente, análisis de correlación de Pearson y de correlación biseral puntual también fueron llevados a cabo para estudiar la relación entre las variables.

Todos los análisis se realizaron a partir de la herramienta ULLRToolbox.v.1.0.R desarrollada para el programa de análisis estadístico y programación *The R Project* (R

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Core Team, 2019) para Mac. En todos los casos, un nivel $p < 0.05$ fue considerado significativo.

3.3. Resultados.

3.3.1. Análisis descriptivos de la muestra.

Las características demográficas y clínicas de la muestra están recogidas en la Tabla 5. La media de edad de la muestra es de 58.2 años, extendiéndose en un amplio rango de edad que comprende entre los 33 y 86 años. La muestra está equiparada en sexo, por lo que no se encuentran diferencias significativas entre la proporción de hombres y mujeres (mujeres: 54.89%, $\chi^2(1) = 3.81$, $p = .051$).

La educación de los participantes se midió a partir del máximo nivel de estudios alcanzado en el sistema educativo reglado, siendo clasificados en cinco niveles: analfabetismo (0), lectoescritura (1), estudios primarios (2), estudios secundarios (3) y estudios universitarios (4). La mayoría de los participantes alcanzaron los estudios primarios (35%), universitarios (30%) o secundarios (23%), mientras que una proporción significativamente más baja eran analfabetos (0,7%) o sólo tenían lectoescritura (11%) ($\chi^2(4) = 152.22$, $p < .001$). La puntuación obtenida en el subtest de Información del WAIS-III también se utilizó como medida complementaria del nivel educativo o inteligencia cristalizada. En esta muestra, la media en el subtest de Información del WAIS-III es de 15,57 y las puntuaciones se extienden en un rango de 5 a 27 puntos.

Por otro lado, el estado cognitivo general fue medido a partir del *Mini-Mental State Examination* (MMSE), y el nivel de funcionalidad a partir de las escalas BDRS y FAQ. Las puntuaciones obtenidas en estas tres escalas son indicativas de normalidad en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

todos los casos, dado que los participantes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios establecidos por el *SCD-Initiative working group* (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). En este estudio, posibles diferencias en estas escalas reflejan, únicamente, variabilidad cognitiva o funcional a nivel subclínico.

La sintomatología depresiva se valoró mediante dos escalas diferentes en función de la edad de los participantes: *Geriatric Depression Scale* (GDS) para participantes de 63 años o mayores y, el Inventario de Depresión de Beck (BDI) para menores de 63 años. La media en ambas medidas refleja ausencia de sintomatología depresiva clínicamente relevante. No obstante, estos tests se encuentra en dos escalas diferentes, lo que compromete su comparación en los subsiguientes análisis al utilizar la muestra completa incluyendo todas las edades. Para resolver este problema, ambas escalas se unificaron en una única medida mediante la transformación de las puntuaciones directas en puntuaciones tipificadas, representando el nivel de sintomatología depresiva general.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 5

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de estudio de GENIC

Variable	N	Media (DT)/Porcentaje	Min.-Máx.
Edad	399	58.2 (11.5)	33-86
Sexo, % mujer	399	55	-
Nivel educativo, % (0/1/2/3/4) ^a	399	1/35/11/23/30	-
Subtest Información WAIS-III	394	15.6 (6.2)	5-27
MMSE	399	28.7 (1.3)	26-30
BDRS	399	0.6 (0.9)	0-3.5
FAQ	399	0.3 (0.8)	0-5
BDI	173	5.7 (4.5)	0-23
GDS	226	2.2 (2.3)	0-11
Sintomatología depresiva ^b	399	0 (1)	1.3-3.9
Quejas cognitivas, %	399	53	-
Total de quejas cognitivas	399	0.9	0-6

Nota: WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, 3ª edición; MMSE = Mini Mental State Examination; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale; FAQ = Functional Activity Questionnaire; BDI = Beck Depression Inventory; GDS = Geriatric Depression Scale.

^a 0 = analfabetismo; 1 = estudios primarios sin finalizar; 2 = estudios primarios finalizados; 3 = estudios secundarios finalizados; 4 = estudios universitarios.

^b Los valores de la variable de sintomatología depresiva corresponde a la combinación de las puntuaciones típicas obtenidas en las dos escalas de estado de ánimo. Estas escalas fueron administradas diferencialmente dependiendo de la edad de los participantes: *Geriatric Depression Scale* (GDS) para individuos ≥ 63 años y la *Beck Depression Inventory* para los < 63 años.

3.3.2. Frecuencia de las quejas cognitivas

En general, más de la mitad de los individuos (53%, n=212) expresó, al menos, una queja en alguno de los 9 dominios cognitivos explorados. La Figura 3 muestra la frecuencia para las variables del número total de quejas expresadas (Figura 3.A) y para cada uno de los tipos de quejas cognitivas registradas (Figura 2.B). En el histograma de la Figura 3.A, la variable del número total de quejas cognitivas muestra una distribución asimétrica positiva, donde la gran mayoría de los participantes reportan tan solo una queja. A medida que el número de quejas aumenta, la proporción de individuos es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

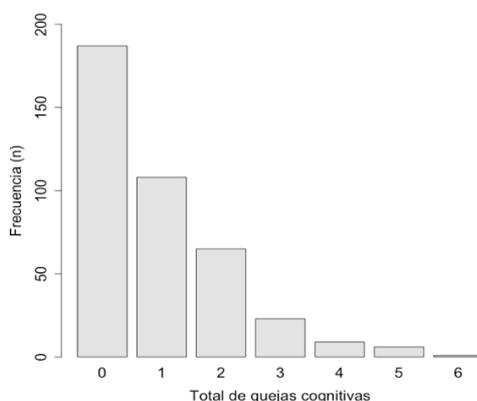
Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

significativamente menor y no hubo ningún participante que reportara más de 6 quejas en total.

Si atendemos al tipo de queja expresada, el gráfico circular de la Figura 3.B, muestra que la queja en denominación fue la más frecuente (36%) seguida por la queja en memoria (27%), mientras que la proporción de otros tipo de quejas es considerablemente menor.

A



B

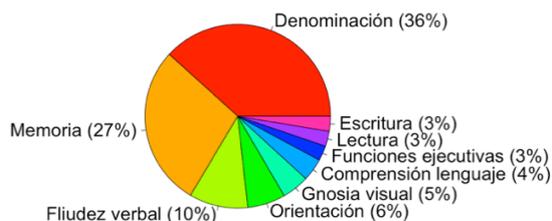


Figura 3. (A) Distribución del total de quejas cognitivas; (B) Frecuencia del tipo de queja cognitiva.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.3.3. *Identificación de subtipos de DCS a partir de las aproximaciones de operacionalización.*

Los participantes que presentaron quejas cognitivas subjetivas (53%, n=212) fueron clasificados como DCS atendiendo a las cuatro aproximaciones de operacionalización planteadas (ver apartado 2.2.4.1. *Metodología para la operacionalización del DCS*). El resto de participantes sin quejas cognitivas (47%, n=187) fueron clasificados como grupo control (CN). En la Tabla 6 se recogen las principales características demográficas y clínicas del grupo control (CN) y los diferentes grupos de DCS.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 6

Características socio demográficas y clínicas de los subtipos de DCS en cada aproximación de operacionalización.

	(A) GC			(B) Aproximación clínica			(C) Aproximación psicométrica			(D) Aproximación basada en frecuencia			(E) aproximación multivariada		
	DCS-a	DCS-a+	DCS-na	DCS-na+	DCS-na	DCS-na+	SCD-PC90	P	amSCD	anSCD	am-anSCD	atSCD	P	SCD-multivariad	P
N (%)	187 (47)	40 (10)	67 (17)	68 (17)	37 (9)	<.001 ^a	104 (26)	-	40 (12)	52 (16)	29 (9)	19 (6)	<.001 ^a	72 (24)	-
Edad, años	55.66 (11.3)	61.63 ^b (11.9)	59.28 ^b (10.7)	63.73 ^b (9.8)	<.001	62.37 (11.2)	<.001	57.38 (11.5)	58.59 (10.6)	60.02 ^b (10.4)	57.05 (12.0)	57.05 (12.0)	.132	61.93 (11.9)	<.001
Sexo, % mujeres	40	60	60	60	70	.040	64	.010	60	60	55	63	.275	67	.085
Subtest de Información (WAIS-III)	16.27 (6.3)	14.76 (6.3)	14.92 (5.9)	15.54 (6.3)	.296	15.04 (6.3)	.111	14.73 (6.1)	16.35 (6.3)	15.14 (5.7)	13.84 (12.0)	13.84 (12.0)	.294	14.49 (6.3)	.060
MMSE	28.73 (1.3)	28.95 (1.2)	28.68 (1.2)	28.57 (1.2)	.227	28.46 (1.2)	.030	28.95 (1.2)	26.90 (0.9)	28.61 (1.2)	28.89 (1.2)	28.89 (1.2)	.686	28.43 (1.3)	.011
FAQ	0.28 (0.7)	0.30 (0.6)	0.31 (0.7)	0.30 (0.7)	.068	0.28 (1.0)	.092	0.30 (0.6)	0.14 (0.4)	0.32 (0.7)	0.42 (0.1)	0.42 (0.1)	.849	0.54 (1.0)	.024
BDRS	0.43 (0.8)	0.51 (0.8)	0.65 (0.9)	0.92 (1.1) [†]	<.001	0.99 (1.1)	<.001	0.51 (0.8)	0.62 (1.0)	0.66 (0.9)	0.84 (1.0)	0.84 (1.0)	.098	1.09 (1.1)	<.001
Simpt. depresiva	-0.54 (-1.3-3.0)	-0.10 ^b (-1.3-2.1)	0.34 ^b (-1.0-3.9) [†]	-0.10 ^b (-1.3-3.0) [†]	<.001	0.34 (-1.0-3.9)	<.001	-0.10 ^b (-1.3-2.1)	0.34 ^b (-0.8-2.1)	-0.10 ^b (-1.3-3.0)	-0.10 ^b (-1.0-3.5)	-0.10 ^b (-1.0-3.5)	<.001	0.34 (-1.0-3.9)	<.001

Nota: Los valores en la tabla se corresponden con la medida seguida de la desviación típica, exceptuando en la variable de sintomatología depresiva, donde se reporta la mediana seguida de los valores mínimos y máximos. Todos los p valores corresponden a análisis en los que se compara cada grupo de DCS frente al grupo control (GC), excepto para aquellos indicados con *. GC = grupo control sin quejas; DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCSa = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de único dominio; DCSa+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de múltiples dominios; DC-Sha = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de único dominio; DC-Sha+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de múltiples dominios; SCD-PC90 = Deterioro Cognitivo Subjetivo definido por la presencia de dos o más quejas cognitivas subjetivas, correspondiente con el percentil 90 en la variable total de quejas; anDCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico; amDCS = amnésic. Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico y anónimo; atDCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo atípico; DCS-multivariado = Deterioro Cognitivo Subjetivo definido por la presencia de quejas cognitivas subjetivas de fluidez verbal, comprensión del lenguaje y/o de escritura, única o en combinación con otras quejas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 19/07/2019 10:37:39

José Domingo Barroso Ribal
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 11:07:49

Daniel Ferreira Padilla
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 20:28:29

cognitivas en otros dominios; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª Edición; MMSE = Mini Mental State Examination; FAQ = Functional Activity Questionnaire; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale.

^a La prueba de χ^2 fue usada para investigar diferencias de frecuencia entre los subtipo de DCS, incluidos en las aproximaciones *clínica* y *según la frecuencia* (el GC no fue incluido en estos análisis).
 Contrastes *post-hoc*: **DCSna vs. DCsa**: $\chi^2(1)=7.26$, $p=.007$; **DCSna vs. DCsna+**: $\chi^2(1)=9.15$, $p=.002$; **DCsa+ vs. DCsa**: $\chi^2(1)=6.81$, $p=.009$; **DCsa+ vs. DCsna+**: $\chi^2(1)=8.65$, $p=.003$; **ansCD vs. am-ansCD**: $\chi^2(1)=6.53$, $p=.011$; **ansCD vs. atsCD**: $\chi^2(1)=15.34$, $p<.001$; **ansCD vs. atSCD**: $\chi^2(1)=7.47$, $p=.006$.
^{†††} Significativamente diferente del GC ($p<.05$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

a) Aproximación clínica (Tabla 6B):

Los participantes fueron clasificados en 4 subtipos de acuerdo a la adaptación de los criterios diagnósticos del DCL propuestos por Winblad et al. (2004): i) Deterioro cognitivo subjetivo amnésico de único dominio (DCSa), que incluye individuos con una única queja en memoria; ii) Deterioro cognitivo subjetivo amnésico de múltiples dominios (DCSa+), que incluye individuos con dos o más quejas en memoria y otro dominio; iii) Deterioro cognitivo subjetivo no amnésico de dominio único, incluyendo personas con un quejas en cualquier dominio diferentes de la memoria; y iv) Deterioro cognitivo subjetivo no amnésico de múltiples dominios (DCSna+), que engloba a todos aquellos con dos o mas quejas en dominios diferentes de la memoria.

En general, esta aproximación fue capaz de identificar y clasificar al 100% de los participantes con quejas cognitivas subjetivas. Si atendemos a la clasificación en los 4 subtipos previamente mencionados, los grupos de SCDna (17%) y SCDa+ (17%) resultaron ser los más frecuentes en comparación con SCDa (10%) y SCDna+ (9%) (ver Tabla 6B).

b) Aproximación psicométrica (Tabla 6C):

Esta aproximación parte del criterio psicométrico validado en DCL -1,5 desviaciones típicas por debajo de la media en pruebas de rendimiento cognitivo objetivas (Petersen et al., 1999). Este criterio basado en propiedades psicométricas se puede trasladar al DCS y aplicarse al número total de quejas cognitivas subjetivas expresadas. No obstante, esta variable total de quejas mostró una marcada distribución asimétrica positiva en esta muestra, incumpliendo el supuesto de normalidad (Figura 3.A). Dada su distribución, se seleccionó el percentil 90 en vez de -1,5 desviaciones típicas como punto

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

de corte. En esta muestra, el percentil 90 correspondía con dos quejas o más, por lo que todos aquellos individuos con dos o más quejas fueron clasificados como SCD-PC90 bajo este criterio (ver Tabla 6C). Esta aproximación fue capaz de detectar al 73% de la muestra de participantes con quejas cognitivas subjetivas.

c) Aproximación basada en frecuencias (Tabla 6D):

Para este método, se exploró la variable total de quejas en combinación con el los dieferentes tipos de quejas expresada. Para ello, primero se dividió la variable total de quejas en cuartiles con el fin de facilitar la exploración. El primer cuartil (Q1) de esta variable sumatoria se corresponde con 0 quejas, el segundo cuartil (Q2) con 1 queja, el tercer cuartil (Q3) con dos quejas y, el cuarto cuartil (Q4) con 3 quejas o mas. A continuación, se exploró el cruce de la frecuencia de cada tipo de queja en los cuatro cuartiles de la variable total de quejas. No obstante, dada la complejidad de explorar nueve tipos diferentes de quejas simultáneamente y la sobrerrepresentación de las quejas de memoria y denominación en contraste con las siete restantes, en este estudio sólo se reporta la proporción de las quejas más frecuentes en la muestra, es decir, las quejas de denominación y memoria. La distribución de estos dos tipos de quejas en los cuatro cuartiles de la variable del total de quejas se representa mediante una tabla cruzada recogida en la Figura 4. A partir de la exploración de esta tabla, surgieron los siguientes grupos de DCS: i) DCS amnésico (amDCS), que engloba todos aquellos individuos con una única queja en memoria; ii) DCS anómico (anDCS), que comprende los participantes con una única queja en denominación; iii) DCS combinado (am-anDCS), que recoge aquellas personas con dos quejas en denominación y memoria y; iv) DCS atípico (atDCS), comprendiendo todos aquellos con quejas en cualquier dominio cognitivo diferente de la memoria o la denominación.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En este estudio, esta aproximación clasificó con DCS a un 82% del total de personas con quejas cognitivas subjetivas. En cuanto a los subtipos identificados dentro de esta aproximación, una proporción significativa de personas con quejas fueron clasificadas como de DCS anómico (16%) o DCS amnésico (12%) en comparación con el grupo de DCS atípico (6%). Además, el grupo de DCS anómico también fue significativamente mayor que el DCS combinado (9%) (ver Tabla 5).

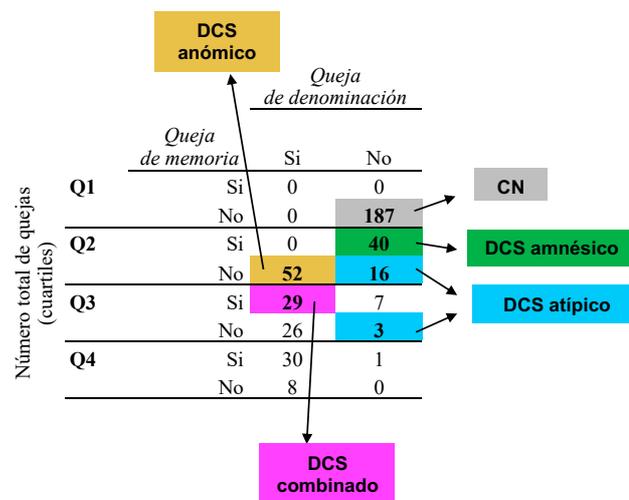


Figura 4. Análisis de cuartiles de las quejas cognitivas subjetivas e identificación de los subtipos de DCS de acuerdo a la aproximación según frecuencias. La tabla cruzada representa la variable del número total de quejas dividida en cuartiles por la variable de queja en memoria y por la variable de queja en denominación. Los cuartiles en la variable del número total de quejas se corresponde con: Q1 = cero quejas; Q2 = una queja; Q3 = dos quejas; Q4 = tres o más quejas.

d) Método multivariado (Tabla 6E):

Con el objetivo de detectar aquellas quejas cognitivas que se relacionan con un peor estado cognitivo y funcional sub-clínico, en este método se llevaron a cabo un primer análisis de componentes principales y un análisis de regresión con *randm forest*. El procedimiento se detalla a continuación:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1. Análisis de componentes principales (ACP):

Se llevó a cabo un análisis de componentes principales (ACP) sobre las medidas cognitivas y de actividad funcional con el fin de aislar el/los componente/s en los que ambos tipos de medidas (cognitiva y funcional) estén representadas y, por lo tanto, reflejen mayor severidad clínica-cognitiva. En concreto, en este análisis se incluyeron 67 variables relacionadas con el rendimiento cognitivo en diferentes dominios y 4 medidas de actividad funcional tomadas a partir de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario FAQ y en las tres sub-escalas de las BDRS (a. Cambios en las actividades de la vida diaria; b. Hábitos; y c. Cambios de personalidad y conducta).

Previo a realizar el análisis de componentes principales, se determinó si la muestra era adecuada para este análisis y si existía suficiente correlación entre las variables incluidas. Los resultados mostraron que la muestra era adecuada para este análisis de acuerdo al coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin ($KMO=0.95$) y que existía suficiente correlación entre las variables incluidas de acuerdo al test de esfericidad de Barlett ($\chi^2(2556) = 20612, p < .001$). De esta manera, un primer análisis de componentes principales se llevó a cabo para explorar los auto-valores asignados a cada variable y, así, determinar el número óptimo de componentes a extraer (Figura 5). Tras realizar un análisis paralelo (Horn, 1965), se concluyó que el número óptimo de componentes a extraer eran cinco.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

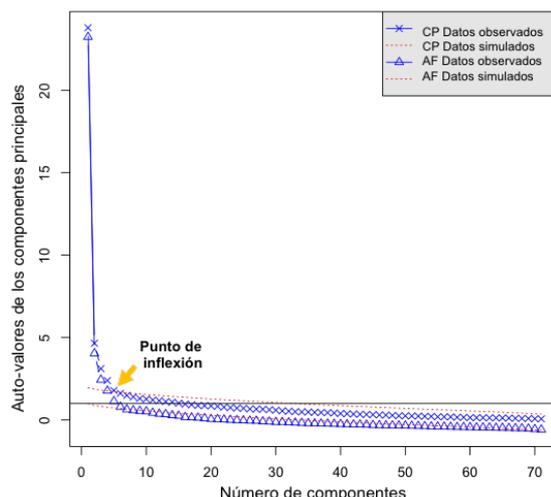


Figura 5. Gráfico de sedimentación de los auto-valores asociado a cada componente y factor posible ($n=71$) en el análisis de componentes principales (ACP). Para determinar el número óptimo de componentes a extraer, se representa tanto los datos observados en la muestra de estudio (valores en azul) versus los datos simulados en la que no existe una estructura determinada (los datos no se agrupan por componentes) (valores en rojo). El punto de inflexión para determinar un número óptimo de componentes lo determina el punto en el que la pendiente de la curva cambia drásticamente. CP = componente principal; AF = análisis factorial.

El análisis de componentes principales se llevó a cabo de nuevo indicando, en esta ocasión, la extracción de 5 componentes. A continuación se obtuvo el factor de ponderación de cada variable en los cinco componentes tras aplicar una rotación ortogonal *varimax* (ver Anexo 1, Tabla 19). El factor de ponderación es un coeficiente de regresión que indica la importancia o peso que tiene una variable en cada uno de los componentes. Esto permite comprender la estructura de los diferentes componentes y caracterizarlos en función de aquellas variables que muestren mayor relación con cada uno de ellos. En este estudio, un factor de ponderación es considerado como significativo cuando alcanza un valor igual o superior a 0.25. Al final de la Tabla 19 del Anexo 1 también se exponen los auto-valores y el porcentaje de varianza explicada para cada uno de los cinco componentes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Los componentes #1, #2 y #5 explican el 12% de la varianza cada uno, e incluyen variables relacionadas con funciones visuales, de memoria verbal declarativa y funciones premotoras y ejecutivas respectivamente. El componente #3 explica el 8% de la varianza e incluye medidas de memoria visual. Por último, el componente #4 explica el 5% de la varianza y es el único que agrupó medidas de funcionalidad junto con medidas cognitivas. Concretamente, este componente incluye las puntuaciones obtenidas en el FAQ y la sub-escala de “cambios en las actividades de la vida diaria” de la BDRS, junto con medidas cognitivas de memoria episódica, fluidez semántica y discriminación visual. Las otras dos medidas de actividad funcional obtenidas en las sub-escalas de hábitos y cambios de personalidad de la BDRS no se agruparon en ninguno de los componentes extraídos.

De acuerdo a estos resultados, el cuarto componente (#4), fue identificado como el componente de “severidad clínica-cognitiva” y se seleccionó para los siguientes análisis multivariados dentro de esta método de operacionalización.

2. Análisis de regresión múltiple con *random forest*:

Tras aislar el componente clínico-cognitivo de interés (#4), se diseñó un modelo de regresión con *random forest* con el objetivo de predecir este componente a partir de las nueve variables de quejas cognitivas. Además, junto con las variables de las quejas, también se incluyeron como predictores las variables de edad, sexo, la puntuación en el subtest de Información del WAIS-III y la sintomatología depresiva, dado su posible papel modulador en la relación entre las quejas y el rendimiento cognitivo/actividad funcional. Como se puede observar en la Figura 6, los resultados mostraron que el nivel educativo es la variable más importante para predecir este componente. No obstante las

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

quejas en escritura, fluidez verbal y comprensión del lenguaje, junto con el sexo, también entraron en el modelo, mostrando cierta importancia a la hora de predecir este componente. Análisis de correlación a posteriori se llevaron a cabo para determinar la relación par a par del componente con cada una de estas variables predictoras. Los resultados mostraron que, un peor estado clínico y cognitivo reflejado por este componente estaba asociado con un menor nivel educativo ($r=0.28$), el sexo femenino ($r_{pb}=-0.04$) y la presencia de quejas en escritura ($r_{pb}=-0.23$), fluidez verbal ($r_{pb}=-0.03$) y comprensión del lenguaje ($r_{pb}=-0.10$).

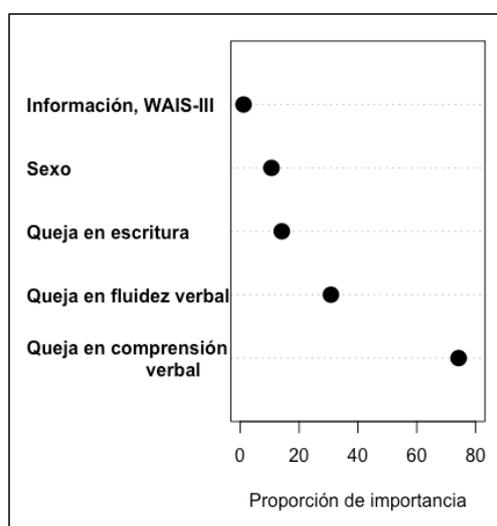


Figura 6. Gráfica de puntos que representa la proporción de importancia de cada variable introducida en el modelo de regresión con *random forest* para predecir el componente de severidad clínica-cognitiva en la aproximación multivariada (#4).

3. Clasificación del grupo de DCS:

De acuerdo a estos resultados, los individuos que mostraran quejas en alguno de estos tres componentes del lenguaje (escritura, fluidez verbal y/o comprensión del lenguaje), fueron clasificados como DCS, con independencia de si también reportaban quejas en otros dominios. Atendiendo a este criterio, la aproximación *multivariada* fue capa de identificar al 24% de las personas con quejas cognitivas subjetivas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2.3.2.1. Comparación de las cuatro aproximaciones de operacionalización del DCS.

La superposición de las cuatro aproximaciones para la operacionalización del DCS fue explorada y representada en la Figura 7. Dada las características de la *aproximación clínica*, esta es capaz de clasificar a la totalidad de los individuos con quejas cognitivas, mostrando una gran sensibilidad para la detección del DCS. El resto de las aproximaciones se solapan con esta *aproximación clínica*, mostrando dos grandes grupos: i) un grupo definido por las aproximaciones *clínica* y *basada en frecuencias*, que representan el 48% de los individuos con quejas. A este grupo también incluye un 18% que también son clasificados por el método *psicométrico* al presentar dos o más quejas. Este grupo, por lo tanto, muestra una gran sensibilidad para clasificar a los individuos con quejas cognitivas, pues incluye los sub-grupos de DCS amnésico y anómico, definidos por la presencia de aquellas quejas más frecuentes (memoria y denominación) y clasificados por la aproximación *basada en frecuencias*; ii) un segundo grupo está definido por el solapamiento de las aproximaciones *clínica* junto con la *psicométrica* y el *multivariada*, los que cuales representan el 24%.

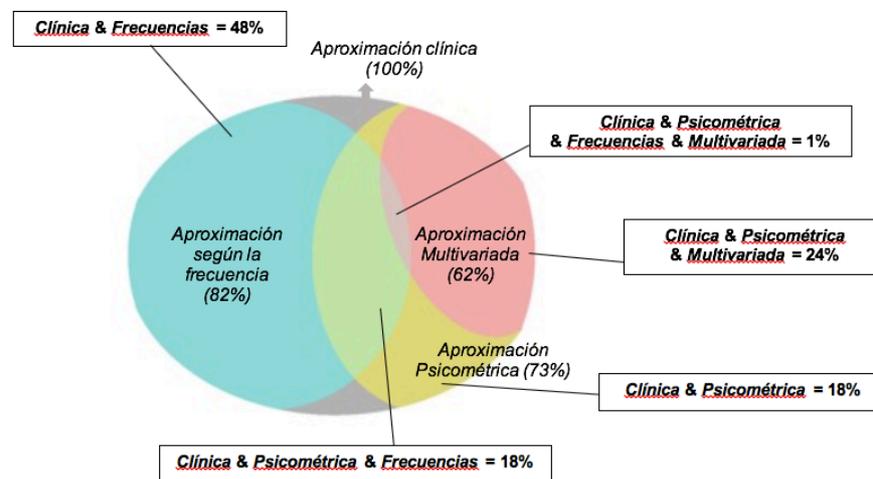


Figura 7. Diagrama de Venn que representa la proporción de los participantes clasificados como DCS por las cuatro aproximaciones de operacionalización.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.3.4. Caracterización clínica y cognitiva de los grupos de DCS.

Cuatro modelos clasificatorios fueron desarrollados mediante *random forest* para caracterizar a los subgrupos de DCS identificados en cada una de las métodos de operacionalización. Los modelos incluyeron como medidas clasificatorias las variables socio-demográficas de edad, sexo y educación estimada mediante la puntuación en la subescala de Información; , clínicas de funcionalidad (FAQ y las tres subescalas de BDRS) y sintomatología depresiva; y las variables cognitivas 67 especificadas en la el análisis de componentes principales (Ver Tabla 19 del Anexo 1). Los resultados obtenidos en los cuatro modelos muestran una mala clasificación para los diferentes grupos de DCS de acuerdo a estas variables demográficas, clínicas y cognitivas. Es decir, con independencia de la aproximación de operacionalización empleada, los grupos de DCS eran comparables al grupo control sin quejas (Tabla 7).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 7

Modelos de clasificación de random forest según variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo objetivo para los subtipos de DCS en cada aproximación de operacionalización.

Modelo 1 Clínical	Modelo 2 Psicométrica	Modelo 3 Según la frecuencia	Modelo 4 Multivariada
N= 399	N= 291	N= 327	N= 246
Error esperado = 80%	Error esperado = 50%	Error esperado = 80%	Error esperado = 50%
<i>Error de clasificación:</i> GC (n=187): 5.4%	<i>Error de clasificación:</i> GC (n=187): 14.1%	<i>Error de clasificación:</i> GC (n=187): 0%	<i>Error de clasificación:</i> GC (n=187): 2.2%
DCSa (n=40): 100%	DCS-PC90 (n=104): 56.7%	amDCS (n=40): 100%	DCS-multivariado (n=59): 71.2%
DCSa+ (n=67): 77.6%		anDCS (n=52): 100%	
DCSna (n=68): 100%		am-anDCS (n=29): 100%	
DCSna+ (n=37): 100%		atDCS (n=19): 100%	

Note: Resumen del resultado de los modelos de clasificación para cada aproximación de operacionalización de DCS según variables socio-demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo. La interpretación de la capacidad de clasificación se realiza en base al error de clasificación. Para el modelo sea fiable en la discriminación de cada grupo, el error de clasificación de cada uno de ellos debe ser menor que el error esperado. GC = grupo control sin quejas; DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCSa = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de único dominio; DCSa+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de múltiples dominios; DCSna = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de único dominio; DCSna+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de múltiples dominios; SCD-PC90 = Deterioro Cognitivo Subjetivo definido por la presencia de dos o más quejas cognitivas subjetivas, correspondiente con el percentil 90 en la variable total de quejas; anDCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico; amDCS = amnésico Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico; am-anDCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico y amnésico; atDCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo atípico; DCS-multivariado = Deterioro Cognitivo Subjetivo definido por la presencia de quejas cognitivas subjetivas de fluidez verbal, comprensión del lenguaje y/o de escritura, única o en combinación con otras quejas en otros dominios.

A pesar de que estos resultados eran esperables para estas variables debido a la propia definición de DCS, posibles cambios a nivel sub-clínico pueden darse en estas variables, presentando un rendimiento cognitivo límite de acuerdo a su edad, nivel educativo y sexo. Además, esto puede variar entre diferentes grupos de DCS dependiendo del método empleado para operacionalizar el DCS. Estas diferencias pueden ser captadas mediante el estudio de los perfiles asociados a esos grupos de DCS. De esta manera, se llevó a cabo una exploración de los perfiles clínico-cognitivos de los participantes con quejas. En primer lugar, el percentil 10 fue seleccionado como punto de corte para definir un perfil clínico-cognitivo límite. A continuación, los participantes con quejas que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

mostraban un rendimiento o puntuaciones por debajo del percentil 10 fueron identificados. Por último, se estudió su pertenencia a los grupos de DCS y se representaron en la Figura 8. Con el objetivo de simplificar y facilitar la visualización de estos datos, en la gráfica únicamente se muestra el perfil en los cinco componentes extraídos del análisis de componentes principales realizado previamente, dado que mostraron ser representativos de estos dominios. Las variables que conforman el componente 4 de severidad clínica-cognitiva también fueron exploradas independiente dada su relevancia en este estudio al mostrar una asociación con otras variables clínicas de funcionalidad. Las puntuaciones en cada una de estas variables fueron previamente ajustada por edad, sexo y nivel educativo (puntuación directa en el subtest de Información) mediante análisis de regresión múltiple.

Tal y como puede observarse, la aproximación multivariada identificó al grupo de DCS en el componente 4 de severidad clínica, tal y como cabía esperar. No obstante, este grupo también presentó un peor rendimiento en el componente 2 de memoria verbal episódica. Además de ello, los grupos de DCS que incluyen la presencia de quejas de memoria (DCSa, DCSa+, DCS amnésico), mostraron un peor rendimiento en funciones ejecutivas y premotoras (componente 5), además de algunas medidas de memoria incluidas en el componente 4. Por último, el grupo de DCSna+ (método clínico), mostraron peor rendimiento en el componente 3 relacionado con memoria visual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

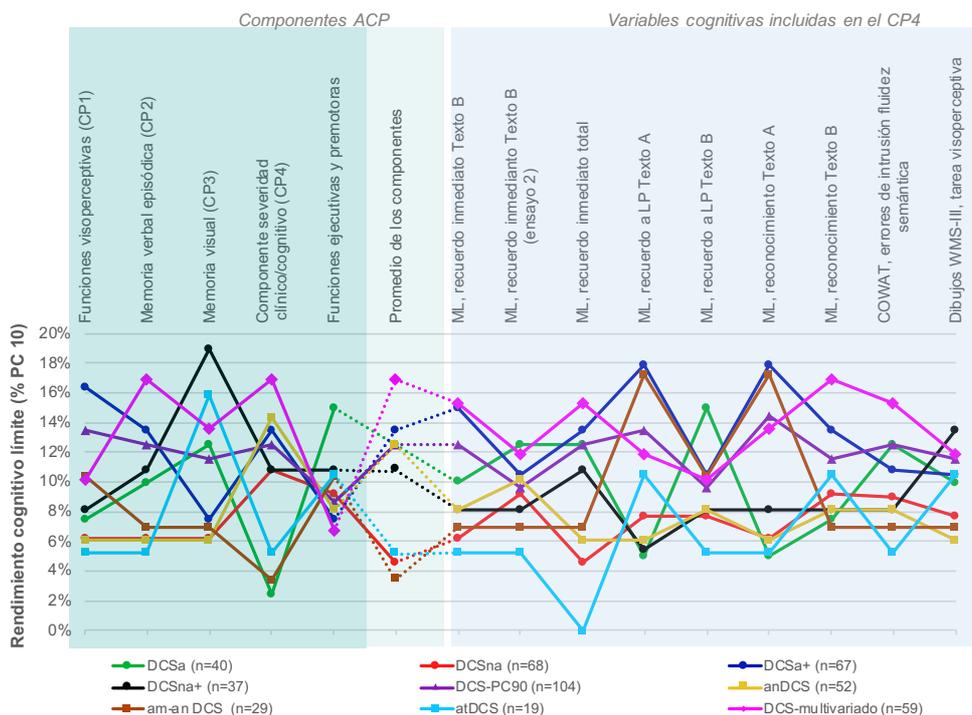


Figura 8. Perfil cognitivo de los subtipos de DCS – Rendimiento cognitivo límite. El porcentaje de individuos con un rendimiento cognitivo por debajo del percentil 10 fue representado dentro de cada subtipo de DCS. El eje vertical recoge el porcentaje de personas con quejas por debajo del percentil 10 en cada componente cognitivo o prueba. Un valor elevado en este eje señala mayor porcentaje con un perfil cognitivo límite. CP = componente principal; ML = Prueba de memoria Lógica de la batería Wechsler Memory Scale – 3ª edición (WMS-III); DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCSa = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de único dominio; DCSa+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo amnésico de múltiples dominios; DCSna = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de único dominio; DCSna+ = Deterioro Cognitivo Subjetivo no amnésico de múltiples dominios; SCD-PC90 = Deterioro Cognitivo Subjetivo definido por la presencia de dos o más quejas cognitivas subjetivas, correspondiente con el percentil 90 en la variable total de quejas; anDCS = Deterioro Cognitive Subjetivo anómico; am-anDCS = amnesic Deterioro Cognitive Subjetivo amnésico; am-anDCS = Deterioro Cognitive Subjetivo amnésico y anómico; atDCS = Deterioro Cognitive Subjetivo atípico; DCS-multivariado = Deterioro Cognitive Subjetivo definido por la presencia de quejas cognitivas subjetivas de fluidez verbal, comprensión del lenguaje y/o de escritura, única o en combinación con otras quejas cognitivas en otros dominios.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.4. Discusión

En el presente estudio se han aplicado diferentes métodos para operacionalizar el DCS con el objetivo de identificar y definir diferentes subtipos de individuos con quejas cognitivas subjetivas. Esto nos permite responder parcialmente a una de las grandes prioridades en el campo de estudio del DCS, aportando evidencias sobre cuál es el mejor acercamiento para definir criterios diagnósticos que reflejen la heterogeneidad inherente al concepto de DCS. Para ello, hemos seleccionado una muestra extraída de la comunidad con un amplio rango de edad, y se han explorado las quejas en diferentes dominios cognitivos. En primer lugar, se han aplicado y comparado los cuatro métodos de operacionalización en todos aquellos individuos que expresaron quejas cognitivas en uno a varios de los dominios explorados. Posteriormente, los grupos extraídos de cada método fueron caracterizados frente a un grupo control sin quejas de acuerdo a diferentes medidas de naturaleza demográfica, clínica y cognitiva.

En primer lugar, observamos que más de la mitad de los participantes (53%) expresaron al menos una queja en algunos de los dominios cognitivos expresado, siendo consistente con algunos estudios llevados a cabo en poblaciones similares (Chary et al., 2013; Dik et al., 2001c; Luck et al., 2015; van Oijen, de Jong, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2007a). No obstante, los datos de prevalencia de las quejas en población general es muy controvertido, puesto que los datos varían en un rango muy amplio que se extiende entre el 12,3% y 57% (van Harten et al., 2018). Esta gran variabilidad de la frecuencia en que se expresan quejas durante el envejecimiento se debe, entre otros motivos, al uso de diferentes medidas subjetivas del rendimiento cognitivo. La gran mayoría de los estudios en población general usa únicamente una pregunta para valorar las quejas cognitivas y ésta suele estar restringidas al componente de memoria (Rabin et al., 2015). En un estudio reciente de VanHarten (2018) donde incluyen 1,167 individuos mayores de 70 años y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

exploran las quejas en diferentes dominios cognitivos mediante el ECog, reportaron que casi todos los participantes expresaron al menos una queja ocasional, con una prevalencia que alcanza hasta el 91,6%. Esta proporción de personas con quejas contrasta en gran medida con la frecuencia encontrada en este estudio, en el que tan sólo el 53% reportaron quejas cognitivas. No obstante, el estudio de VanHarten et al. (2018) tiene en cuenta que no todas las quejas son igual de importantes, especialmente cuando se trata de predecir el riesgo de desarrollar DCL de forma incipiente. De esta manera, los autores diferencian entre quejas ocasionales y quejas que son consistentes en el tiempo, demostrando que la consistencia en expresar una queja cognitiva es un factor relevante que predice el desarrollo de deterioro cognitivo patológico en el futuro. La prevalencia de las personas que reportaron únicamente quejas de forma consistente, y no ocasional, fue del 57%. Esta prevalencia se acerca en mayor medida a la prevalencia de quejas encontrada en nuestro estudio (53%). Esta similitud de prevalencias podría indicar que nuestro cuestionario no sólo mide quejas en diferentes dominios, sino que, al ser formuladas como cambios en los últimos 6 meses, reflejan también consistencia a lo largo del tiempo, una propiedad que ha demostrado mantener una relación con el desarrollo de deterioro cognitivo objetivable.

Las dos primeras aproximaciones de operacionalización, aproximación *clínica* y *psicométrica*, estaban guiadas por hipótesis derivadas de los criterios establecidos para el diagnóstico del DCL (Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). La aproximación *clínica*, por un lado, fue capaz de clasificar al total de las personas, mostrando una gran sensibilidad. Dentro de este criterio, a su vez, se identificaron diferentes subtipos en función de la presencia o ausencia de quejas de memoria, y en función de la presencia de una sola queja o de varias de ellas. La aproximación *psicométrica*, por el otro lado, establece un criterio más estricto al exigir la presencia de dos o más quejas para considerar el DCS, correspondiente con el percentil 90 de la variable total de quejas. En este caso,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

este criterio únicamente clasificó como DCS al 73% de los casos con quejas cognitivas subjetivas.

En su conjunto, ambas aproximaciones basadas en hipótesis, mostraron que una alta proporción de individuos (73%) expresó dos o más quejas (aproximación *psicométrica*), similar a estudios previos en los que se estudia el DCS considerando el número total de quejas expresadas (Amariglio et al., 2011). Además, según el criterio *clínico*, el subtipo de DCS amnésico de múltiples dominios (DCSa+) fue uno de los subtipos más frecuentes. Ambos hallazgos apoyan la idea de que el DCS es una condición multi-dominio en la mayoría de los casos y, por lo tanto, heterogénea en la manifestación de diferentes tipos de quejas (La Joie et al., 2016; van Harten et al., 2018). En contraste, muchos de los estudios en la literatura únicamente han explorado aquellas personas con quejas de memoria, debido a un enfoque más focalizado hacia el estudio de fases preclínicas de la EA (Rabin et al., 2015). Además, estos estudios también incluyen muestras clínicas más homogéneas que las de estudio actual, donde la frecuencia de quejas de memoria es mayor (Abdulrab y Heun, 2008; Donovan et al., 2014; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014; Reisberg et al., 2008; Stewart et al., 2011). Según nuestros resultados, no obstante, cuando se estudian las quejas en cohortes más heterogéneas procedentes de la población general, las quejas no amnésicas también son expresadas con mucha frecuencia (Martins et al., 2012; Rabin et al., 2015; Valech et al., 2018). En particular, la queja en denominación, entendida como dificultades para encontrar una palabra espontáneamente, es una de las quejas más frecuentes en relación con la edad (Derouesné et al., 1993; Martins et al., 2012; Rabin et al., 2015; Wang et al., 2004a). En nuestro estudio, esta queja fue incluso más frecuente que la queja de memoria, siendo expresada sola o en combinación con otras. Esto señala que, en contraste con aproximaciones influenciadas por las quejas de memoria, otro tipo de aproximaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

guiadas por lo datos concretos de la población de estudio pueden ser más útiles en cohortes poblacionales.

En esta línea, en este estudio también se aplicaron dos aproximaciones guiadas por los datos sobre quejas cognitivas subjetivas. Por un lado, la aproximación *según la frecuencia* de las quejas fue capaz de traducir esta gran prevalencia de la queja de denominación y memoria en diferentes subtipos. En general, esta aproximación fue capaz de identificar a una gran proporción de personas con quejas cognitivas (82%), recogiendo un subtipo anómico definido por la presencia de una única queja en denominación. Este subtipo fue el más frecuente, señalando que, en una importante proporción de los casos, la queja de denominación aparece sola. Esto contrasta con los resultados sobre la queja de memoria mencionados en el párrafo anterior. En este caso, la queja de memoria, a pesar de ser muy frecuente, suele ir acompañada de otro tipo de quejas más atípicas.

En nuestra cuarta aproximación, también utilizamos un procedimiento guiado por los datos (aproximación *multivariada*) para identificar las quejas cognitivas más importantes por su relación con medidas objetivas de rendimiento cognitivo y de funcionalidad. Estas variables cognitivas y de funcionalidad estaban agrupadas en un único componente según un análisis de componente principales, representando mayor gravedad clínico-cognitiva. Según un análisis de regresión, las quejas que mejor predijeron un peor rendimiento cognitivo y clínico en este componente fueron quejas de escritura, fluidez verbal y comprensión del lenguaje, pero no en memoria. El DCS según esta aproximación incluía todas aquellas personas que presentaran quejas cognitivas en alguno de estos dominios, bien sola o acompañada de otras posibles quejas. Al establecer un criterio más estricto, que exige la presencia de quejas atípicas, esta aproximación únicamente fue capaz de identificar al 24% de las personas con quejas cognitivas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

subjetivas, presentando el mayor número de falsos negativos en comparación con el resto de aproximaciones. Además, en este grupo de DCS estas quejas atípicas se combinaban con otro tipo de quejas más frecuentes, sin encontrarse ningún caso en donde se diera alguna de estas quejas de escritura, fluidez verbal o comprensión en solitario. En este sentido, la queja de memoria y denominación en combinación con la de escritura, fluidez verbal y/o comprensión estaba presente en la mayoría de los casos de DCS según esta aproximación. Nuestra interpretación de estos hallazgos es que las quejas de memoria y/o denominación pueden estar presentes en individuos con DCS con un trastorno neurodegenerativo subyacente (Valech et al., 2018; Wang et al., 2004b). Sin embargo, dado que las quejas sobre la memoria y/o denominación son muy frecuentes en nuestra cohorte, las quejas más raras, como la de escritura, fluidez verbal y comprensión del lenguaje, pueden ser más específicas para un trastorno neurodegenerativo por su capacidad de predecir un peor rendimiento en variables cognitivas y clínicas importantes.

3.5. Conclusiones.

En resumen, podemos concluir que

1. Los individuos con DCS de una muestra poblacional informaron de diferentes combinaciones de quejas cognitivas que están asociadas a diferentes perfiles cognitivos a nivel subclínico.
2. Tal y como hipotetizamos, las quejas en memoria y denominación fueron las quejas más frecuentes, pero ambos tipos de quejas interrelacionaron de forma diferentes según la aproximación de operacionalización del DCS aplicado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3. Una aproximación formulada atendiendo únicamente al número de quejas (*psicométrica*), permite identificar personas con dos o más quejas. No obstante, este criterio demostró el peor balance entre sensibilidad y especificidad. En general, resultó muy inespecífico y no se relacionó con ningún perfil cognitivo concreto.
4. Por otro lado, la aproximación *clínica* tiene una alta sensibilidad en la detección de formas amnésicas de DCS, que son altamente informadas y están asociadas a un peor rendimiento cognitivo límite en la memoria y las funciones ejecutivas.
5. No obstante, la aproximación *clínica* es poco específica y debe combinarse con la aproximación *multivariada*. Esta aproximación *multivariada* permite detectar un grupo de DCS amnésico más específico con otras quejas cognitivas menos frecuentes que han demostrado una relación más robusta y sensible con medidas cognitivas y clínicas objetivas.
6. Estas dos estrategias mencionadas en los dos puntos anteriores (*clínica* y *multivariada*), pueden no contemplar formas anómicas en cohortes poblacionales que cuentan una incidencia importante. Por lo tanto, la aproximación *según la frecuencia* puede ser un *buen punto de partida* al presentar una adecuada relación sensibilidad/especificidad, para explorar las características de la cohorte y tomar decisiones sobre otros enfoques que se usarán más adelante, dependiendo de la frecuencia de los perfiles amnésicos y anómicos encontrados. En cualquier caso, para incrementar la especificidad, la aproximación multivariada también sería un complemento adecuado y necesario.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

**4. ESTUDIO II: “OPERACIONALIZACIÓN DEL DCS A PARTIR DE UN
ÍNDICE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.1. Objetivos específicos e hipótesis.

El segundo estudio pretende aproximarse a la operativización del DCS a partir del análisis de un índice diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA). Este índice diagnóstico representa un biomarcador de neurodegeneración que refleja el patrón de atrofia distintivo de la EA a partir de imágenes de RMe. En la misma línea que en el Estudio I, el objetivo principal es estudiar cómo la aplicación de este índice de EA ayuda a revelar diferentes fenotipos en el DCS.

En concreto, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

1. Desarrollar y validar este índice diagnóstico de EA en la muestra de GENIC que incluye personas con quejas cognitivas subjetivas en múltiples dominios.
2. Identificar subtipos de DCS en función de su puntuación en este índice de EA y caracterizarlos en función de variables socio-demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo en su línea base.
3. Investigar la contribución de la enfermedad cerebrovascular a los subtipos identificados mediante el estudio del volumen de lesiones de sustancia blanca cuantificadas en imágenes de RM.

A partir de estos objetivos, nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. El índice diagnóstico de EA será útil para discriminar entre dos subtipos de DCS. Por un lado, un subtipo de DCS con valores altos en este índice, indicativos de la presencia de un perfil neuroanatómico similar al de pacientes con

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

EA (DCS *AD-like*). Por otro lado, un subtipo de DCS con valores bajos en este índice indicativos de un perfil neuroanatómico similar al de controles sanos sin quejas cognitivas subjetivas (DCS *HC-like*).

)

2. En cuanto a la frecuencia de ambos subtipos, esperamos que el subtipo de DCS *AD-like* sea significativamente menos frecuente en una muestra poblacional como GENIC. Esta hipótesis se apoya en la literatura reciente que indica una baja prevalencia de EA en muestras poblacionales en comparación con muestras clínicas (Buckley et al., 2017).
3. Respecto a la caracterización de los subtipos en función de aspectos socio-demográficos, medidas clínicas y de rendimiento cognitivo en línea base, partiendo de los resultados previos, esperamos que el subtipo de *AD-like* sea significativamente mayor en edad y presente mayores dificultades funcionales en actividades de la vida diaria. Por otro lado, hipotetizamos que el subtipo de *HC-like* se relacione con menor edad y mayor sintomatología depresiva. Diferencias en variables objetivas de rendimiento cognitivo no son esperables entre ambos subtipos.
4. Finalmente, atendiendo al volumen de lesiones en sustancia blanca como indicadores de enfermedad cerebrovascular, esperamos encontrar mayor volumen en el subtipo de *HC-like* que en el subtipo DCS *AD-like*, dado que este tipo de patologías son más prevalentes en muestras poblacionales (Buckley et al., 2017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.2. Método.

4.2.1. Participantes.

Para el presente estudio se han seleccionado los datos de dos cohortes diferentes: GENIC, que representa la muestra de estudio, y AIBL (*The Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle Flagship Study of Ageing*) (Ellis et al., 2009), seleccionada para el desarrollo del índice diagnóstico de EA con medidas de RM. A continuación se describe las muestras seleccionadas de ambas cohortes.

GENIC (Grupo de Estudio Neuropsicológicos de las Islas Canarias):

La muestra de estudio de esta investigación pertenece a la base de datos de GENIC. Los participantes fueron inicialmente seleccionados a partir de la misma muestra empleada en el Estudio I (n=399), los cuales ya se había comprobado que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión siguiendo la guía actual para el diagnóstico de DCS (Jessen et al. 2014).

De entre ellos, 261 fueron seleccionados para el presente estudio debido a que disponían de un estudio de resonancia magnética (RM), entre el que se incluía imágenes en la secuencia T1 FSPGR 3D. Tras realizar un control de calidad de esta secuencia T1 FSPGR 3D, se excluyeron un total de 23 participantes debido a una mala calidad de la imagen obtenida en *dicom* o a variaciones en los parámetros de adquisición. Además, 18 participantes también fueron excluidos debido al transcurso de más de 3 meses entre la evaluación cognitiva y la sesión de resonancia magnética. La muestra final consta de 220 participantes (55% de la muestra original), de entre 33 y 79 años de edad. En la Tabla 8 se describen las principales características demográficas y clínicas de la muestra.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 8

Características sociodemográficas y clínicas de las muestra total y sub-muestra con RM de procedentes de GENIC

Variable	Muestra total (N=399)	Sub-muestra con RM (n=219)
Edad, M(DT)	58.2 (11.5)	54.7 (10.2)
Sexo, % mujer	55	55
Nivel educativo, % (0/1/2/3/4) ^a	1/35/11/23/30	0/3/37/24/37
Subtest Información WAIS-III, M(DT)	15.6 (6.2)	16.8 (6.1)
MMSE, M(DT)	28.7 (1.3)	28.9 (1.1)
BDRS, M(DT)	0.6 (0.9)	0.6 (0.9)
FAQ, M(DT)	0.4 (0.8)	0.3 (0.7)
Sintomatología depresiva, mediana (min.- máx.)	-0.2 (-1.3 - 3.9)	-0.1 (-1.3 - 3.9)
Quejas cognitivas subjetivas, %	53	54

Nota. RM = resonancia magnética; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, 3ª edición; MMSE = Mini Mental State Examination; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale; FAQ = Functional Activity Questionnaire.

^a 0 = analfabetismo; 1 = estudios primarios sin finalizar; 2 = estudios primarios finalizados; 3 = estudios secundarios finalizados; 4 = estudios universitarios.

The Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL).

Una muestra de AIBL fue seleccionada para el desarrollo de un modelo clasificatorio que permitía distinguir entre pacientes con EA frente a controles sanos de acuerdo a los datos neuroanatómicos obtenidos mediante RM estructural. AIBL es un amplio estudio longitudinal llevado a cabo en Australia con el objetivo de investigar el papel que tienen diferentes biomarcadores, características cognitivas, y factores de salud y estilo de vida en el desarrollo futuro de fases sintomáticas de la EA. Por lo tanto, este estudio siguió un diseño previamente establecido en el que los participantes fueron convenientemente seleccionados con el objetivo de representar tres grandes grupos de diagnóstico: 1) pacientes con EA (n=211); 2) pacientes con DCL (n=133) y; 3)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

voluntarios cognitivamente sanos (n=768). La asignación de los participantes en cada uno de los grupos de diagnóstico fue llevada a cabo por un panel de revisión clínica compuesto por nueve expertos: dos psiquiatras, un neurólogo, un geriatra y cinco neuropsicólogos. Todos ellos se encargaron de realizar la clasificación de acuerdo a los datos de línea base siguiendo los criterios internacionales establecidos: los criterios de la NINCDS-ADRDA fueron aplicados para el grupo de demencia por EA (McKhann et al., 2011) y los criterios de Winblad et al. (2004) para el de DCL. El criterio para determinar normalidad cognitiva fue la obtención de puntuaciones en las pruebas cognitivas administradas que no superasen 1.5 desviaciones típicas por debajo de la media. Además, los criterios de exclusión para los tres grupos fueron: a) diagnóstico de demencia no asociada a EA, esquizofrenia o trastorno bipolar; b) presencia de sintomatología depresiva actual de acuerdo a la puntuación obtenida en la GDS (>5 puntos); c) enfermedad de Parkinson; d) historial de cáncer (cualquier tipología exceptuando carcinoma cutáneo) en los últimos dos años; e) historial de ictus con sintomatología clínica; f) diabetes no controlada; g) apnea del sueño (que requiera uso de máquina de aire); h) consumo regular de alcohol (que exceda dos bebidas al día de tamaño estándar para las mujeres y cuatro para los hombres) y; i) abandono del estudio. Un total de 1,166 voluntarios mayores de 60 años conforman esta muestra, con datos de línea base y de seguimientos a los 18, 36, 54 y 90 meses. Todos los participantes incluidos en la base de datos final cuentan con un amplio protocolo cognitivo, entrevista clínica detallada, datos sobre estilos de vida e información genética. Además, el 25% de ellos también cuenta con un estudio de neuroimagen, que incluye diferentes secuencias de resonancia magnética (RM) y de tomografía por emisión de positrones (TEP). Una descripción más detallada de esta cohorte se recoge en Ellis et al. (2009).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Para este estudio, se seleccionaron un total de 39 pacientes diagnosticados de EA y 69 voluntarios sanos con datos de RM disponible de AIBL. Esta sub-muestra fue empleada para el desarrollo de un modelo de clasificación que discrimina entre pacientes con EA y personas cognitivamente sanas a partir de múltiples datos neuroanatómicos de RM. Este tipo de modelo clasificatorio puede ser posteriormente proyectado y validado en otras muestras, tal y como se ha realizado en estudios anteriores (refs). En este estudio en concreto, el modelo clasificatorio desarrollado en AIBL fue proyectado en los datos de GENIC para su exploración en relación al DCS.

4.2.2. Material.

4.2.2.1. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas.

Las quejas cognitivas fueron evaluadas en GENIC a partir de 9 preguntas abiertas administradas por investigadores experimentados tal y como se detalla en el Estudio I. Todas ellas hacen referencia a cambios auto-percibidos en el estado cognitivo durante, aproximadamente, los últimos 6 meses, y cubren las siguientes funciones cognitivas: orientación, memoria, funciones ejecutivas, gnosias visuales y lenguaje (producción, comprensión, denominación, lectura y escritura).

4.2.2.2. Evaluación neuropsicológica.

Los instrumentos empleados para valorar información clínica y cognitiva en GENIC fueron los mismos que en el Estudio I. La Tabla 3 de esta tesis (ver apartado 3.2.2. *Evaluación neurosicológica*) recoge una lista e información de cada uno de ellos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.2.2.3. Resonancia magnética.

En GENIC, 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 (HUC), dentro del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna (SEGAI).

4.2.3. Procedimiento.

4.2.3.1. Protocolo de evaluación neuropsicológica.

La administración del protocolo de evaluación neuropsicológica en GENIC se realizó de la misma manera que en el primer estudio (ver Tabla 4). En general, se siguieron dos órdenes alternativos (forma A y B) con el fin de contrabalancear la administración de las tareas. En todos los casos, la evaluación se llevó a cabo en dos sesiones efectuadas en dos días distintos. La duración de cada sesión fue de tres horas aproximadamente, realizándose una pausa de 30 minutos transcurrida la primera hora y media de evaluación.

4.2.3.2. Resonancia magnética (RM).

Protocolo de adquisición

GENIC: El protocolo de adquisición de imágenes de RM en GENIC fue diseñado siguiendo las directrices del *European NeuroImaging Repository* (ENIR, *Final Book*, 2007). En colaboración con nuestro grupo de investigación, el Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, neuroradiólogo del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife, España), realizó las modificaciones necesarias para adaptar este protocolo a las características de la máquina de RM del SEGAI. El protocolo incluye la adquisición de las siguientes secuencias: T1 FSPGR 3D (*Fast Spoiled Gradient Echo*), T2 FLAIR (*Fluid Attenuated*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Inversion Recovery) 3D, DTI (Tensor de difusión) y *fMRI resting state*. Para la finalidad del presente estudio, únicamente se seleccionó la secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D. Esta secuencia se adquiere en plano sagital realizando cortes continuos de 1 milímetro de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=8.728/1.74 milisegundos, TI=650 milisegundos, FOV=25x25 cm., matriz de 250x250 mm., *flip angle* 12°).

Todas las imágenes adquiridas fueron almacenadas en formato DICOM y organizadas en carpetas independientes para cada participante. Los protocolos de imágenes fueron sometidos a un primer examen visual con el objetivo de detectar posibles artefactos en las imágenes o patología neurológica. En esta primera revisión, las imágenes dudosas de patología eran revisadas por el citado Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, confirmando la existencia de patología en algunos casos. Siguiendo el protocolo ético de investigación, estos participantes fueron debidamente informados y excluidos del estudio. Posteriormente, se realizó un control de calidad de las imágenes obtenidas que consistía en comprobar que: (i) el estudio y las secuencias estaban completas; (ii) se aplicaron los mismos parámetro en todas las secuencias; y (iii) las imágenes eran válidas según los criterios aplicados por Simmons et al. (2011). Concretamente, estos últimos autores consideran los siguientes aspectos: a) cobertura de todo el cerebro; b) artefacto de *aliasing* (superposición de imágenes); c) artefacto de movimiento; d) artefacto de no homogeneidad de la intensidad de la imagen, y e) la presencia de un contraste adecuado entre sustancia gris y sustancia blanca.

Para este estudio, se localizó la secuencia T1 FSPGR y se convirtieron las imágenes a formato Niftii (.nii), preparándolas así para su posterior procesamiento. El procesamiento y análisis de las imágenes se realizó en el laboratorio de neuroimagen del grupo GENIC, en la Facultad de Psicología y Logopedia), de la Universidad de La Laguna.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

AIBL: El protocolo de RM en AIBL se diseñó para obtener las siguientes secuencias de imágenes: T1 *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo* (MPRAGE) 3D, T2 turbospin echo y FLAIR. Para este estudio se utilizaron, únicamente, las imágenes ponderadas en T1 MPRAGE 3D. Cada una de estas imágenes fueron reconstruidas a partir 160 cortes contiguos con una resolución de $1 \times 1 \times 1.2 \text{ mm}^3$. Para su adquisición se aplicaron los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR)/tiempo eco (TE)/tiempo de inversión (TI) = 2300/2.98/900, *flip angle* = 9° , *field of view* (FOV) = 240 x 250. El procesamiento y análisis de las imágenes se realizó mediante el sistema en red *The Hive Data Base* (Muehlboeck, Westman, & Simmons, 2014).

Reconstrucción cortical y segmentación subcortical ("Cortical Thickness" y Volumen).

En ambas muestras, GENIC y AIBL, se procedió a realizar un análisis de grosor cortical y volumen mediante la versión 5.1.0 del programa FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), siguiendo los pasos realizados en estudios previos de nuestro grupo de investigación (Ferreira, 2012; Ferreira et al., 2014; Molina, 2015; Machado, 2016; Cedrés, 2017; Cedrés et al. 2019).

En primer lugar se pre-procesaron las imágenes siguiendo los siguientes pasos (Figura 8a y Figura 8b): 1) Corrección del movimiento (Reuter, Rosas, & Fischl, 2010); 2) Extracción del tejido no cerebral (Ségonne 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 caloso) (Bruce Fischl et al., 2002; Bruce Fischl, Salat, et al., 2004a); 5) Normalización de la intensidad (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998); 6) Teselado del límite entre sustancia blanca y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

sustancia gris; 7) Corrección topológica automática (Fischl, Liu, & Dale, 2001; Segonne, Pacheco, & Fischl, 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, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl & 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, Sereno, & Dale, 1999); 9) Registro a un atlas esférico que utiliza patrones de plegamiento cortical individuales para encajar la geometría cortical inter-sujeto (Fischl et al., 1999); 10) Parcelación del córtex cerebral en unidades basadas en los giros y surcos (Desikan et al., 2006; Fischl, van der Kouwe, et al., 2004); 11) Creación de una variedad de datos basados en la superficie cortical, incluyendo mapas de curvatura y profundidad de los surcos.

El output del procesamiento se revisó cuidadosamente para cada participante, 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. En general, 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 omitían 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

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

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 omitidas 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: de segmentación y de parcelación. Por un lado, la rutina de segmentación aporta medidas de volumen de estructuras subcorticales, cerebelo y medidas globales, entre otras, incluyendo medidas de volumen de hipointensidades en la sustancia blanca (output del paso 4, ver Tabla 9 y Figura 9.a) (Fischl et al., 2002; Fischl, Salat, et al., 2004b). 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 de los pasos 10 y 11, ver Tabla 10 y Figura 9.b) (Desikan et al., 2006; Fischl, van der Kouwe, et al., 2004). En este caso, las medidas aportadas son de volumen, grosor cortical, área y curvatura.

En este estudio, se seleccionaron las medias de volumen de 21 estructuras subcorticales obtenidas en la rutina de segmentación (Tabla 9, Figura 10), y 68 medidas en total de grosor cortical obtenidas en la rutina de parcelación (Tabla 10, Figura 11). Los datos numéricos se extrajeron tal y como indican los diseñadores del programa y se exportaron al programa R para su análisis estadístico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

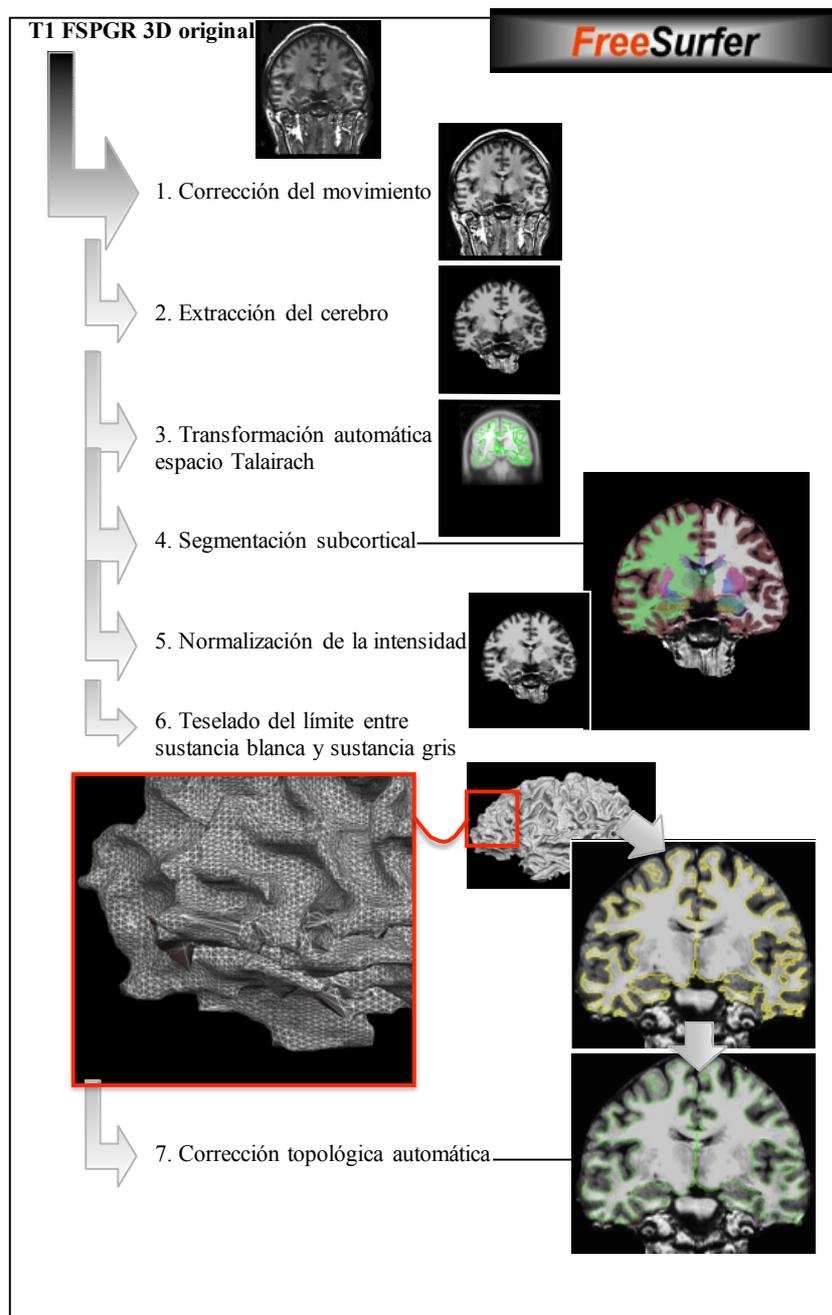


Figura 9a. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

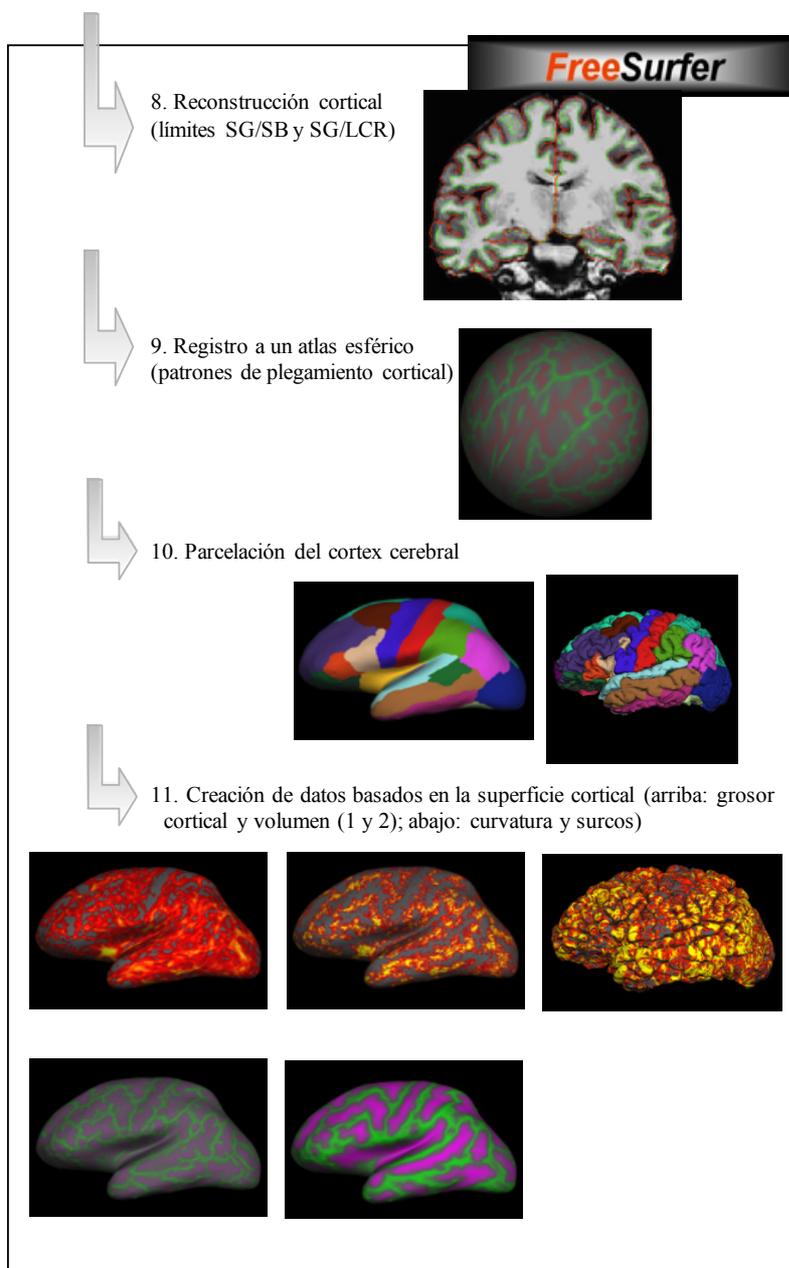


Figura 9b. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 9

Medidas extraídas de la rutina de segmentación de FreeSurfer segmentación empleadas en nuestra investigación (Fischl et al., 2002; Fischl, Salat, et al., 2004b)

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

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

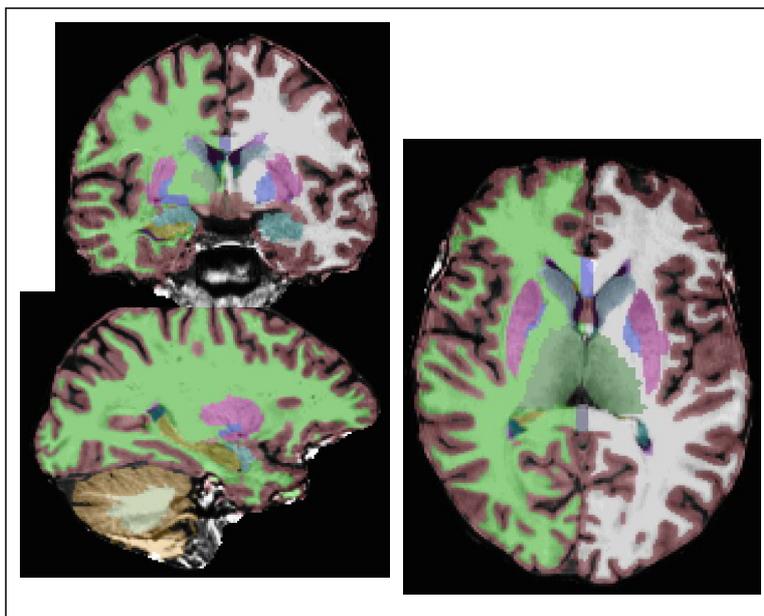


Figura 10. Medidas basadas en la segmentación de FreeSurfer (Fischl et al., 2002; Bruce Fischl, Salat, et al., 2004b)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 19/07/2019 10:37:39

José Domingo Barroso Ribal
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 11:07:49

Daniel Ferreira Padilla
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 20:28:29

Tabla 10

Medidas de sustancia gris y blanca basadas en la parcelación cortical de FreeSurfer empleadas en nuestra investigación (Desikan et al., 2006; Bruce Fischl, Van Der Kouwe, et al., 2004)

LÓBULO FRONTAL (hemisferio dcho. e izq.)

Giro Superior
Giro Frontal Medio (región rostral)
Giro Frontal Medio (región caudal)
Pars Opercularis
Pars Triangularis
Pars Orbitalis
Giro Orbital Lateral
Giro Orbital Medial
Giro Precentral Giro
Paracentral Polo
Frontal
Giro Cingulado Anterior Rostral
Giro Cingulado Anterior Caudal

LÓBULO TEMPORAL (hemisferio dcho. e izq.)

Giro Superior
Giro Medio
Giro Inferior (excluido)
Giro Fusiforme Corteza
Transversal Corteza
Entorrinal
Corteza Parahipocampal
Polo Temporal (excluido)
Ínsula

LÓBULO PARIETAL (hemisferio dcho. e izq.)

Giro Superior
Giro Inferior
Giro Supramarginal
Giro Postcentral
Pecuña
Giro Cingulado Posterior
Giro Cingulado Istmo

LÓBULO OCCIPITAL (hemisferio dcho. e izq.)

Giro Lateral
Corteza Lingual
Cuña
Corteza Pericalcarina

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

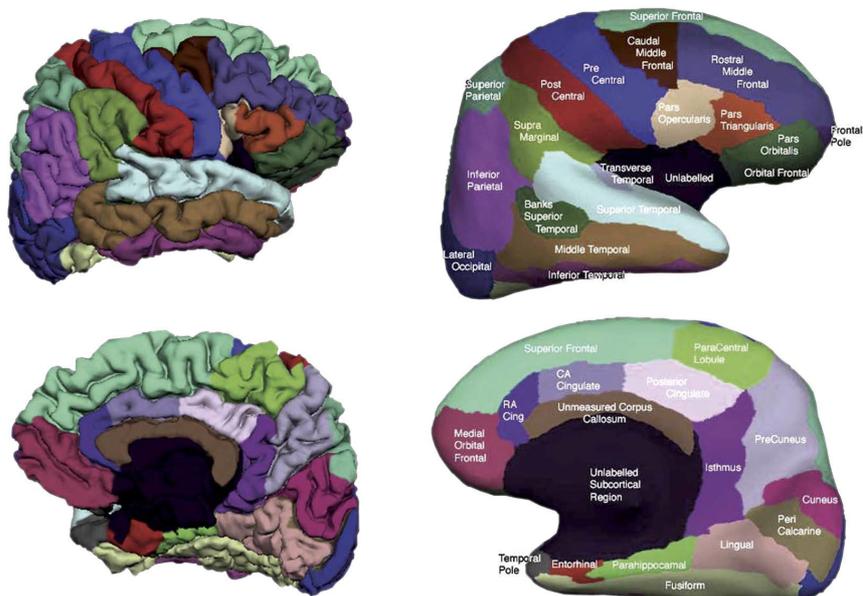


Figura 11. Medidas basadas en la parcelación cortical.

4.2.4. Análisis estadísticos.

Cálculo del índice diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA).

El índice diagnóstico de EA se calculó a partir del método de mínimos cuadrados ortogonales parciales o *Orthogonal Partial Least Square* (OPLS). Este método se integra en el paquete estadístico del software SIMCA (Umetrics AB, Umea, Sweden). OPLS se basa en un algoritmo para el análisis multivariado y supervisado de una gran cantidad de datos. Brevemente, OPLS separa la varianza sistemática de los datos (en este estudio datos derivados de imágenes T1 de RM), en dos componentes: uno predictivo y otro ortogonal. El primer componente es predictivo e incluye información acerca de la separación o clasificación de los grupos (en este caso de los pacientes EA frente a los controles sanos de AIBL). El componente ortogonal en el modelo se relaciona con otro tipo de varianza de los datos no relacionada con la discriminación de los grupos, como

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

por ejemplo posible varianza intra-grupo. Cada modelo de OPLS recibe valores de $R^2(X)$, $R^2(Y)$, y $Q^2(Y)$. Y se refiere a la variable criterio y X a las variables predictoras del modelo. $R^2(X)$ representa la varianza explicada entre Y y X, tanto para el componente predictivo como el ortogonal. $R^2(Y)$ representa la bondad de ajuste del modelo y se refiere a la fracción de Y que es explicada en el componente predictivo. $Q^2(Y)$ define la capacidad del modelo para predecir nuevos datos. La significación del modelo se basa en el parámetro $Q^2(Y)$, que se corresponde con una valor aceptable ($Q^2 > 0.1$), bueno ($Q^2 > 0.5$), u óptimo ($Q^2 > 0.9$) (Eriksson, Byrne, Johansson, Trygg, & Vikström, 2013).

En el presente estudio, un modelo de clasificación mediante OPLS fue probado en AIBL a partir de las medias de RM ajustadas por edad y volumen intracraneal. Para ello se usó un método de validación cruzada 7-fold para separar a los pacientes con EA de los controles sanos. Este modelo con validación cruzada usando 7-fold ha sido previamente validado en varios estudios (Aguilar et al., 2014; Falahati et al., 2017, 2016; Ferreira, Falahati, et al., 2017; Spulber et al., 2013; Westman et al., 2011). El modelo validado se usó para estimar Q^2 (Stone, 1974) y obtener valores de sensibilidades y especificidad. Luego, los participantes procedentes de la muestra de GENIC fueron proyectados a este modelo como datos nuevos, asignando una puntuación a cada individuo y representando un índice de diagnósticos de la EA. Puntuaciones cercanas a 1 señalan un patrón similar al mostrado por lo paciente de EA o “AD-like”, mientras que puntuaciones cercanas a cero representan un patrón similar al de los controles sanos o “HC-like”. Este índice obtenido puede ser usado como una variable continua de severidad clínica o bien como una variable dicotómica de clasificación estableciendo un punto de corte, tal y como se ha llevado a cabo en estudios anteriores (refs). En este estudio se testaron diferentes puntos de cortes para la clasificación de los individuos con DCS.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Caracterización de los subtipos de DCS (“AD-like” y “HC-like”).

Los subtipos de DCS obtenidos tras aplicar un punto de corte sobre el índice diagnóstico de EA se realizó mediante análisis de ANOVA/ANCOVA, Mann-Whitney, y Kruskal Wallis para variables demográficas y clínicas continuas. Para variables categóricas, se empleó el método de chi-cuadrado. Finalmente, análisis de *random forest* (5000 árboles) se llevaron a cabo para caracterizar los subtipos de DCS frente al grupo control sin quejas en múltiples variables demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo. Los parámetros usados para estos modelos de clasificación fueron los mismos que los establecidos para los análisis de *random forest* llevados a cabo en el Estudio I.

4.3. Resultados.

4.3.1. Características sociodemográficas de las muestras.

Antes de calcular el modelo clasificatorio de OPLS en AIBL para luego obtener el índice de EA en GENIC, se analizaron las diferencias entre ambas muestras en las variable de edad, sexo y el volumen intracraneal (VIC), dado su conocido efecto sobre la morfología cerebral (Tabla 11). Los resultados mostraron que los participantes de AIBL eran significativamente mayores y tenían un mayor VIC que los participantes procedentes de la muestra de GENIC. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de hombres y mujeres entre ambas muestras. De acuerdo a estos resultados, las 68 medidas de grosos cortical y las 21 medidas de volumen de estructuras subcorticales seleccionadas en ambas muestras fueron corregidas por edad y el VIC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 11

Características sociodemográficas de las muestras de AIBL y GENIC

	(a) AIBL			(b) GENIC (n=220)	AIBL vs. GENIC p-value
	Muestra total (n=108)	GC (n=69)	EA (n=39)		
Edad	72.6 (7.7)	72.7 (7.2)	72.6 (8.7)	54.8 (10.2)	<.001
Sexo, % mujeres	58	60	51	55	.825
VIC	15,407.64 (1,532.32)	15,510.10 (1,616.91)	15,226.38 (1,371.24)	14,523.50 (1,611.12)	<.001

Note: GC = grupo control; EA = Enfermedad de Alzheimer; VIC = volumen intracraneal

4.3.2. Corrección de las medidas de RM por edad y VIC.

Las medidas de RM fueron corregidas por edad y VIC mediante un método basado en puntuaciones residuales tal y como se ha establecido en publicaciones anteriores (Falahati et al., 2016; Voevodskaya et al., 2014). Brevemente, la varianza de cada medida de RM explicada por la edad y el VIC fue estimada usando regresión múltiple lineal para, posteriormente, regresar ese efecto al valor original en cada una de las medidas. En este estudio la estimación de los efectos de la edad fue calculada únicamente en el grupo de controles sanos sin quejas cognitivas, mientras que su corrección se aplicó a toda la muestra. La razón de ello es procurar eliminar la variabilidad asociada a la edad mientras se mantiene otra variabilidad asociada a los datos que puede ser de nuestro interés (como, por ejemplo, aquella asociada a EA en AIBL o a la condición de DCS en GENIC). Para el VIC, por otro lado, se calculó y se corrigió su efecto para toda la muestra.

Las medidas de RM previamente corregidas por edad y VIC fueron incluidas en los siguientes análisis del presente estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.3.3. Cálculo de un índice de EA a partir de un modelo clasificatorio de OPLS.

Un modelo clasificatorio fue llevado a cabo en los datos de RM corregidos por edad y VIC de AIBL mediante el método de OPLS para discriminar entre pacientes con EA (n=38) de los controles sanos (n=68). El modelo discriminante de OPLS alcanzó un valor $R2(X)=0.17$, $R2(Y)=0.85$, y $Q2(Y)=0.70$, lo que indica un buen desempeño para discriminar entre los grupos de EA y controles sanos. Las regiones cerebrales que más contribuyeron al modelo fueron el volumen hipocampal y las medidas de grosor cortical en el precúneo, el giro supramarginal, y el giro parietal superior. En todas ellas, los pacientes con EA mostraron valores inferiores en comparación con el grupo de pacientes con EA. La parte inferior de los ventrículos laterales también resultó importante para el modelo, mostrando mayor volumen en el grupo de pacientes con EA.

Tras obtener un modelo clasificatorio en AIBL, los mismos datos de RM de GENIC fueron proyectados en este modelo. De esta manera, cada participante de GENIC recibe una puntuación que se extiende de 0 a 1 e indica si su patrón neuroanatómico es similar a una persona sana o a un paciente con EA. Los valores cercanos a 0 indican un patrón neuroanatómico similar a los controles sanos (o *“healthy control like, HC-like”*) y valores cercanos a 1 indican un patrón neuroanatómico similar a pacientes con EA (o *Alzheimer’s disease like, AD-like*). Para el propósito de este estudio, este índice que es continuo por naturaleza, fue dicotomizado mediante la aplicación de un punto de corte. Con ello, se crea un índice diagnóstico que permite clasificar a los participantes de GENIC entre dos grupos: los AD-like y los HC-like. En este estudio en concreto se aplicó el punto de corte de 0.32, correspondiente al percentil 90 según la distribución de los propio datos de GENIC en esta nueva variable. El criterio para establecer este punto de corte se apoya en un estudio previo que indica que, el establecimiento de un punto de corte basado en la propia distribución de la muestra presenta mejor valor pronóstico que el punto de corte

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

comúnmente usado de 0.5, el cual se corresponde con la media del índice (Falahati et al., 2017).

4.3.4. Clasificación del DCS en GENIC a partir del índice diagnóstico de EA.

Tras aplicar el punto de corte de 0.32, un total de 22 (10%) participantes en GENIC fueron clasificados como AD-like, mostrando un patrón de atrofia similar al de pacientes con EA (Figura 12). En relación al DCS, 20 (90%) de estos participantes AD-like presentaron algunas queja cognitiva en cualquier de los dominios explorados. Este subgrupo de DCS con un patrón neuroanatómico de AD-like fue clasificado como el subtipo de DCS AD-like, que representó el 9% de la muestra total. Por otro lado, el resto de participantes con quejas cognitivas (n=98, 45%) fueron clasificados como HC-like mediante este índice diagnóstico de EA. Este subgrupo de DCS, por lo tanto, se clasificó como DCS HC-like.

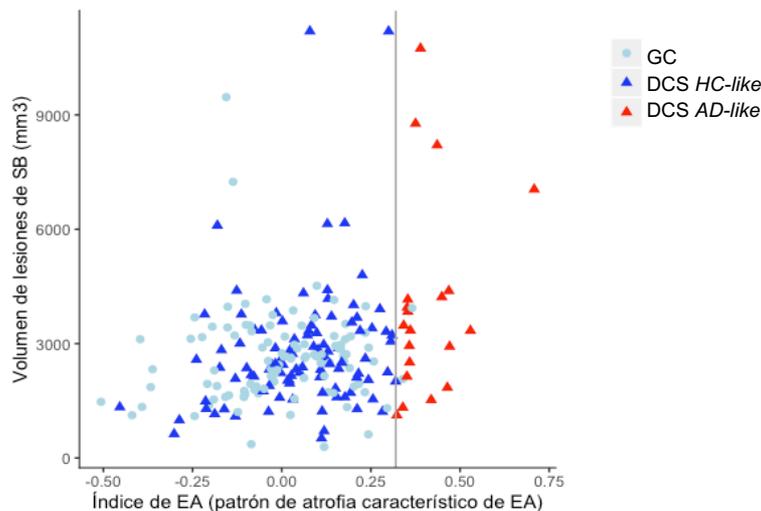


Figura 12. Clasificación de la muestra según el índice de enfermedad de Alzheimer (EA). El eje x representa la distribución de los participantes en el índice de EA. El eje horizontal corresponde con la variable del índice de EA y el eje vertical representa el volumen de lesiones de sustancia blanca medido mediante la cuantificación de volumen de señales anormales en imágenes T1 en

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

RM. La clasificación de los participantes se llevó a cabo tras dicotomizar el índice de EA, de modo que refleje el patrón característico de esta patología. Para ello se aplicó un punto de corte que corresponde con el percentil 90 (0.32). EA = Enfermedad de Alzheimer; SB = sustancia blanca; GC=grupo contro; DCS = Deterioro Cognitivo subjetivo.

4.3.4. Caracterización de los subtipos de DCS.

Los grupos de DCS fueron caracterizados frente al grupo de controles sin quejas (n=102) en las variables demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo mediante un modelo clasificatorio de *random forest* (Tabla 12A). Según los resultados del *random forest*, los subtipos de controles sanos y DCS HC-like fueron correctamente clasificados, señalando que las variables incluidas en el modelo clasificatorio contribuyen a diferenciar ambos grupos. Por el contrario, el subtipo de DCS AD-like mostró un error de clasificación superior al esperado por el azar, lo cual indica que estas variables no contribuyen a diferenciar a este subtipo de DCS y, por lo tanto, es comparable al resto de grupos (controles sin quejas y DCS HC-like). Las variables más importantes en el modelo clasificatorio de *random forest* fueron la sintomatología depresiva y la edad, seguido por el sexo, la puntuación en la subescala de autonomía funcional BDRS correspondiente a dificultades en actividades de la vida diaria, y medidas cognitivas relacionadas con la velocidad de procesamiento, fluidez semántica y memoria verbal a largo plazo (Tabla 12B).

Análisis univariados de ANOVA/ANCOVA se llevaron a cabo a posteriori para las variables más importantes extraídas del modelo de *random forest* (Tabla 12A). Los resultados confirmaron que el subtipo de DCS HC-like fue significativamente mayor y presentó mayor sintomatología depresiva. Por otro lado, este subtipo no mostró diferencias significativas en el resto de variables cuando los efectos de la edad y el nivel educativo eran controlados en un análisis de covarianza. En cuanto al subtipo de DCS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

AD-like, mostró puntuaciones comparables al grupo control sin quejas en todas la variables, a excepción del sexo, en donde este subtipo se caracterizó por una mayor proporción de mujeres que de hombres en comparación con el grupo control sin quejas.

Table 12

Modelo clasificatorio de random forest para subtipos de DCS AD-like y HC-like con variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo

(A) Resumen de los resultados					
N = 220					
% Error esperado = 66.67%					
Error de clasificación:					
Grupo control: 27.3%					
DCS HC-like: 34.8					
DCS AD-like: 100%					
(B) Descripción de las 10 variables más importantes en el modelo clasificatorio de random forest					
Variables	Importancia (Imp)	Análisis posteriores /ANCOVAs/Kruskal Wallis/ χ^2			
		GC (n=102)	DCS HC-like (n=98)	DCS AD-like (n=20)	p
Sintomatología depresiva ^a	44.6	-0.5 (-1.2 - 3.1)	0.1 (-1.2 - 3.2)	-0.1 (-1.2 - 4.0)	<.001
Edad ^a	24.3	52.3 (8.7)	57.3 (10.5)	55.6 (13.4)	.002
COWAT- fluidez semántica	16.4	22.7 (5.9)	20.1 (5.1)	20.1 (4.9)	.458
WMS-III Dibujos – memoria a largo plazo	14.5	69.8 (21.3)	58.5 (24.1)	59.8 (21.6)	.720
Stroop – Lámina 1	11.5	105.5 (17.3)	95.2 (20.5)	94.1 (22.5)	.118
TAVEC – Curva de aprendizaje (ensayo 1)	11.1	7.2 (1.9)	6.7 (1.8)	7.3 (2.1)	.662
TMT – A, respuestas correctas	10.4	36.5 (13.9)	45.4 (23.5)	48.9 (23.9)	.456
Sexo, % mujeres ^{a,b}	10.3	43	64	70	.004
BDRS – Escala de actividades de la vida diaria	9.2	0.1 (0.3)	0.1 (0.2)	0.3 (0.5)	.316
WMS-III Dígitos – span dígitos directos	9.1	8.2 (1.9)	7.8 (2.1)	8.2 (3.0)	.772

Nota: (A) Resumen de los resultados del modelo clasificatorio de *random forest*. La valoración del poder de clasificación fue valorado estimando el error de clasificación para cada subtipo de DCS y comparando cada uno de ellos frente al error esperado por azar. (B) Resultados en los análisis univariados a posteriori para las 10 variables más importantes según el modelo clasificatorio de *random forest*. La tabla representa la media seguida de la desviación típica excepto para las variables de sexo y sintomatología depresiva, para los que se reportan la frecuencia y la mediana (mínimo-máximo) respectivamente. COWAT = Controlled Oral Word Association Test; WMS-III = Weschler Memory Scale- 3rd Edition; TAVEC = Auditory verbal Learning Test; TMT = Trail Making Test; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale; GC = grupo control; DCS HC-like = subtipo de Deterioro Cognitivo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Subjetivo que incluye personas quejas cognitivas subjetivas y un perfil neuroanatómico similar a controles sanos; DCS AD-like = subtipo de Deterioro Cognitivo Subjetivo que incluye personas con quejas cognitivas subjetivas y un perfil neuroanatómico similar a pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

^a Diferencias significativas entre GC y DCS HC-like
^b Diferencias significativas entre GC y DCS AD-like.

4.4. Discusión.

El objetivo principal de este segundo estudio era operacionalizar el DCS a partir de un índice indicativo de Enfermedad de Alzheimer (EA), desarrollado mediante el análisis de múltiples datos de RM. Este índice recoge múltiple información neuroanatómica relacionada con la enfermedad y, mediante una única medida, describe el grado de similitud del perfil neuroanatómico de un sujeto con el patrón de atrofia típico de pacientes con EA. En este caso, consideramos como DCS a todos los participantes de GENIC que presentaran una o más quejas cognitivas y aplicamos este índice de EA con la finalidad de: 1) describir el grado de similitud del perfil neuroanatómico de personas con quejas cognitivas en GENIC con el perfil neuroanatómico de pacientes con EA; 2) aplicar un punto de corte sobre ese índice para discriminar entre un grupo de DCS con un patrón neuroanatómico similar a EA, frente a otro grupo con un patrón neuroanatómico similar a controles sanos sin EA; 3) caracterizar ambos grupos de DCS frente a un grupo control sin quejas en función de múltiples variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo en su línea base.

En primer lugar, se obtuvo el índice diagnóstico de EA en la muestra de GENIC. Para ello, se aplicó el mismo método que en el trabajo previo de Ferreira et al. (2017), realizando una aproximación similar a la realizada por los primeros trabajos de Spulber et al. (2013). Este procedimiento permite discriminar entre personas con un patrón

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

neuroanatómico similar al de pacientes con EA (“*Alzheimer’s disease-like, AD-like*”) de aquellos con un perfil similar a controles sanos. Para ello, es necesario aplicar un punto de corte a este índice, cuya puntuación de extiende de entre 0 a 1. El punto de corte estándar, empleado en la mayoría de los trabajos previos, se corresponde con la media de 0.5. No obstante, un estudio previo de Falahati et al. (2017), que usa este mismo índice para predecir la trayectoria clínica de pacientes con DCL, pone de manifiesto que el establecimiento de un punto de corte a partir de la propia distribución de los datos, tiene mejor pronóstico que el uso del punto de corte arbitrario de 0.5. En este estudio, los autores establecieron el punto de corte en una desviación típica por encima de la media muestral, correspondiente al 0.372. Siguiendo este criterio, en nuestro estudio también establecimos el punto de corte de acuerdo a la propia distribución del índice en nuestra muestra de GENIC. Dado que el índice no seguía una distribución normal, se usó la distribución percentílica para el establecimiento del punto de corte. En este caso se escogió el percentil 90, que se corresponde con un valor de 0.32. Este valor resultó muy próximo al de 0.372 empleado en el estudio de Falahati et al. (2017) para pacientes con DCL.

Tras la aplicación de este punto de corte en el índice de RM, diecisiete por ciento (n=20) de los 118 participantes con DCS mostraron un patrón neuroanatómico similar a pacientes con EA y fueron clasificados como DCS “*AD-like*”. Por otro lado, el resto de participantes con DCS mostraron un patrón de atrofia similar al grupo control de adultos sanos (n=98, 83%), y fueron clasificados como el subtipo de DCS “*HC-like*”. Esta disparidad en la proporción entre ambos subtipos, aunque llamativa, es la esperada teniendo en cuenta que partimos de una muestra poblacional de adultos clínicamente sanos, en donde la probabilidad de encontrar personas con biomarcadores positivos de EA es significativamente inferior que otro tipo de muestras más clínicas u homogéneas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

(R. F. Buckley et al., 2017). Estas proporciones de ambos subtipos son congruentes con la descrita en el estudio de Ferreira et al. (2017), en el que también emplean este índice para clasificar a un grupo de participantes con quejas cognitivas subjetivas de memoria. No obstante, el subtipo de DCS “AD-like” en este estudio (17%) es ligeramente superior al 13% encontrado por Ferreira et al. (2017). Esta diferencia en la proporción del subtipo de “AD-like” entre ambos estudios puede deberse a que, en el estudio de Ferreira et al. (2017), aplicaron el punto de corte de 0.5, el cual resulta más estricto para muestras pre-clínicas de DCS. Además, en la muestra de AIBL, las quejas cognitivas subjetivas están valoradas únicamente en el componente de memoria, mientras que, en GENIC, los participantes con DCS clasificados como “AD-like” reportaron quejas en otros dominios además de la memoria. Este resultado apoya la hipótesis de que el DCS, como etapa previa al DCL en el proceso de la EA, puede no estar limitado al componente de memoria (Rebecca Amariglio et al., 2011; Rabin et al., 2015).

Ambos subtipos de DCS, “AD-like” y “HC-like”, fueron caracterizados en comparación con un grupo control sin quejas cognitivas en variables sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo. Por un lado, en cuando al subtipo de DCS “AD-like”, los resultados mostraron que este subtipo era comparable al grupo control sin quejas en todas las variables sociodemográficas y clínicas, siendo congruente con la propia definición de DCS (Jessen et al. 2014). Únicamente se observaron ligeras diferencias en la puntuación de la subescala de actividades de la vida diaria de la Blessed Dementia Rating Scale (BDRS). Según las puntuaciones obtenidas, el subtipo de DCS “AD-like” mostró mayores dificultades en comparación con el grupo control, si bien esta diferencia no llegó a ser significativa. Esta tendencia mostrada en los datos, aunque no significativa, va en la línea de estudios previos que señalan mayor gravedad clínica en aquellas personas con DCS que presentan signos fisiopatológicos de EA (R. F. Buckley, Maruff, et al.,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2016; Ferreira, Falahati, et al., 2017). En cuanto a las variables cognitivas, también se observó ausencia de diferencias en todas ellas, aunque con cierta tendencia a obtener peor rendimiento en general. No obstante, tal y como se ha discutido con anterioridad, la relación entre las quejas cognitivas y cambios en el rendimiento cognitivo en línea base no está clara, especialmente cuando se estudia en muestras poblacionales (Crumley, Stetler, & Horhota, 2014; Rönnlund, Sundström, Adolfsson, & Nilsson, 2015; Snitz, Small, et al., 2015). Además, esta ausencia de diferencias entre el grupo de DCS “AD-like” y el grupo control, puede ser explicado por el tamaño del subtipo de “AD-like” (n=20). Con un tamaño muestral tan pequeño, la potencia estadística en los análisis puede verse significativamente reducida.

En contraste con el subtipo de “AD-like”, el subtipo de DCS “HC-like” mostró diferencias significativas en algunas variables sociodemográficas y clínicas con respecto al grupo control. En general, los participantes en este grupo eran mayores y expresaban mayor sintomatología depresiva. Estos resultados apoyan la idea de que las quejas cognitivas subjetivas en una gran proporción de personas con DCS no se relacionan con la EA, sino que pueden estar relacionadas con otras condiciones (Buckley et al., 2017; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014). De hecho, en el estudio previo de nuestro grupo de investigación, se demostró que la sintomatología depresiva era el factor que mejor predecía la presencia y mayor cantidad de quejas cognitivas subjetivas en la muestra de GENIC (Cedres et al., 2019).

El hecho de que el subtipo de DCS “HC-like” se caracterice principalmente por mayor sintomatología depresiva y edad más avanzada puede cuestionar la utilidad real de las quejas en este subtipo, pudiendo interpretarse como síntomas normales que acompañan al envejecimiento normal y, por lo tanto, considerar que este subtipo no se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

encuentra en riesgo de desarrollar demencia en el futuro. No obstante, el modelo de *random forest* también mostró que algunas variables de rendimiento cognitivo, en interacción con la edad y la sintomatología depresiva, eran importantes a la hora de caracterizar este subtipo frente al grupo control. Estas variable cognitivas, en concreto, se relacionaban con el funcionamiento en tareas de fluidez verbal, velocidad de procesamiento, memoria visual y capacidad de aprendizaje de nueva información verbal. Si bien las diferencias en análisis estadísticos univariados (ANCOVAs) no alcanzan significación estadística, los resultados en *random forest* sugieren que este subtipo presenta un deterioro cognitivo subclínico relativamente independiente de la edad y la sintomatología depresiva. En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis actual de que la coexistencia de sintomatología depresiva y DCS en individuos clínicamente sanos de edad avanzada, puede reflejar la etapa preclínica de una enfermedad neurodegenerativa, que no necesariamente tiene que ser EA (Rebecca Amariglio et al., 2011; R. F. Buckley et al., 2017; A Perrotin et al., 2012). En esta misma línea, Ferreira et al. (2017) ya había postulado que el subtipo de *HC-like* en AIBL, incluso expresando sólo quejas en memoria, en realidad puede ser la combinación de diferentes subtipos con diferentes etiologías de base. Mayor investigación es necesaria para discriminar entre estos posibles subtipos en el grupo de DCS “*HC-like*”, así como conocer su trayectoria longitudinalmente que permita discriminar cuáles de ellos realmente se encuentran en mayor riesgo de desarrollar demencia en el futuro.

4.5. Conclusiones.

1. La aplicación de un índice diagnóstico de EA permite clasificar a personas con DCS en dos subtipos: un subtipo con perfil neuroanatómico similar al patrón de atrofia característico de EA denominado DCS *AD-like* (n=20, 17%); un subtipo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

con un perfil neuroanatómico que se acerca al descrito en un grupo de controles, denominado DCS *HC-like* (n=98, 45%).

2. El subtipo de DCS *AD-like* se caracterizó, de acuerdo con nuestras predicciones, por ligeras dificultades funcionales en el desempeño de actividades de la vida diaria, mientras que el grupo de DCS *HC-like* se caracterizó presencia de mayor sintomatología depresiva. Contrariamente a nuestras hipótesis, el grupo de DCS *HC-like* también se caracterizó por mayor edad.
3. El subtipo de DCS *AD-like* mostró mayor volumen de hipointensidades en sustancia blanca, indicador de enfermedad cerebrovascular. Este resultado junto con la clasificación como *AD-like* por el índice diagnóstico de EA sugiere que las quejas en este subtipo están relacionadas con un proceso neurodegenerativo de base de probable etiología mixta (EA + cerebrovascular).
4. El subtipo *HC-like*, al contrario de lo esperado, no mostró mayor volumen de hipointensidades de la sustancia blanca. Parece que las quejas en este subtipo están relacionadas en mayor medida con el estado de ánimo bajo. No obstante, ligeras diferencias en variables de rendimiento cognitivo sugieren que este subtipo puede ser una combinación de otros subtipos con diferentes etiologías.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

**5. ESTUDIO III: “ ESTUDIO DE SUBTIPOS DE DCS A PARTIR DEL
ANÁLISIS DE DIFERENTES PERFILES NEUROANATÓMICOS”**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.1. Objetivos específicos e hipótesis

Este estudio está dirigido a explorar la presencia de diferentes perfiles neuroanatómicos en una muestra de DCS con el objetivo de conocer su valor de cara a definir nuevos subtipos de DCS. Para ello, hemos aplicado un análisis de conglomerado a una gran variedad de datos cerebrales estructurales de participantes con quejas cognitivas subjetivas, hemos analizado los diferentes perfiles neuroanatómicos identificados a partir de imágenes de RMe y los hemos caracterizado en diferentes subtipos de DCS. Los objetivos específicos, por lo tanto fueron:

1. Llevar a cabo un análisis de conglomerados en un amplio conjunto de datos de RM de personas con quejas cognitivas subjetivas. Para ello hemos aplicado un método guiado por el comportamiento de los propios datos a partir de un procedimiento de *machine learning (random forest)*.
2. Definir subtipos de DCS a partir del estudio de diferentes perfiles neuroanatómicos asociados a cada uno de los grupos identificados, mediante la comparación con el correlato neuroanatómico del grupo control (sin quejas).
3. Caracterizar los subtipos identificados en función de múltiples medidas socio-demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo en su línea base.
4. Estudiar la relación entre cada subtipo con la presencia de patología amiloide cerebral objetivada de TEP, patología cerebrovascular objetivada en datos de RM y factor genético de APOEε4.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5. Estudiar la progresión clínica y cognitiva de estos subtipos a lo largo de 7.5 años de seguimiento.

A partir de estos objetivos nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. Esperamos que los datos neuroanatómicos de los participantes con DCS se agrupen en, al menos, tres grupos diferenciados. Siguiendo el algoritmo propuesto originalmente por Murray et al (2011) para subtipos de pacientes con EA, estos grupos de DCS se diferenciarán por la afectación de regiones temporo-mediales (*typical AD*), en amplias regiones de la corteza pero sin afectación de estructuras temporo-mediales (*hippocampal-sparing*), y otro con mínima atrofia.
2. Subtipos similares al *limbic-predominant*, con afectación exclusiva del sistema límbico pero sin atrofia cortical no son esperables en una muestra poblacional sana. Se espera observar cambios en estructuras subcorticales dentro del conjunto del perfil neuroanatómico de los tres grupos mencionados previamente.
3. Los grupos de DCS conformarán subtipos con características socio-demográficas, clínicas, de rendimiento cognitivo y progresión clínica diferentes.
4. Con respecto a la patología amiloide, se espera observar mayor acumulación de la proteína β -amiloide en el subtipo con perfil neuroanatómico *typical AD* con respecto al grupo control y el resto de subtipos de DCS.
5. Mayor evidencia de patología cerebrovascular esperamos observarla en subtipos con perfiles similares al *hippocampal-sparing* o con atrofia mínima.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

6. Finalmente, se espera que el subtipo *typical AD* se relacione con una mayor prevalencia de portadores del genotipo de APOEε4.

5.2. Método

5.2.1. Participantes.

Para el presente estudio, se seleccionaron todos los participantes con datos disponibles de neuroimagen (N=238) procedentes de la base de datos de *Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study* (ref). Esta muestra incluye 38 pacientes

159

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

con EA, 45 pacientes con DCL y 155 voluntarios sanos. Para el propósito de este estudio, el grupo de voluntarios sanos fue, a su vez, subdividido en: a) un grupo de DCS, constituido por todos aquellos que presentaron quejas cognitivas de memoria (n=86) y; b) controles sanos (CN) sin quejas cognitivas (n=69). En AIBL, las quejas cognitivas se referían exclusivamente a problemas de memoria, evaluados mediante una única pregunta de si o no (“¿Tiene problemas de memoria?”).

Las características de los grupos de diagnóstico de la sub-muestra de AIBL incluida en este estudio, se recogen en la Tabla 13. Esta tabla está tomada del estudio de Ferreira et al. (2017), en el que utilizan la misma sub-muestra. Los resultados confirman que el grupo de DCS, objeto de nuestro grupo de interés, no muestra diferencias significativas con respecto al grupo control sin quejas (GC) en ningunas de las variables socio-demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo global (MMSE) evaluadas.

Tabla 13

Características de sociodemográficas y clínicas de los grupos diagnósticos de la sub-muestra de AIBL

	Muestra total	GC	DCS	DCL	EA	p
N	237	68	86	45	38	-
Edad	73.4 (7.5)	72.7 (7.2)	72.8 (7.1)	76.4 (7.3)	72.6(8.8)	.150
Sexo, n (%) mujeres	125 (52)	35 (51)	45 (52)	23 (51)	22 (58)	.906
Nivel educativo		3 (1-4)	2 (1-4)	2 (0-4) ^{a,b}	2 (1-4) ^{a,b,c}	.056
MMSE	27.1 (3.9)	29.0 (1.1)	28.5 (1.3)	27.2 (2.1)	20.4 (5.5)	<.001

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

CDR-SOB	1.0 (2.1)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)	1.0 (0.8)	4.9 (3.0)	<.001
HADS-D	3.1 (2.8)	2.1 (2.0)	3.0 (2.2)	3.4 (2.1)	4.8 (4.7)	.015
HADS-A	4.6 (3.2)	3.7 (2.8)	4.8 (3.0)	4.6 (2.4)	5.8 (4.4)	.150
APOE, n (%) alelo ε4	118 (20)	32 (46)	33 (38)	26 (58)	27 (75)	.012

Nota: los datos se presentan como media seguida de la desviación típica. GC = grupo control; DCS = deterioro cognitivo subjetivo; DCL = deterioro cognitivo leve; EA; enfermedad de Alzheimer; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; CDR-SOB = *clinical dementia rating – sum of boxes*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (D = puntuación en la subescala de depression; A = puntuación en la subescala de ansiedad); APOE = apolipoproteína E, alelo ε4; Aβ = beta amiloide. Tomada de “A ‘Disease Severity Index’ to identify individuals with Subjective Memory Decline who will progress to mild cognitive impairment or dementia” por Ferreira et al., 2017, *Scientific Reports*, p. 2.

^a Significativamente diferente del GC.

^b Significativamente diferente de DCS.

^c Significativamente diferente de DCL.

5.2.2. Material y procedimiento.

5.2.2.1. Medidas socio-demográficas y clínicas.

Datos socio-demográficos de edad, sexo y nivel educativo (años de estudio) fueron obtenidos mediante una primera entrevista telefónica. En este estudio, esta primera entrevista se empleó como instrumento de *screening* junto con la puntuación obtenida en la versión corta de 15 ítems de la escala *Geriatric Depression Scale (GDS)* (Yesavage et al., 1982). Además de la GDS, información sobre el estado de ánimo en relación a síntomas de depresión y ansiedad, también fue obtenida a posteriori mediante la escala *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* (Zigmond & Snaith, 1983). Buscar e incluir información sobre HADS.

Por último, la escala *Clinical Dementia Rating (CDR)* (Morris, 1993) se aplicó para valorar la gravedad clínica asociada a deterioro cognitivo o demencia. Mediante esta escala se obtiene una puntuación que valora el funcionamiento y la resolución del individuo en seis dominios distintos: memoria, orientación, resolución de problemas,

tareas del hogar y hobbies, actividades sociales y auto-cuidado. Para cada dominio se asigna una puntuación del 0 al 3 de acuerdo a un algoritmo específico que indica ausencia de demencia (CDR=0), presencia de demencia cuestionable (CDR=0.5), o presencia de demencia en grado leve (CDR=1), moderado (CDR=2) o severo (CDR=3). Además, dado que para cada dominio se obtiene una puntuación del 0 al 3, la puntuación total se obtiene sumando los puntos de cada dominio. Esta puntuación total se extiende en un rango de 0-18, indicando mayor grado de gravedad clínica a medida que aumenta la puntuación.

5.2.2.2. Evaluación neuropsicológica.

A continuación, se detallan las pruebas cognitivas incluidas en el protocolo neuropsicológico de AIBL (Tabla 1). Como en el Estudio I, las pruebas han sido agrupadas siguiendo la clasificación establecida por Lezak et al. (2012). Esta clasificación se establece de acuerdo a la función cognitiva que es más representativa en cada prueba, si bien se reconoce la participación de otras funciones cognitivas durante la realización de las tareas implicadas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 1

Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación agrupadas por dominios cognitivos

Dominio cognitivo-Test neuropsicológico	Componente cognitivo	Medida
<i>Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de ánimo</i>		
Mini-Mental State Examination (MMSE)	Estado cognitivo general	Puntuación total, máx. 30
Geriatric Depression Scale (GDS)	Estado de ánimo	Puntuación total, máx. 15
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Estado de ánimo	Puntuación total en cada subescala (Ansiedad y Depresión), máx. 19
<i>Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras</i>		
Test de Dígitos (WMS-III)	Memoria de trabajo verbal: amplitud (dígitos directos) y manipulación (dígitos inversos)	Puntuación directa y span en ambas modalidades (directos e inversos)
Test de Stroop – version de Victoria	Inhibición cognitiva	Número de ítems correctos en 45 segundos en las tres láminas: 1) lectura palabras; 2) denominación colores; 3) inhibición respecta automática de lectura
Test de fluidez verbal Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)	Fluidez fonética y semántica	Número total de palabras correctas en 1 min
<i>Aprendizaje y memoria</i>		
Subtest de Textos I y II (WMS-III)	Recuerdo inmediato y demorado (30 mins.)	Número total de ítems correctos en cada tarea

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 1 (Continuación)

Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación agrupadas por dominios cognitivos

Dominio neuropsicológico	cognitivo-Test	Componente cognitivo	Medida
<i>Aprendizaje y memoria</i>			
<i>California Verbal Learning Test – segunda edición (CVLT-II)</i>	<i>Curva de aprendizaje de 16 palabras (5 ensayos), cada tarea recuerdo libre inmediato y demorado, recuerdo tras clave semántica inmediato demorado y tarea de reconocimiento</i>		<i>Número de palabras correctas en cada tarea</i>
<i>Rey Complex Figure Test (RCFT)</i>	<i>Recuerdo libre inmediato (3 mins.) y demorado (30 mins.). Tarea de recuerdo por reconocimiento</i>		<i>Número total de elementos correctamente reproducidos en las tareas de recuerdo libre. Número de ítems correctos en la tarea de reconocimiento</i>
<i>Rey Complex Figure Test (RCFT)- Copia</i>	<i>Capacidad visoconstructiva con elementos 2-D (copia de dibujo)</i>		<i>Número de elementos correctamente reproducidos</i>
<i>Lenguaje</i>			
<i>Boston Naming Test (BNT)</i>	<i>Acceso léxico por confrontación visual</i>		<i>Número de ítems correctos tanto de forma espontánea o tras clave semántica, máx. 30</i>
<i>Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)</i>	<i>Lectura</i>		<i>-</i>

De este protocolo, para el presente estudio se seleccionaron las variables cognitivas correspondientes a las siguientes pruebas: MMSE, subtest de Dígitos de la WMS-III, el test de Stroop (versión de Victoria), fluidez verbal fonética y semántica del D-KEFS, CVLT-II, subtest de Memoria Lógica de la WMS-II, el test de RCFT y el BNT. La mayoría de estas pruebas coinciden con las incluidas en el protocolo de GENIC, detalladas en el apartado 3.2.2. *Evaluación neuropsicológica* del Estudio I. La única

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

prueba diferente es la Figura Compleja de Rey (*Rey Complex Figure Test*, RCFT) que describimos a continuación.

Test de la Figura Compleja de Rey (copia y memoria).

Esta prueba fue diseñada originalmente por Meyers y Meyers (1995) y consta de dos partes. En la primera parte del test se requiere que el participante realice una copia de la figura para valorar su capacidad visoconstructiva. La tarea de memoria corresponde con la segunda parte y permite obtener información relativa al rendimiento en memoria declarativa de tipo visual. En esta tarea de memoria, una vez concluida la primera parte de copia, se retiran el modelo y el dibujo del participante y pedimos que reproduzca de nuevo la figura de memoria trascurrido 3 y 30 minutos. El sistema de puntuación divide la figura en 18 unidades. Cada unidad se puntúa de forma separada de acuerdo a su correcta representación en cuanto a la forma y la posición en el espacio. Una puntuación de 0, 0.5, 1 o 2 se asigna a cada unidad de y luego se suma para obtener una puntuación total de dibujo. La puntuación total de cada prueba, por lo tanto, se extiende de 0 a 36 puntos. Para valorarlo, en esta muestra se emplearon los valores normativos publicados por Kasai et al. (2006).

5.2.2.3. Análisis genético de APOEε4.

Se tomó una muestra de sangre de 80 ml de cada participante al inicio del estudio. Posteriormente, esta muestra fue dividida para diferentes propósitos y almacenada en tres tipos diferentes de probetas: probetas de heparina de litio, probetas de ácido etilendiaminotetraacetato y probetas para suero. De estos 80 ml de sangre extraídos inicialmente:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- 27 ml fueron enviados a laboratorios de patología clínica para un análisis de sangre completo. Los laboratorios estaban localizados en Melbourne (*"Melbourne Health"*) y en Perth (*"PathWest Laboratory Medicine WA"*).
- 0.5 ml se separaron para el análisis del genotipo apolipoproteína E (APOE), realizado mediante procedimientos estándar (ref).
- Otros 0.5 ml fueron conservados en nitrógeno líquido.
- Los 28 ml restantes fueron fragmentados en los siguientes componentes: suero, plasma, glóbulos rojos y glóbulos blancos. Estos componentes fueron almacenados en nitrógeno líquido en 92 alícuotas cuyo tamaño se extendía de 0.25 ml a 1 ml.

Para el presente estudio, únicamente se seleccionaron los datos genéticos extraídos tras el análisis del genotipo ApoE en sangre. A partir de estos resultados, se crearon seis variables que señalan la frecuencia de personas con cada una de las posibles isoformas de la proteína ApoE en función de los alelos principales de este gen (ApoE- ϵ 2-2, ApoE- ϵ 2-3, ApoE- ϵ 2-4, ApoE- ϵ 3-4, ApoE- ϵ 4-4). Además, también se creó una última variable clasificatoria de los participantes en función de si presentaban en su genotipo la expresión del alelo ApoE- ϵ 4 o no. La presencia de este alelo se ha relacionado con biomarcadores de EA y el desarrollo espontáneo y tardío de sintomatología clínica asociada a ella, siendo un factor genético que señala mayor sensibilidad o predisposición a presentar esta patología (ref).

5.2.2.4. Resonancia magnética (RM).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

El protocolo de adquisición y procesamiento de las imágenes de AIBL es el mismo que en el Estudio II de la presente tesis. La información al respecto está detallada en el sub- apartado 4.2.3.2. *Resonancia Magnética (RM)* del Estudio II.

En resumen, se seleccionaron las imágenes ponderadas en T1 MPRAGE 3D. Cada una de estas imágenes fueron reconstruidas a partir 160 cortes contiguos con una resolución de $1 \times 1 \times 1.2 \text{ mm}^3$. Para su adquisición se aplicaron los siguientes parámetros: tiempo de repetición (TR)/tiempo eco (TE)/tiempo de inversión (TI) = 2300/2.98/900, *flip angle* = 9° , *field of view* (FOV) = 240 x 250. Todas las imágenes de RM fueron previamente revisadas y se llevó a cabo un control de calidad de acuerdo los criterios de Simmons et al. (2011).

Una vez seleccionadas las imágenes de T1 MPRAGE 3D definitivas, se procedió a realizar un análisis de grosor cortical y volumen mediante la versión 5.1.0 del programa FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Para ello se siguieron los mismo pasos que los realizados en el Estudio II.

Finalmente, se extrajeron las medidas de volumen procedentes de la rutina de segmentación del FreeSurfer para 21 regiones corticales y 7 estructuras subcorticales de cada hemisferio (Tabla 14). Estas medidas de volumen fueron empleadas para el análisis de conglomerados principal de este estudio, que permitió identificar los subtipos de DCS. Además, una medida de estimación del volumen intracraneal (VIC) también fue obtenida mediante el algoritmo de transformación lineal a un espacio estándar incluido en FreeSurfer 5.0.1. Los datos correspondientes a todas estas variables de RM fueron extraídos tal y como indican los diseñadores de FreeSurfer, y se exportaron al programa R para su análisis estadístico.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Todas las medidas de volumen seleccionadas (Tabla 14), fueron corregidas por el VIC siguiendo el mismo procedimiento basado en método de regresión lineal que en la corrección de las medidas volumétricas del Estudio II. En este caso, el análisis de regresión se realizó únicamente en el grupo control sin quejas, dado que permite estimar la influencia del VIC bajo condiciones de normalidad y ante la ausencia de cualquier patología que puede afectar al volumen y morfología del cerebro, como el DCL o la EA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 14

Estructuras anatómicas seleccionadas para el análisis de conglomerado

68 regiones corticales (34 para cada hemisferio)	14 estructuras de SG subcortical (7 para cada hemisferio)
<u>Lóbulo frontal</u>	Tálamo
Giro frontal superior	Núcleo caudado
Giro frontal medial (caudal)	Putamen
Giro frontal medial (rostral)	Núcleo pálido
Giro frontal inferior- <i>Pars opercularis</i>	Hipocampo
Giro frontal inferior- <i>Pars triangularis</i>	Amígdala
Giro frontal inferior- <i>Pars orbitalis</i>	Área Accumbens
Corteza orbitofrontal lateral	
Corteza orbitofrontal medial	
Giro precentral	
Giro paracentral	
Polo prontal	
Giro cingulado anterior (rostral)	
Giro cingulado anterior (caudal)	
<u>Lóbulo temporal</u>	
Giro temporal superior	
Giro temporal medio	
Giro temporal inferior	
Giro fusiforme	
Banco del surco temporal superior	
Corteza transversal	
Corteza entorrinal	
Giro paraHI, pocampal	
Polo temporal	
Corteza de la ínsula	
<u>Lóbulo parietal</u>	
Giro parietal superior	
Corteza parietal inferior	
Giro supramarginal	
Giro postcentral	
Corteza precúnea	
Giro cingulado posterior	
Istmo de la corteza del cíngulo	
<u>Lóbulo occipital</u>	
Corteza occipital lateral	
Giro Giro lingual	
Cuña	
Corteza pericalcarina	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.2.2.5. *Tomografía por emisión de positrones con el componente Pittsburgh B (PiB-TEP).*

La cantidad de acumulación de proteína amiloide en el cerebro fue medido mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones (TEP), empleando el componente 11 de Pittsburgh B (11C-PiB) como isótopo radiactivo. Para la adquisición de las imágenes se emplearon cámaras de TEP PHI, Philips Allegro®. El procedimiento de adquisición y extracción de los datos consistió en:

- 1) Los participantes recibían una inyección de 370 MBq del isótopo 11C-PiB.
- 2) Transcurridos 40-70 minutos tras la inyección, se procedía a escanear el cerebro de los participantes con las cámaras de TEP durante 30 minutos, obteniendo el valor estándar de captación o SUV por su siglas en inglés “*Standardized Uptake Value*”.
- 3) Las imágenes de TEP obtenidas fueron reconstruidas mediante el algoritmo 3D RAMLA y se corrigieron manualmente los efectos de volumen parcial.
- 4) Las imágenes de TEP obtenidas fueron co-registradas a las imágenes estructurales de RM de cada participantes mediante la quinta versión del software *Statistical Parametric Mapping* (SPM5) (ref).
- 5) A continuación, se aplicó una plantilla diseñada previamente por la casa. Este procedimiento permitió extraer el SUV dentro de determinadas regiones de interés

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

o ROIs (“*Regions Of Interest*”) prefijadas. Estas ROIs fueron: corteza del lóbulo frontal, del parietal superior, temporal lateral, occipital lateral y el giro cingulado anterior y posterior. El SUV fue, además, normalizado tomando el SUV de la corteza cerebelosa como referencia (ref).

5.2.4. Metodología empleada.

5.2.4.1. Análisis de conglomerados mediante *random forest*.

Una vez que las medidas de volumen han sido ajustadas por el VIC para toda la muestra, se llevó a cabo un análisis de *cluster* únicamente con las medidas del grupo de DCS de AIBL (n=86). Este análisis fue implementado mediante el método de *random forest* (Breiman, 2001), incluido en el programa de análisis estadístico R (The R Foundation for Statistical Computing; versión 3.4.4) a través del paquete “*randomForest*”.

El método de *random forest* está dirigido a la clasificación o predicción de determinados grupos o valores a partir de la combinación de los resultados obtenidos en muchos árboles de decisión ensamblados. Para prevenir el sobreajuste de los datos e incrementar el poder de predicción, este método combina dos técnicas simultáneamente: la selección aleatoria de las características a evaluar (Amit & Geman, 1997) y la técnica de agregación de bootstrap (Breiman, 1996). En resumen, el algoritmo de *random forest* induce cambios en la población de estudio de la siguiente manera: a) por un lado, se selecciona aleatoriamente una sub-muestra de, aproximadamente, el 70% del conjunto de datos para construir un modelo de clasificación. Para cada árbol de decisión, también se selecciona un sub-grupo de variables aleatorias de la base de datos. El modelo final de

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

random forest es el resultado de ensamblar las conclusiones extraídas de cada árbol de decisión construido a lo largo de la aplicación del algoritmo; b) el 30% restante de la muestra total se emplea para validar este modelo resultante. Los motivos por los que seleccionamos este método para un análisis de conglomerados o de grupos frente a otros métodos convencionales (como, por ejemplo, un análisis discriminante), se debe a que: (1) aporta información referente tanto a la posible relación lineal como no lineal entre las variables; (2) aporta medidas sobre la importancia de las variables en la clasificación o predicción de valores y ; (3) es un método guiado por los datos, por lo que no requiere ningún tipo de supuesto a priori acerca del número o la distribución de los grupos a estudiar.

El análisis de conglomerados mediante el método de *random forest*, es capaz de identificar grupos inherentes a un conjunto de datos mediante la distinción o clasificación de los datos observados frente a un conjunto de datos sintéticos, elaborados artificialmente. Esa base de datos sintética se obtiene a partir de una distribución de referencia en la que no existe relación entre las observaciones o las variables que lo conforman. Es decir, *random forest* construye un modelo clasificatorio cuya variable de clasificación es la pertenencia al conjunto de datos observados (donde hipotizamos que existen relaciones entre los datos y , por lo tanto, puede existir un patrón de agrupación) o al conjunto de datos sintéticos o artificiales (donde no existe relación entre variables y , por lo tanto, no existe un patrón de agrupación).

Una vez que se obtiene el modelo de clasificación, la identificación de los grupos se realiza en base a la medida de similitud que aporta este algoritmo (Shi & Horvath, 2006). La medida de similitud en *random forest* es entendida en términos de proximidad, en donde se asume que, dadas dos observaciones i y j , su medida de similitud inicial es

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

igual a 0. Cada árbol de decisión dentro del *random forest* decide si las observaciones se clasifican dentro de una misma categoría mediante su asignación final a un nodo terminal del árbol. Es decir, parte de la hipótesis de que ambas medidas no están próximas entre sí o, en otras palabras, no están relacionadas. Cuando el algoritmo de *random forest* comienza a construir árboles de decisión, cada vez que un par de observaciones i y j coinciden en el mismo nodo terminal de un árbol, la medida de similitud entre ambas observaciones se incrementa por uno. Al final de todo el proceso de ensamblaje de los árboles de decisión que conforman el *random forest*, las similitudes obtenidas entre cada par de observaciones son divididas por el número total de árboles y son representadas en una matriz simétrica. Es decir, si un conjunto de datos tiene N observaciones, la matriz de similitud resultante estará compuesta por $N \times N$ elementos.

En este estudio en concreto se siguió el siguiente procedimiento para el análisis de conglomerados con *random forest*:

1. Se aplicó el método de Addcl1 (Shi & Horvath, 2006) para construir un set de datos sintético. Usando este método, primero se selecciona aleatoriamente un valor de entre el espectro de valores observados en la primera variable de la base de datos disponible de AIBL. El mismo procedimiento se sigue para el resto de las variables hasta obtener una observación completamente artificial en la que existe independencia entre las variables registrada. Esto se realiza hasta conseguir completar un número de observaciones que coincide con el N total de la muestra original de AIBL ($N=86$). El resultado final es una base de datos completamente sintética o artificial. Por último, se crea una variable categórica tras combinar ambos tipos de bases de datos (observada + sintética). Esta variable clasifica cada observación según pertenezca a la base

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

de datos de AIBL o a la base de datos sintética, asignándole las etiquetas de 1 o 2 respectivamente.

2. Para agrupar a los participantes en *clusters*, se aplicó el algoritmo de *random forest* y se extrajo la matriz de similitudes. Para ello se empleó el paquete estadístico de “randomForest” (versión 4.6-14) para R y se establecieron los siguientes parámetros: número de árboles = 20,000 (*ntry*), número de variables clasificatorias aleatoriamente seleccionadas como candidatas en cada división del árbol = 15 (*mtry*), tamaño mínimo de los nodos terminales = 15 (*node size*). Para el resto de parámetros se mantuvieron los valores establecidos por defecto en el paquete estadístico.
3. La matriz de similitud extraída del análisis con *random forest* fue transformada a una escala clásica multidimensional. Este paso permitió representar los datos en un espacio Euclidiano con menos dimensiones, siendo capaces de inspeccionar visualmente el valor de similitud par a par entre las observaciones y, de este modo, observar el grado de dispersión de los datos. Para facilitar la visualización, estos datos fueron representados en una gráfica tridimensional mediante el paquete “*rgl*” en R.
4. Finalmente, se aplicó un algoritmo de clasificación jerárquica con enlace-promedio para crear conglomerados desde la matriz de similitud. Este algoritmo comienza identificando cada participante como grupos independientes. Mediante el método de enlace-promedio, se usa la distancia media entre los elementos de cada *cluster* como criterio para fusionar los participantes dentro de *clusters* cada vez más grandes hasta que, finalmente,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

todos los sujetos forman un solo grupo. El proceso de jerarquía por el cual los participantes son agrupados puede representarse visualmente mediante un diagrama de datos en forma de árbol o dendrograma. Para representar dicho dendrograma se empleó el paquete “ape” implementado en el programa R.

5. El punto de corte que establece el número óptimo de *clusters* o grupos se decide en base a la inspección visual de los datos en el dendrograma y/o en base a un criterio de evaluación estadístico. En este estudio se empleó el criterio estadístico de Carlisnki-Harabasz para establecer el número de *clusters* óptimo en la muestra de DCS de AIBL. La función estadística correspondiente a ese test criterio se inserta en el paquete “fpc” para R.

5.2.4.2. Análisis estadísticos.

Para comparar las características demográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo entre los diferentes grupos y caracterizar diferentes subtipos de DCS en línea base, se empleó análisis de varianza (ANOVA) para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas. En aquellos casos donde la distribución de una variable continua no cumplía los supuestos de normalidad, se recurrió a la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Además, todos los resultados fueron replicados para las variables clínicas y cognitivas empleando análisis de varianza con covariante (ANCOVA), con el objetivo de controlar el posible efecto de la edad, el sexo, el nivel educativo y la presencia de sintomatología depresiva. Complementariamente, se llevaron a cabo test *post-hoc* de comparaciones múltiple para estudiar entre qué grupos se encontraban específicamente las diferencias significativas, empleando métodos tanto paramétricos como no paramétricos. La corrección de Hochberg (Hochberg & Benjamini,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1990) para comparaciones múltiples fue aplicada en todas los contrastes *post-hoc* en los casos donde se emplearon pruebas de análisis paramétricas (ANOVA/ANCOVA).

Para explorar diferencias en variables cognitivas entre la línea base y en el primer seguimiento tras 18 meses para cada subtipo de DCS, se emplearon comparaciones T o la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon para medidas repetidas. Además, curvas de supervivencia también fueron creadas para estudiar la progresión longitudinal de los grupos de estudio en la línea base y en los seguimientos a los 18, 36, 54 y 90 meses.

En todos los casos, los supuestos de los modelos fueron evaluados mediante inspección visual de la distribución de los datos a través de gráficas de barras o histogramas, mediante la inspección de los parámetros pertinentes, así como a partir de pruebas estadísticas concretas (p.e. el test de normalidad de Saphiro-Wilk o la prueba de Levene para la homogeneidad de varianza).

La mayoría de los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante la herramienta estadística ULLRToolbox (Hernández-Cabrera, 2017) implementada en el software R para Mac (), utilizando $p < .05$ como nivel de significación. Complementariamente, también se empleó el paquete estadístico de R “*pasteqs*” para llevar a cabo el test de normalidad de Saphro-Wilk y la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, y el paquete “*pgirmess*” para los procedimientos no paramétricos de análisis *post-hoc*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.3. Resultados

5.3.1. Subtipos anatómicos de DCS.

Un análisis no supervisado mediante *random forest* fue llevado a cabo para explorar patrones de agrupación en el grupo de AIBL con DCS de acuerdo a las medidas de volumen de diferentes regiones cerebrales (corticales y subcorticales). En la Figura 13A se representa la matriz de similitud entre los diferentes participantes con DCS en un espacio escalar multidimensional. Por otro lado, la Figura 13B también representa el patrón de agrupación mediante un dendrograma obtenido tras el análisis de clasificación jerárquico llevado a cabo sobre la matriz de similitud obtenida en el *random forest*. Atendiendo a este patrón de agrupación de los participantes, el número óptimo de grupos de estudio fue determinado como función del índice de Carlinski-Harabasz (CH). Este índice CH representa el ratio entre la varianza total inter-grupal (i.e. la varianza entre el centroide de todos los grupos con respecto al centroide principal del conjunto de datos) y la varianza total intra-grupal (i.e. la suma de cuadrados de las distancia entre cada participante dentro de cada grupo con respecto al centroide del grupo al que pertenece). El índice Ch fue calculado para diferentes tamaños de grupos (1-10) y está representado en la Figura 13C. El mejor criterio para considerar el número óptimo de grupos según este índice se determina por el valor local máximo, es decir, en el punto en el que el índice descende y asciende de nuevo. En este caso, el valor local máximo se alcanza para 4 grupos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

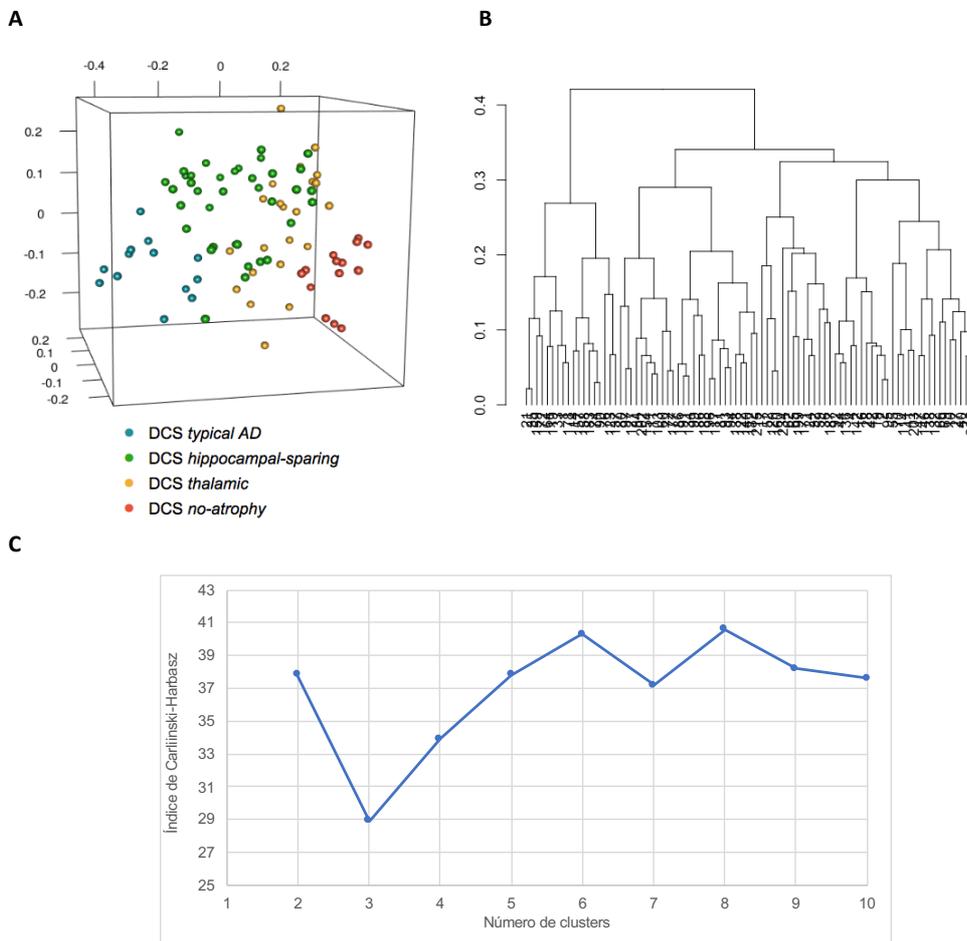


Figura 13. Resultados del análisis de conglomerados con *random forest*. (A) representación tridimensional de la matriz de similitud extraída del análisis de *random forest*. Los puntos representan cada uno de los participantes con DCS, la distancia entre ellos representa el grado de similitud de acuerdo al volumen obtenido en múltiples estructuras corticales y subcorticales, y los colores representan los cuatro grupos en los que se clasifican de acuerdo al análisis de conglomerado jerárquico. (B) Dendograma que representa al árbol de clasificación jerárquico como resultado del análisis de conglomerado. El eje horizontal representa cada uno de los participantes con DCS, mientras que el eje vertical representa la distancia entre los participantes de acuerdo a la matriz de similitud del *random forest*. (C) Evaluación del número óptimo de grupos a extraer de acuerdo al índice de Carlinski-Harabasz.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

En este nivel de cuatro grupos, se llevaron a cabo análisis de comparación de medias con covariantes (ANCOVAs) para cada medida de volumen con contrastes post-hoc par a par donde se comparó cada grupo de DCS frente al grupo control. El objetivo era caracterizar cada uno de los grupos en cuanto a su patrón de atrofia cerebral y definir los subtipos anatómicos. Para simplificar la exploración se han representado en la Figura 14 las diferencias entre los grupos para aquellas regiones cerebrales incluidas en el algoritmo original del Murray et al. (2011) dirigido a la identificación de subtipos de pacientes con EA: hipocampo, giro temporal superior, giro parietal inferior y giro frontal medio. Los resultados en el tálamo también fueron representados debido a que su importante en esta muestra al ser una región clave para la definición de uno de los subtipos. En la Tabla 20 del Anexo 2 se recoge los resultados detallados de los ANCOVAs para todas las regiones cerebrales exploradas.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

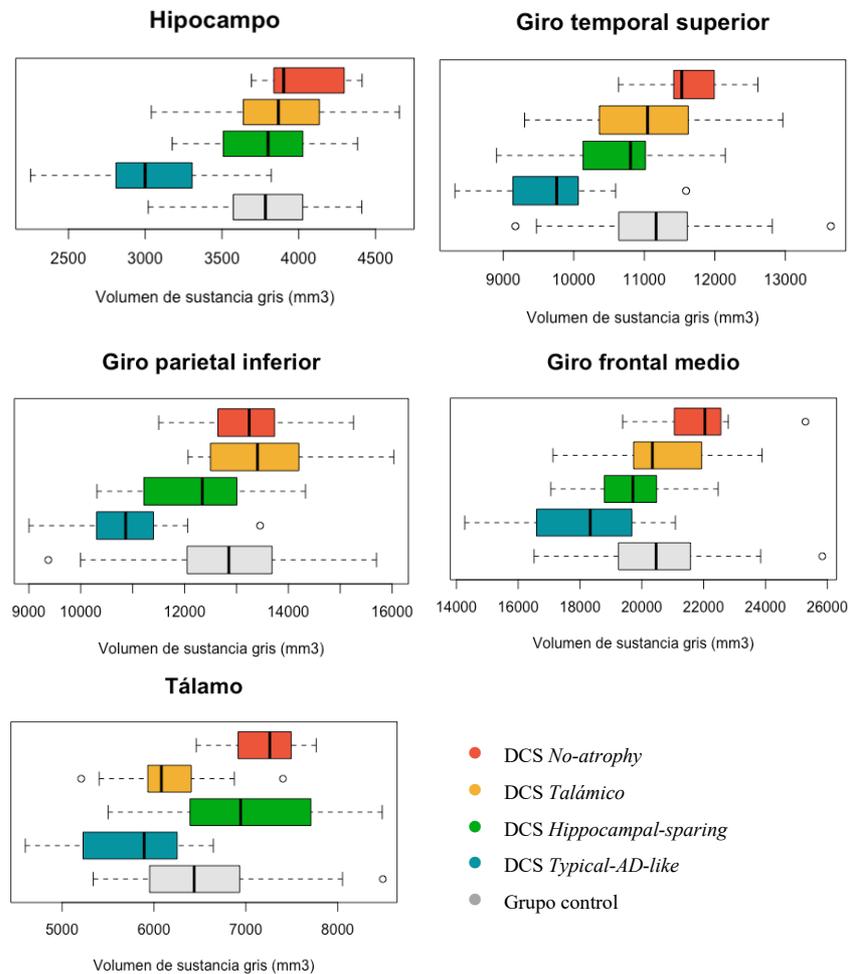


Figura 14. Diagrama de cajas de las diferencias entre los subtipos de DCS y grupo control en las 5 regiones cerebrales de interés (4 pertenecientes al algoritmo de Murray et al. (2011) y el tálamo por su importancia en la clasificación del DCS). Los puntos en las gráficas representan valores límites en cada grupo.

De acuerdo a estos análisis, se pueden definir los siguientes subtipos de DCS:

1. Un grupo con el patrón de atrofia más grave y extendido en comparación con el grupo control en la mayoría de las regiones corticales y subcorticales. Este patrón de atrofia encontrado es muy similar al descrito para el subtipo de EA típico en la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

literatura (ref), caracterizado por la afectación de extensas regiones de la corteza lateral y medial, especialmente en los lóbulos temporales, frontales y parietales, junto con importantes estructuras temporomediales (hipocampo y corteza entorrinal). Dada esta similitud entre este patrón con el descrito en la presentación típica de la EA, este subtipo recibe el nombre de “**DCS typical AD**” (n=14, 16.3%).

2. Un grupo con un patrón de atrofia difuso en importantes áreas de la corteza, pero respetando las estructuras temporomediales. Este patrón de atrofia coincide, en gran medida, con el subtipo descrito en la literatura de EA como *Hippocampal sparing*. Por ello este subtipo recibe el nombre de “**DCS hippocampal sparing**” (n=29, 33.7%).

3. Un grupo que no presenta diferencias frente al GC en la corteza cerebral. La única diferencia se halla a nivel subcortical, presentando menor volumen en la estructura del tálamo. Dadas estas diferencias, este grupo se identifica con el subtipo de “**DCS talámico**” (n=30, 34.9%).

4. Un último grupo sin atrofia con respecto al GC. Curiosamente, este grupo presentó un patrón inverso, mostrando mayor volumen que el GC en áreas de la corteza frontal lateral y medial, en la corteza occipital medial, y en el tálamo. Dado estos resultados, este grupo se identifica como el subtipo de “DCS no atrofia” (n=13, 15.1%).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.3.2. Características sociodemográficas, clínicas y de rendimiento cognitivo de los subtipos de DCS.

Los resultados correspondientes con las variables sociodemográficas y clínicas de línea base para los subtipos de DCS y el GC están recogidos en el Tabla 15. En cuanto a las variables socio-demográficas, el subtipo DCS-tea presentó la mayor edad en comparación con el resto de grupos mientras que el subtipo de DCS-na resultó ser el más joven y con el porcentaje más alto de mujeres. Por último, el subtipo de DCS-talámico fue aquel con mayor nivel educativo en comparación con los subtipo de DCS-hs y DCS-na.

A nivel clínico, los subtipos de DCS fueron comparables con el GC en cuanto al nivel de sintomatología depresiva, nivel de ansiedad y rendimiento cognitivo global (MMSE). Únicamente se encontraron diferencias en la puntuación en la escala de CDRS-SOB, donde el grupo de DCS-tea presentó un peor perfil clínico (incremento de la puntuación) en comparación con el GC y el subtipo de DCS-hs. Además, el grupo de DCS-tea mostró mayor acumulación de proteína A β en TEP con respecto al GC y el resto de subtipos de DCS.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 15

Características sociodemográficas y clínicas de los subtipos anatómicos de DCS

	GC	DCS Typical AD	DCS Hippocampal- sparing	DCS Talámico	DCS No atrohy	P
N	68	14	29	30	13	-
Edad ^a	72.7 (7.2)	78.8 (6.6)	71.8 (6.3)	72.0 (6.8)	70.5 (7.2)	.022
Sexo, % mujeres	51	36	62	46	64	<.001
Nivel educativo ^{b,c}	3 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	4 (1-4)	2 (1-4)	<.001
MMSE	29.0 (1.1)	28.1 (1.6)	28.4 (1.1)	28.9 (1.3)	28.5 (1.3)	.095
CDR-SOB ^a	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)	0.0 (0.0)	0.1 (0.2)	0.0 (0.1)	<.001
GDS ^{b,c}	0 (0-7)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-2)	.041
HADS-D	1 (0-7)	3 (1-10)	2 (0-8)	2 (0-6)	2 (1-9)	.149
HADS-A	3 (0-10)	5 (2-14)	4 (0-9)	5 (0-11)	6 (1-8)	.162
APOE, % ε4 carriers	46	57	45	27	31	.237
Apo E3/E2, %	14	0	14	13	8	-
Apo E3/E3	39	43	41	60	62	-
Apo E4/E2	1	0	7	7	0	-
Apo E4/E3	42	43	38	20	31	-
Apo E4/E4	3	14	0	0	0	-
TEP Aβ, % positivos	30	85	32	21	25	<.001
Hipointensidades SB ^{a,d}	2855 (974-24,194)	5065 (2,023-27,996)	2801 (888-21,289)	3050 (1,215-16,184)	1863 (787-6,228)	.003

Nota: todos los valores corresponden a la media seguida de la desviación típica. GC = grupo control; DCS-tea = deterioro cognitivo subjetivo-típico de enfermedad de Alzheimer; DCS-hs = deterioro cognitivo subjetivo – hippocampal sparing; DCS-talámico = deterioro cognitivo subjetivo – talámico; DCS-sa = deterioro cognitivo subjetivo – sin atrofia; MMSE = Mini-Mental State Examination; CDR-SOB = clinical dementia rating – sum of boxes; GDS = Geriatric Depression Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale (D = puntuación en la subescala de depresión; A = puntuación en la subescala de ansiedad); APOE = apolipoproteína E, alelo ε4; TEP = tomografía por emisión de positrones; SB = sustancia blanca.

^aDiferencia significativa entre los grupos CN y DCS-tea (p<.05).

^bDiferencia significativa entre los grupos CN y DCS-hp (p<.05).

^cDiferencia significativa entre los grupos CN y DCS-talámico (p<.05).

^dDiferencia significativa entre los grupos CN y DCS-sa (p<.05).

En cuanto al rendimiento cognitivo en línea base, los diferentes subtipos de DCS fueron comparables al GC en la mayoría de las medidas cognitivas incluidas. Únicamente se encontraron diferencias en tareas de fluidez semántica y denominación por confrontación visual. En fluidez semántica los subtipos DCS hippocampal sparing y DCS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

no atrophy mostraron peor rendimiento frente al GC. El DCS *hippocampal sparing* también obtuvo peores puntuaciones en tareas de denominación por confrontación visual.

Tabla 16

Diferencias de los subtipos anatómicos de DCS en medidas de rendimiento cognitivo objetivo

	GC	DCS <i>Typical AD</i>	DCS <i>Hippocampal sparing</i>	DCS <i>Talámico</i>	DCS <i>No atrophy</i>	<i>P</i>
Stroop-colores	14.1 (4.3)	16.8 (5.0)	15.7 (3.5)	14.3 (2.5)	15.1 (3.7)	.134
Stroop-palabras	18.2 (4.3)	21.9 (5.0)	20.9 (5.0)	18.2 (4.6)	20.5 (4.4)	.133
Stroop-interferencia	33.6 (9.7)	38.2 (10.3)	36.4 (12.3)	32.2 (13.1)	32.2 (8.6)	.496
Dígitos-puntuación directa	59.8 (13.4)	47.7 (11.6)	54.7 (12.8)	59.6 (12.1)	58.2 (8.6)	.236
Dígitos-span	18.3 (3.8)	17.5 (2.7)	17.3 (4.2)	18.6 (3.9)	16.5 (3.5)	.921
CVLT II-curva de aprendizaje	52.3 (10.9)	44.8 (12.7)	50.7 (11.3)	51.5 (8.4)	52.0 (11.3)	.874
CVLT II-rdo. demorado	12.1 (2.9)	9.6 (3.8)	11.8 (3.1)	11.6 (2.9)	11.7 (3.7)	.615
CVLT II-reconocimiento	14.5 (1.6)	15.4 (0.8)	15.0 (2.1)	15.0 (1.2)	14.7 (1.4)	.122
Memoria lógica-rdo. inmediato	13.2 (3.6)	11.6 (3.4)	13.1 (4.1)	12.8 (3.9)	11.8 (5.0)	.789
Memoria lógica-rdo. demorado	11.6 (3.9)	10.2 (4.2)	11.4 (4.3)	11.3 (3.8)	9.2 (5.0)	.568
RCFT-copia	31.9 (3.0)	30.9 (2.5)	31.1 (4.5)	31.8 (3.0)	30.7 (2.9)	.297
RCFT-recuerdo demorado	17.1 (5.4)	14.2 (7.9)	15.4 (6.0)	17.7 (5.3)	15.9 (5.1)	.973
RCFT-reconocimiento ^{b,d}	20.2 (1.9)	19.6 (2.5)	20.2 (1.9)	21.0 (2.5)	20.7 (1.2)	.049
BNT ^a	28.6 (1.6)	27.9 (2.4)	27.1 (2.3)	28.4 (1.5)	28.2 (1.3)	.035
Fluidez verbal-fonética	40.9 (11.8)	45.7 (15.6)	37.6 (12.9)	41.9 (10.7)	37.8 (11.0)	.664
Fluidez verbal-semántica ^{a,c}	41.7 (8.0)	36.4 (7.7)	35.8 (8.1)	38.0 (6.3)	35.8 (7.8)	0.001

Nota: los valores se presentan como la media seguida de la desviación típica. GC = grupo control; DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; CVLT = *Californian Verbal Learning Test* – segunda edición; RCFT = *Rey Complex Figure Test*; BNT = *Boston Naming Test*.

En el primer seguimiento a los 18 meses, se observó un deterioro significativo del subtipo de DCS *hippocampal sparing* en diferentes medidas de recuperación espontánea

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

de material verbal y visual, velocidad de procesamiento y capacidad visoconstructiva (Tabla 17). El subtipo de DCS *talámico* presentó mayores dificultades a largo plazo para adquisición de nuevo material verbal y en tareas visoconstructivas. Por último, el subtipo de DCS-*tea* también mostró mayores dificultades en tareas de memoria verbal por reconocimiento.

Tabla 17

Diferencias entre los grupos de DCS en datos neuropsicológicos longitudinales

	DCS <i>Typical AD</i>	DCS <i>Hippocampal Sparing</i>	DCS <i>Talámico</i>	DCS <i>No atrofy</i>
Stroop-colores	16.8 (16.3)	15.7 (15.0)*	14.3 (13.9)	15.1 (14.0)
Stroop-palabras	21.9 (22.7)	20.9 (20.3)	18.2 (17.4)	20.5 (18.5)
Stroop-interferencia	38.2 (42.6)*	36.4 (37.1)	32.2 (29.7)	32.2 (29.9)
Dígitos-puntuación directa	17.5 (17.3)	17.3 (16.6)	18.6 (18.5)	16.5 (16.3)
Dígitos-span	47.7 (46.5)	54.7 (51.3)	59.6 (61.6)	58.2 (61.4)
CVLT II-curva de aprendizaje	44.8 (42.2)	50.7 (48.9)	51.5 (49.1)*	52.0 (53.5)
CVLT II-rdo. demorado	9.6 (9.1)	11.8 (11.4)	11.6 (12.2)	11.7 (12.9)
CVLT II-reconocimiento	15.4 (14.3)*	15.0 (14.8)	15.0 (15.2)	14.7 (15.2)
Memoria lógica-rdo. inmediato	11.6 (10.4)	13.1 (10.8)**	12.8 (12.5)	11.8 (11.8)
Memoria lógica-rdo. demorado	10.2 (8.5)	11.4 (9.9)*	11.3 (11.6)	9.2 (10.9)
RCFT-copia	30.9 (29.2)	31.1(28.0)***	31.8(29.9)**	30.7 (30.3)
RCFT-recuerdo demorado	14.2 (12.8)	15.4 (17.6)*	17.7 (18.1)	15.9 (18.6)
RCFT-reconocimiento	19.6 (19.4)	20.2 (20.2)	21.0 (20.6)	20.7 (20.7)
BNT	27.9 (27.5)	27.1 (27.9)*	28.4 (28.6)	28.2 (27.8)
Fuidez verbal-fonética	45.7 (44.5)	37.6 (38.3)	41.9 (41.9)	37.8 (42.8)
Fuidez verbal categórica	36.4 (36.2)	35.8 (36.3)	38.0 (39.3)	35.8 (37.0)

Nota: los valores se presentan como la media en la línea base (media en el seguimiento a los 18 meses). En el seguimiento, los datos neuropsicológicos están disponibles para una submuestra de la muestra original: DCS *typical AD* = 10 (71%), DCS *hippocampal sparing* = 27 (93%), DCS *talámico*=29 (97%), DCS *no atrofy*=12 (86%). DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; CVLT = *Californian Verbal Learning Test* – segunda edición; RCFT = *Rey Complex Figure Test*; BNT = *Boston Naming Test*.

* $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

5.3.3. Progresión clínica y cognitiva de los grupos de diagnóstico y subtipos de DCS.

El 57% de los participantes del subtipo DCS *typical AD* progresaron a DCL, demencia por EA probable o fallecieron (Tabla 18). Esta proporción del subtipo de DCS *typical AD* contrasta con la mostrada por el resto de los subtipos de DCS y el GC, la cual no alcanza el 30% para ninguno de los casos (GC=11%; DCS *hippocampal sparing*=27%; DCS *talámico*=10%; DCS *no-atrophy*=17%). Los ANCOVAs, complementariamente, mostraron que el índice de progresión a demencia por EA fue comparable entre el subtipo de DCS *typical AD* y el grupo de DCL ($p=.948$), mientras que resultó ser significativamente mayor en comparación con los otros tres subtipos de DCS (DCS *typical AD* vs. DCS *hippocampal sparing* $p=.047$; DCS *typical AD* vs. DCS *talámico* $p=.039$; DCS *typical AD* vs. DCS *no-atrophy* $p=.043$). En cuanto al índice de fallecimiento en el seguimiento, los pacientes con EA fueron aquellos que mostraron mayor proporción en comparación con el GC ($p<.001$) y los subtipos de DCS *talámico* ($p<.001$) y DCS *no atrophy* ($p=.080$). No obstante la proporción de fallecidos fue comparable entre los pacientes de EA y los subtipos de DCS *typical AD* ($p=.103$) y DCS *hippocampal sparing* ($p=.149$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 18

Diagnóstico en el seguimiento de los subtipos anatómicos de DCS

	DCS							EA	p
	GC	DCS Typical AD	Hippocampal Sparing	DCS Talámico	DCS No atrofy	DCL	EA		
GC	35 (52%)	1 (7%)	3 (10%)	7 (23%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	n.s	
Diagnóstico en el seguimiento	25 (31%)	5 (36%)	18 (62%)	20 (67%)	10 (83%)	2 (5%)	0 (0%)	-	
DCS	7 (10%)	2 (14%)	3 (10%)	2 (7%)	2 (17%)	14 (33%)	0 (0%)	.904	
DCL	0 (0%)	4 (29%) ^a	2 (7%) ^b	1 (3%) ^b	0 (0%)	17 (40%) ^{b,c,d,e}	19 (68%)	<.001	
Muerte exp.	1 (1%)	2 (14%) ^a	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (19%) ^a	9 (32%) ^{a,d,e}	<.001	

Nota: los valores representan el recuento (porcentaje) de personas que presentaron cada diagnóstico en el seguimiento. Los valores *p* corresponden con ANCOVAs realizados para algunos contratos de interés definidos a priori (señalados en negrita en la tabla). La edad, el sexo y el nivel educativo fueron incluidos como covariables en estos ANCOVAs. GC = grupo control; DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; EA = Enfermedad de Alzheimer.

^a Significativamente diferente del GC.

^b Significativamente diferente del DCS *typical AD*.

^c Significativamente diferente del DCS *hippocampal sparing*.

^d Significativamente diferente del DCS *talámico*.

^e Significativamente diferente del DCS *no atrofy*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Un análisis de supervivencia fue llevado a cabo para conocer diferencias en el índice de progresión clínica entre los subtipos de DCS y el grupo control a lo largo del tiempo. Los participantes fueron categorizados como “estable” (no evento=0) si permanecieron en el mismo grupo diagnóstico durante los seguimientos, o como “progresivo” (evento=1) si progresaron a DCL, demencia o fallecieron. Posteriormente se aplicó el modelo de Kaplan-Meier y se obtuvieron curvas de supervivencia para los diferentes grupos (Figura 15A). Los resultados mostraron diferencias en el índice de progresión ($\chi^2_{(4)}=39.9, p<.001$), siendo el subtipo de DCS *typical AD* el que mostró mayor índice de progresión a lo largo del tiempo en comparación con el GC ($\chi^2_{(1)}=34, p<.001$) y el resto de los subtipos de DCS (DCS *hippocampal sparing*: $\chi^2_{(1)}=6.6, p=.010$; DCS *talámico*: $\chi^2_{(1)}=21.8, p<.001$; DCS *no atrophy*: $\chi^2_{(1)}=7.9, p=.005$). El subtipo de DCS *hippocampal sparing* también mostró un índice de progresión significativamente superior en comparación con el GC ($\chi^2_{(1)}=7.7, p=.006$) y el subtipo de DCS *talámico* ($\chi^2_{(1)}=5.2, p=.023$).

Complementariamente, también se llevó a cabo un análisis de supervivencia para analizar la progresión cognitiva, tomando la puntuación obtenida en el MMSE como medida de rendimiento cognitivo. Para este análisis cada participante era categorizado como “estable” si el MMSE ≥ 24 o como “progresivo” ante un MMSE < 24 (Figura 15B). Los resultados mostraron que también existen diferencias en la progresión cognitiva entre los diferentes grupos ($\chi^2_{(4)}=39.9, p<.001$). En este caso, todos los subtipos de DCS exceptuando el DCS *no atrophy*, mostraron significativamente peor progresión cognitiva con respecto al GC (DCS *typical AD*: $\chi^2_{(1)}=38, p<.001$; DCS *hippocampal sparing*: $\chi^2_{(1)}=16.3, p<.001$; DCS *talámico*: $\chi^2_{(1)}=35.8, p<.001$). Por otro lado, los diferentes subtipos de DCS no se diferenciaron entre sí en el rendimiento cognitivo global a lo largo del tiempo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

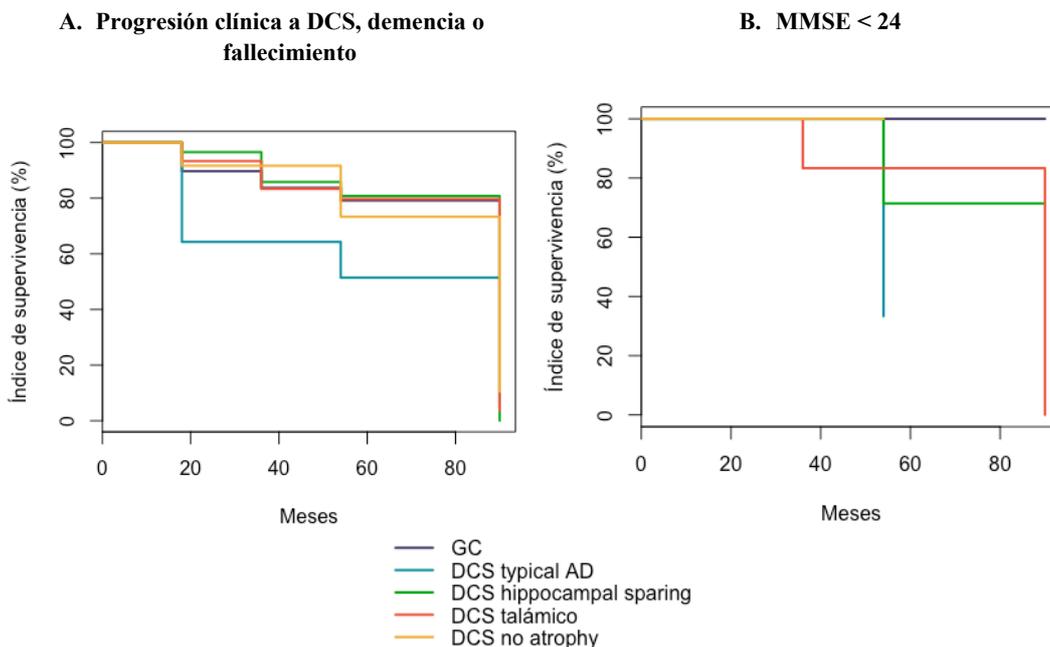


Figura 15. Progresión clínica y de deterioro cognitivo de los subtipos de DCS anatómicos.

5.4. Discusión

El principal objetivo del presente estudio era identificar subtipos de DCS a partir de medidas neuroanatómicas de RM. Para ello se incluyeron multitud de datos de volumen de diferentes estructuras corticales y subcorticales, sobre los que se aplicó un método no supervisado de análisis de conglomerados en una muestra comunitaria de adultos mayores de 60 años con quejas de memoria. Tras identificar los grupos en los que se pueden separar la muestra de acuerdo a estos datos neuroanatómicos, se estudió su correlato neuroanatómico comparando cada medida de RM para cada grupo frente a un grupo control sin quejas. Para facilitar la interpretación de estos subtipos anatómicos, se recurrió a la nomenclatura previamente establecida para el estudio de subtipos en pacientes con EA como base para caracterizar a los subtipos identificados (Murray et al.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2011; Whitwell et al. 2012). De esta manera, los resultados revelaron que pueden identificarse 4 subtipos de DCS atendiendo a múltiples medidas volumétricas de RM: DCS *typical AD*, DCS *hippocampal-sparing*, DCS *thalamic*, DCS *no-atrophy*.

La mayoría de los participantes se clasificaron en los subtipos de DCS *tala'mico* (34%) y DCS *no-atrophy* (15%), caracterizados por una reducción bilateral del volumen del tálamo o la ausencia total de diferencias morfológicas respectivamente. Ambos subtipos de DCS resultaron ser más jóvenes, predominantemente mujeres y fueron comparables con el grupo control en la mayoría de las variables clínicas y cognitivas en línea base, así como en la proporción de participantes que progresaron longitudinalmente a DCL o demencia. Esto es congruente con los resultados obtenidos en el estudio de Jung et al. (2016), donde también estudian clasificaciones anatómicas de personas con quejas de memoria mediante análisis de conglomerado a partir de datos de grosor cortical. En esta investigación, también encontraron que la mayor proporción de personas con quejas de memoria presentaron un patrón de atrofia cortical mínimo (52%). Además, este grupo también resultó ser el más joven y predominantemente mujeres. Complementariamente, estos autores también encontraron que este subtipo con atrofia mínima presentaba significativamente mayor sintomatología depresiva de acuerdo a la escala GDS. En contraste, nuestros datos indican que no hay diferencias en los niveles de sintomatología depresiva para ninguno de estos dos grupos en comparación con el grupo control. No obstante, el subtipo de DCS *no atrophy* en nuestro estudio mostró puntuaciones ligeramente superiores en la subescala de sintomatología ansiosa HADS-A. Los valores incrementados en esta escala (aunque no significativos), en ausencia de cambios neuroanatómicos, nos llevan a pensar que un estado de ánimo ansioso está explicando la presencia de quejas de memoria en este subtipo de DCS *no-atrophy* (Boone, 2009; Comijs, Deeg, Dik, Twisk, & Jonker, 2002).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

La inclusión de medidas de volumen de estructuras subcorticales en el presente estudio ha permitido identificar un nuevo subtipo: el DCS *talámico*, caracterizado por una reducción bilateral del tálamo. Este nuevo subtipo de DCS es capaz de detectar aquellos participantes con DCS con mayor nivel educativo, si bien no mostró diferencias en línea base en el resto de variables exploradas. No obstante, a nivel longitudinal mostró una peor progresión en el estado cognitivo, con cambios significativos durante, incluso, el primer año de seguimiento. En concreto, los datos mostraron que los participantes clasificados dentro de este subtipo mostraban mayor dificultades en tareas visoconstructivas y en la capacidad de aprendizaje de nuevo material verbal tras 18 meses de seguimiento. Además, la curva de supervivencia también reveló que este subtipo muestra mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo a nivel clínico según la puntuación total en el MMSE. Estos resultados pueden explicarse por la afectación específica de la estructura del tálamo. El tálamo representa una región estratégica que se encarga de conectar múltiples regiones corticales y , por lo tanto, está implicada en múltiples procesos cognitivos. Una pérdida de tejido en esta región puede tener un impacto en la cognición al desconectar importante redes neuronales a pesar de que no se observe atrofia a nivel cortical. Además, la afectación de esta estructura en el envejecimiento ha sido documentada en relación a personas de edad avanzada que presentan afectación de sustancia blanca de origen vascular y, algunos autores han interpretado que esta estructura es muy sensible a afectaciones relacionadas con la enfermedad cerebrovascular (Swartz & Black, 2006). Resultados complementarios con medidas de volumen de lesiones de sustancia blanca (medidas mediante señales anormales en sustancia blanca en imágenes T1 de RM) apoyan parcialmente esta hipótesis, pues se observó un incremento del volumen de lesiones de sustancia blanca en este subtipo. No obstante, se necesita profundizar en la etiología de este subtipo mediante técnicas de neuroimagen más

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

precisas, así como en relación con otros biomarcadores en LCR o TEP para determinar el posible mecanismo patofisiológico que subyace en este subtipo de DCS.

Una proporción más pequeña de participantes con DCS fue clasificada como DCS *typical AD* (16%). Este grupo mostró un volumen reducido en amplias regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo, la corteza temporo-medial y diferentes áreas corticales de asociación, las cuales han sido descritas dentro del patrón de atrofia típico de EA. Este subtipo mostró el peor perfil clínico. En general, las personas clasificadas como DCS *typical AD* presentaron mayor edad, eran predominantemente hombres, y mostraron mayor severidad clínica de acuerdo a la escala CDR. Además este subtipo también se relacionó con una mayor proporción de portadores de APOE e4, incremento de patología amiloide en TEP y mayor volumen de lesiones de sustancia blanca. Por ello, este subtipo puede considerarse como la típica presentación de la etapa preclínica de la EA. Los resultados en cuanto a variables cognitivas mostraron que este subtipo de DCS *typical AD* fue comparable al grupo control según los datos de línea base. Esto sigue siendo congruente con la propia definición de DCS (Jessen et al. 2014) y con los datos obtenidos hasta el momento en cuanto al rendimiento en línea base por parte de participantes con quejas cognitivas subjetivas. No obstante, al contrario de lo que esperábamos, este subtipo tampoco mostró cambios longitudinales significativos en su rendimiento cognitivo tras 18 meses de seguimiento, exceptuando en tareas de memoria verbal por reconocimiento. Esta discrepancia entre el perfil neuroanatómico objetivado y el rendimiento cognitivo, puede explicarse por el tamaño del grupo que conforma este subtipo (n=14). Si se observan las medias de las puntuaciones en línea base y en el seguimiento a los 18 meses, se observa una ligera disminución en la mayoría de las pruebas. No obstante, al tener un tamaño muestral tan reducido, la potencia estadística se ve comprometida de forma importante. Otra posible explicación se fundamenta en el modelo teórico que define la

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

trayectoria del proceso fisiopatológico en la EA. Si partimos de la hipótesis de que este subtipo de DCS representa la etapa preclínica de la EA, el modelo de (Jack et al., 2013), señala que, durante estas etapas preclínicas, puede no haber cambios significativos en las funciones cognitivas incluso ante signos significativos de atrofia cerebral. Los modelos de supervivencia en este estudio soportan esta última idea, pues muestran que este subtipo de DCS *typical AD* tiene mayor riesgo de desarrollar DCL o demencia por EA, así como obtener valores alterados en el MMSE, tras explorar su progresión a lo largo de 7.5 años.

Finalmente, una gran proporción de individuos con DCS se clasificaron como *hippocampal-sparing* (33%). Este subtipo se caracterizó por un menor volumen de diferentes regiones de la corteza cerebral ampliamente distribuida. No obstante, a diferencia del *typical-AD*, presentaron un volumen del hipocampo comparable con el grupo control. Este patrón de afectación es similar al subtipo difuso descrito por Jung et al (2016) en participantes con quejas de memoria. En este estudio de Jung, este grupo con un patrón difuso de afectación cortical se caracterizó por una mayor edad y mayor presencia de factores de riesgo vascular. Por este motivo y por la ausencia de un patrón de atrofia típicamente descrito en EA, estos autores consideraron que este subtipo estaba más bien relacionado con un envejecimiento acelerado, mas que con la existencia de un proceso neurodegenerativo. No obstante, los datos longitudinales del presente estudio mostraron que el DCS *hippocampal-sparing* presentaba mayor índice de deterioro cognitivo después de 18 meses de seguimiento, con mayores dificultades en la velocidad de procesamiento, la memoria y las habilidades visuoespaciales. También mostraron una tasa longitudinal moderada de conversión a la enfermedad de Alzheimer y un mayor riesgo de obtener puntuaciones alteradas en el MMSE a lo largo del tiempo. Si bien los participantes con DCS y este perfil neuroanatómico pueden estar relacionado con un envejecimiento acelerado, patrones de afectación similar han sido descrito en pacientes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

con EA, siendo homónimo al subtipo de DCS descrito en la presente investigación (Ferreira, Verhagen, et al., 2017; Poulakis et al., 2018; Whitwell et al., 2012). En la enfermedad de Alzheimer, el subtipo de *hippocampal-sparing* también es el que presenta una progresión más rápida y agresiva de la enfermedad. Además suelen caracterizarse por una presentación sindrómica más atípica, definida por mayor deterioro de las funciones visuoespaciales y del lenguaje en contraste con la memoria (Poulakis et al. 2018). Estas características son similares a los resultados de este estudio en relación a este mismo subtipo en DCS. Por lo tanto, no podemos descartar que, ante este perfil neuroanatómico, no exista una patología neurodegenerativa subyacente. Mas investigación es necesaria para responder con certeza a esta pregunta.

5.5. Conclusiones.

1. Personas con DCS pueden clasificarse en cuatro subtipos de acuerdo al patrón de agrupación de múltiples medidas neuroanatómicas de estructuras corticales y subcorticales. Este número de grupos contrasta con lo esperado según nuestras hipótesis formuladas a partir de un estudio similar de Jung et al. (2016) en DCS. Una posible explicación es la incorporación del análisis de estructuras subcorticales además de corticales.
2. A nivel anatómico, los cuatro subtipos se diferencian, principalmente, por diferentes patrones de afectación de la corteza, el hipocampo y/o el tálamo. De esta manera, y siguiendo la nomenclatura comúnmente empleada para referirse a subtipos en EA (refs), los cuatro grupos de DCS se definieron como: *DCS typical AD*, *DCS hippocampal-sparing*, *DCS talámico* y *DCS no-atrophy*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3. El subtipo de DCS *typical AD* fue el menos frecuente pero el que presentó peor perfil clínico y de progresión. En general, este subtipo se relacionó con mayor edad, mayor proporción de hombres, mayor amiloidosis y un incremento del volumen de lesiones de sustancia blanca indicativas de enfermedad cerebrovascular. Además, mostró un riesgo significativamente mayor de progresión clínica.
4. La mayoría de los participantes con quejas cognitivas subjetivas se clasificaron como DCS *talámico* y DCS *hippocampal-sparing*. Ambos subtipos se caracterizaron por un riesgo moderado de desarrollar DCL o demencia y, de manera más destacada, por un peor rendimiento cognitivo objetivo a lo largo del tiempo en pruebas de memoria verbal episódica y de denominación.
5. El subtipo sin atrofia (DCS *no-atrophy*) no se relacionó con ningún indicador de patología. En este subtipo, los datos parecen indicar que las quejas se relacionan con afectación del estado emocional (ansiedad).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

IV. CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

La presente investigación está dirigida al estudio de diferentes acercamientos para operativizar el concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo e investigar su impacto en la diferenciación de posibles fenotipos. Para ello, hemos formulado y puesto a prueba diferentes acercamientos. En primer lugar, hemos comparado cuatro aproximaciones de operativización del DCS formulados sobre la presencia y combinación de quejas cognitivas subjetivas valoradas en diferentes componentes cognitivos (memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, ...). En segundo lugar, hemos aplicado dos acercamientos a partir del análisis del correlato neuroanatómico de los participantes con quejas cognitivas subjetivas. Para ello, hemos empleado datos de RM estructural y hemos aplicado dos metodologías diferentes: la primera estaba guiada a la búsqueda de un patrón de atrofia característico de la enfermedad de Alzheimer; la segunda metodología consiste en un análisis de conglomerados mediante un método de *machine learning (random forest)* que busca explorar diferentes perfiles de cambios neuroanatómicos sin ninguna hipótesis preliminar. Los diferentes grupos obtenidos tras la aplicación de cada una de las aproximaciones al estudio del DCS fueron caracterizados atendiendo a múltiples factores sociodemográficos, clínicos y de rendimiento cognitivo. Además, cuando existían datos disponibles, hemos estudiado la contribución de patología amiloide y/o cerebrovascular en la caracterización de los subtipos mediante el análisis de sus correspondientes marcadores en neuroimagen. Por último, se incluyeron factores genéticos (APOEε4) cuando este tipo de información estaba disponible.

Teniendo todo lo ellos presente, las conclusiones finales de la tesis son:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1. Nuestros datos revelan que, cuando se estudian las quejas subjetivas en múltiples dominios cognitivos y en una muestra poblacional, las quejas en memoria y denominación son las más frecuentes.
2. Estos dos tipos de quejas cognitivas de memoria y denominación interrelacionan de forma diferente con otros tipos de quejas cognitivas subjetivas para dar lugar a varios fenotipos de DCS con perfiles cognitivos diferentes. La identificación de los diferentes fenotipos depende de la aproximación empleada para operacionalizar el DCS.
3. Aproximaciones basadas en los criterios establecidos para el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) resultan útiles para identificar un fenotipo de DCS amnésico, con un rendimiento cognitivo límite en funciones ejecutivas y memoria verbal. No obstante, este tipo de aproximaciones pueden no contemplar otras formas más específicas de DCS.
4. Una forma anómica del DCS destaca cuando se aplican acercamientos formulados a partir de la frecuencia y distribución de múltiples tipos de quejas cognitivas subjetivas. Esta forma se caracteriza por un perfil cognitivo definido por un rendimiento límite en pruebas visoperceptivas y de memoria visual.
5. Otra forma aún más específica de DCS se puede encontrar cuando se aplican aproximaciones basadas en la relación de las quejas cognitivas subjetivas con variables cognitivas y clínicas. Concretamente, en nuestra muestra, las quejas en escritura, comprensión del lenguaje y fluidez verbal fueron las más asociadas a un peor perfil cognitivo y clínico, caracterizado por un peor rendimiento cognitivo y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

clínico con un redimiento límite en componentes cognitivos de memoria verbal contextualizada y fluidez verbal junto con mayores dificultades en la ejecución de las actividades de la vida diaria.

6. Con respecto a las aproximaciones basadas en cambios neuroanatómicos, entre un 10-15% con DCS presenta un perfil neuroanatómico similar a pacientes con demencia por EA. Este grupo puede ser identificado empleando tanto un índice específico de EA como a partir de métodos no supervisados de *machine learning* (subtipos DCS *AD-like* y DCS *typical AD*). Este grupo se caracterizó, principalmente, por la presencia de quejas de memoria, mayor severidad de sintomatología clínica y dificultades a nivel funcional, así como un importante incremento de acumulación de proteína amiloide en el cerebro y patología cerebrovascular. Además representa el grupo con el mayor riesgo de progresión clínica y desarrollo de deterioro cognitivo patológico. Resultados menos consistentes fueron encontrados para el factor genético explorado, aunque indican un ligero incremento de la presencia del genotipo de APOE- ϵ 4 en este grupo de DCS.
7. Otros subtipos anatómicos de DCS pueden identificarse a partir de un método de *machine learning* para el análisis de conglomerados. Este tipo de acercamientos no guiados permite identificar una gran proporción de personas con DCS que presentan cambios neuroanatómicos en amplias regiones corticales (DCS *hippocampal-sparing*) o en el tálamo (DCS *talámico*). Ambos subtipos se caracterizan por mostrar un riesgo incrementado de desarrollar DCL o demencia, y de forma destacable, se relacionan con un curso de progresión de deterioro cognitivo más rápido. Ninguno de ellos se relacionó con patología amiloide, sugiriendo la posible presencia de procesos patológicos diferentes a EA.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

8. En general, nuestros resultados apoyan el valor del DCS como una entidad diagnóstica que permite identificar personas con quejas cognitivas en múltiples condiciones y patologías más allá de la EA. Además, demuestra que existen múltiples manifestaciones dentro del DCS. Consideramos que el estudio de subtipos como el realizado en la presente tesis ayuda a conocer mejor los perfiles asociados a estas diversas manifestaciones, lo que, de forma prospectiva, nos permitirá avanzar en la detección y atención personalizada de personas en riesgo de desarrollar demencia.

En conjunto, nuestro datos indican que existe una gran heterogeneidad entre personas con DCS en la población general, tanto en relación al número y tipo de quejas cognitivas subjetivas, como en el correlato neuroanatómico asociado a ellas. Esta heterogeneidad tiene un impacto en el perfil clínico, cognitivo y de progresión clínica. Para abordar esta heterogeneidad, nuestros resultados apoyan la importancia de estudiar subtipos dentro del DCS mediante diferentes formas de operacionalizar este concepto. La elección de la aproximación para operacionalizar este concepto depende de varios factores, como los objetivos específicos de estudio, la procedencia de la muestra, el propósito clínico, entre otros. Si el objetivo es la detección temprana de un proceso neurodegenerativo, nuestros datos señalan que aproximaciones clásicas que tengan en cuenta perfiles amnésico vs. no amnésico pueden ser insuficientes. En este sentido, para incrementar el grado de especificidad y certeza, es necesaria la exploración complementaria mediante la aproximación según la frecuencia de las quejas y la relación multivariada con factores objetivos clínicos y d rendimiento cognitivo. Con respecto a los biomarcadores, los resultados de nuestro estudio también resaltan la posibilidad de estudiar esta heterogeneidad del DCS a partir del estudio de diferentes patrones neuroanatómicos mediante técnicas ampliamente disponibles, como la RM.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Por otro lado, si bien nuestros datos poblacionales no son fácilmente extrapolables a un contexto clínico y todavía no permiten definir criterios clínicos claros para detectar personas con quejas que presenten patologías específicas, podrían tener ciertas implicaciones clínicas y de desarrollo de estrategias de salud. Las diferentes maneras de operativizar el DCS pueden ser útiles para guiar a expertos en salud sobre cómo incrementar la certeza de que una persona con quejas puede presentar una patología neurodegenerativa y, por consiguiente, ayudar a tomar decisiones sobre la derivación hacia una atención más especializada.

Por último, algunas limitaciones deben ser mencionadas. En los estudios I y II, nuestros datos son transversales y las investigaciones futuras deberían centrarse en validar nuestros hallazgos de forma longitudinal, de forma que podamos determinar cuál es el mejor método de operacionalización para identificar personas con DCS con mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en el futuro. En el estudio III, la inclusión de regiones corticales y subcorticales en el análisis de conglomerados implica el uso de información volumétrica regional. Este enfoque volumétrico de ROI en nuestros análisis podría haber omitido algunos efectos sutiles sobre el grosor cortical. Además, nuestros estudios actuales deberían extenderse para incluir otros biomarcadores de patología amiloide y tau. Por último, consideramos que futuras investigaciones en esta línea deben emplear otras escalas y cuestionarios sobre quejas cognitivas subjetivas que hayan sido validados por la iniciativa de SCD-I con posterioridad al diseño y recogida de datos de la presente investigación, como por ejemplo el ECog. En definitiva, el campo debe avanzar en la realización de grandes estudios multicéntricos que investiguen los enfoques de operacionalización de DCS en diferentes cohortes, con el uso de diversos instrumentos para medir las quejas cognitivas subjetivas y en combinación con la presencia de diferentes biomarcadores.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

V. ENGLISH SUMMARY

MULTIDIMENSIONAL CHARACTERIZATION OF PEOPLE WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE:

Profiles and clinical progression in relation to clinical, cognitive, neuroimaging and
genetic factors

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

BACKGROUND

Subjective Cognitive Decline (SCD) has been generally defined as a condition where individuals report self-perceived decline in cognitive function, but perform within normal limits on standardized neuropsychological tests (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014). SCD has become the focus of numerous studies on pathological aging since it could represent the first early manifestation of underlying neurodegenerative diseases (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar, & Stubbs, 2014a). In 2014, the international SCD-initiative (SCD-I) working group published a framework and general criteria for the research on SCD as a risk factor to develop mild cognitive impairment (MCI) and dementia due to Alzheimer's disease (AD) (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014). However, it was observed that the criteria for the classification of people with SCD varies substantially from study to study, even from researchers who are part of the SCD initiative (Molinuevo et al., 2017). This highlights the fact that the field still lacks consensus on which is the best way to operationalize SCD. Reaching a standard for operationalizing SCD is important, because different operationalization approaches may provide groups with different syndromic and biomarker profiles (Busse, Hensel, Guhne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006). Hence, in the current PhD project we tested different operationalization approaches of SCD.

First, we tested four approaches purely based on combinations of subjective cognitive complaints. On the one hand, since SCD has been postulated as the pre-MCI stage (Barry Reisberg & Gauthier, 2008), approaches based on well-established MCI criteria could be useful in the context of SCD. The so-called Winblad's criteria (Winblad et al., 2004) rely on the clinical judgment for determining cognitive impairment and include four subtypes: amnesic single or multiple domain and non-amnesic single or multiple domain. Therefore, the same cognitive subtypes could be operationalized on SCD individuals but based on the type of subjective complaint instead of on actual objective impairment. Alternatively, the MCI criteria from the Mayo Clinic put more emphasis on a psychometric principle for determining cognitive impairment (-1.5 SD using appropriate normative data) (Ronald C. Petersen et al., 1999). Therefore, SCD could also be operationalized based on a psychometric principle (number of complaints above a certain threshold). These two are hypothesis-driven approaches. However, data-driven approaches may also be useful. An option is operationalizing SCD subtypes based

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

on the frequency and distribution of cognitive complaints. For example, some studies have shown that word-finding and memory complaints are both frequently reported (Martins et al., 2012; Valech et al., 2018). Other options are methodologically more complex and include multivariate data-driven methods. For instance, Amariglio et al. (2011) applied regression models in order to identify which specific complaints were associated with lower cognitive performance on cross-sectional data.

A second class of approaches could be based on biological information instead of characteristics of subjective cognitive complaints. In this line, structural magnetic resonance imaging (MRI) allows measuring neurodegeneration *in vivo* and capture patterns of atrophy (Harper et al., 2017; Westman et al., 2011). Previous studies have found that multivariate analysis of structural MRI data is useful for discriminating clinically relevant subtypes in AD and MCI (Falahati et al., 2017; Ferreira, Verhagen, et al., 2017; Poulakis et al., 2018; Whitwell et al., 2012). Hence, it is warranted to translate this classification approaches to SCD and investigate their outcomes.

Since SCD is suggested as the first manifestation of AD, one option could be to use a supervised approach to discriminate a group of individuals with an *AD-like* neuroanatomical profile. A novel sMRI biomarker of AD is the “disease severity index”, which captures the AD signature atrophy pattern in SCD individuals (Ferreira, Falahati, et al., 2017). This index is strongly related to increased amyloid burden and higher risk of progression to MCI or dementia (Ferreira, Falahati, et al., 2017). However, recent studies show that SCD can also be related to other non-AD pathologies, especially in heterogeneous samples from the general population (Slot et al., 2018). A non-AD pathology frequently associated with SCD is cerebrovascular disease (Diniz et al., 2013). In this Thesis, MRI white matter signal abnormalities were included as a surrogate marker of cerebrovascular disease in SCD (Benedictus et al., 2015; Haley et al., 2009).

Considering this heterogeneity, the field needs methods that allow exploring this variability further, also in an unsupervised and unbiased manner. In this regard, recent studies have shown that unsupervised learning methods of clustering are useful for studying heterogenous patterns of atrophy in AD (Park et al., 2017; Poulakis et al., 2018). However, little is known about whether these methods are able to discriminating subtypes in SCD. Hence, in this PhD project we will apply both the disease severity index and clustering methods to find SCD neuroanatomical subtypes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

1. AIMS OF THE THESIS

The overall aim of this Thesis is to test different operationalization/classification approaches of SCD and characterize the resulting groups across demographic, clinical, cognitive, neuroimaging and genetic measures, cross-sectionally and longitudinally. The hypothesis is that different subtypes of SCD will be identified and they will be associated with different phenotypes and longitudinal progression, depending on the operationalization criteria.

To address this question, three studies were performed for testing and comparing different types of operationalization approaches. The specific aims of these studies are:

Study I: To apply and compare four operationalization approaches based on subjective cognitive complaints, and investigate the associated cognitive and clinical profile of resulting SCD groups using cross-sectional data.

Study II: To study an SCD operationalization approach based on anatomical information by applying the “disease severity index”, which reflects the AD signature of brain atrophy. The resulting SCD groups with and without signs of AD will be further characterized by studying their clinical and cognitive profiles using cross-sectional data. Contribution of cerebrovascular disease to the SCD subtypes will also be investigated.

Study III: To classify SCD individuals based on brain neuroanatomical information by using an unsupervised clustering method, and to study their clinical, cognitive and genetic characteristics, cross-sectionally and longitudinally. Contribution of cerebrovascular disease to the SCD subtypes will also be investigated.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Participants.

Two cohorts were used in this Thesis: GENIC and AIBL.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- GENIC (*Grupo de Estudios Neuropsicológicos de las Islas Canarias*) is a prospective community-based study from the Canary Islands (Spain) that aims at covering a representative sample regarding age, sex, and education from the source population (Machado et al., 2018). Participants' recruitment was carried out through primary care health centers, advertisements in local schools, and relatives and acquaintances of the research staff. Several measures including clinical, cognitive and MRI assessment were collected. At present, GENIC comprises over 600 individuals.
- The Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) is a longitudinal project with the aims of discovering biomarkers, cognitive characteristics, and health as well as lifestyle factors that are linked to the development of AD (Ellis et al., 2009). The AIBL study was launched in 2006 and enrolled over 1100 participants with AD and MCI as well as comparable healthy controls. The AIBL study collected clinical information, cognitive assessments, neuroimaging (MRI and PET) scans, blood and genotype data as well as dietary and lifestyle assessments. The subjects in the AIBL study are followed longitudinally. Currently, longitudinal data for over 7.5 years are available.

The data included in each study are described below.

Study I included 399 individuals from the GENIC database. Subjects' selection was based on the research framework for SCD (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014): (1) normal global cognitive and functional status defined by a score ≥ 26 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975), a score ≤ 4 on the Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) (Blessed et al., 1968), and a score ≤ 5 on the Functional Activity Questionnaire (FAQ) (Pfeffer et al., 1982); (2) normal age-, gender-, and education-adjusted performance on extensive neuropsychological testing according to pertinent clinical normative data; (3) absence of MCI or dementia; and (4) absence of past or present psychiatric or neurologic diseases, medical disorders, substance abuse, or use of medications that might explain the presence of subjective cognitive complaints.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Study II included 220 participants from the GENIC cohort with MRI data available. A total of 108 participants from AIBL were also included for creating the “disease severity index”. The AIBL sample was used as a training dataset to get a classification model which discriminate between AD patients (n=39) and healthy controls (n=69) according to their structural MRI data. GENIC was used as an unseen data to project onto this classification model. Further information about the procedure for getting this index is detailed hereinafter in the Neuroimaging section.

Study III included 238 subjects (CN = 69, SMD = 86, MCI = 45, AD = 38) from the AIBL cohort. A full description of selection and diagnostic criteria is published elsewhere (Ellis et al., 2009). Briefly, allocation of individuals to one of the three diagnostic groups of AD, MCI or CN was undertaken by a clinical review panel. AD diagnosis was based on the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 2011) and MCI diagnosis was based on established criteria (Ronald C. Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). The criterion of cognitive impairment was operationalized as a score 1.5 SD or more below the age-adjusted mean using all the cognitive tests available. The criteria for the healthy controls and SMD required normal cognitive functioning as defined by cognitive scores no more than 1.5 SD below age-appropriate norms in all the cognitive tests available. Control individuals were further divided into SCD if they endorsed a question querying complaints of subjective memory decline (n = 86), or healthy controls if they denied such a complaint (n = 69). Exclusion criteria for all the groups were a history of non-AD dementia, schizophrenia, bipolar disorder, significant current (but not past) depression (Geriatric Depression Scale - GDS - score above 5/15), Parkinson’s disease, cancer (other than basal cell skin carcinoma) within the last two years, symptomatic stroke, uncontrolled diabetes, obstructive sleep apnea requiring continuous positive airway pressure, current regular alcohol use exceeding two standard drinks per day for women or four per day for men, or withdrawal of consent. Follow-up diagnoses were available up for to 90 months.

2.2. Assessment of subjective cognitive complaints.

In the GENIC cohort, subjective cognitive complaints were assessed through nine yes/no-type questions covering several cognitive domains: memory, orientation, executive functions, face recognition, language production, language comprehension, word-finding, reading, and writing (**Table 1**) (Cedres et al., 2019). Complaints referred

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

to changes observed during approximately the last six months. Answers were scored as one (presence) or zero (absence). A total score was computed by summing up all the complaints, giving a continuous variable ranging from 0 to 9, where higher scores indicate greater number of complaints. In the AIBL cohort, complaints on memory were elicited by the response to one question: “Do you have difficulties with your memory?”.

Table 1

Questions to assess subjective cognitive complaints in the GENIC cohort

Orientation	1. Do you find it harder to orient yourself in time or space?
Memory	2. Do you have memory problems?
Visuoperception	3. Do you find it harder to recognize familiar faces or people you do not see often?
Executive Functions	4. Do you find it harder managing money or do mental arithmetic?
Language	5. Do you find it harder to find words? 6. Do you have any problems with reading? 7. Do you have any problems with writing? 8. Have you noticed whether you speak less or worse lately? 9. Do you find it harder to follow a conversation? Do you find it harder to understand what people say to you?

2.3. Demographic, clinical, and cognitive variables

Age, sex and education were included as demographic variables. In the GENIC cohort, the Wechsler Adult Intelligence Scale - Third edition (WAIS-III) Information subtest (Wechsler, 1997), was used as an estimation of education/crystallized intelligence (Ferreira et al., 2016; Machado et al., 2018). Previous studies have shown that the WAIS Information subtest better represent achievements or usage of educative opportunities than years of education or educational level, especially in populations that received heterogenous formal education, as the one included in the GENIC cohort (Barnes et al., 2004; Manly et al., 1999). In AIBL, education was estimated from years of education.

Clinical measures included information on activities of daily living (ADL) from both FAQ (Pfeffer et al., 1982) and BDRS (total score as well as scores from the three BDRS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

subscales: 1) changes in performance on everyday activities, 2) habits, and 3) personality, interest, and drive) (Blessed et al., 1968). Depressive symptomatology was also assessed in both cohorts. In the GENIC cohort, depressive symptomatology was assessed with the Beck Depression Scale (BDI) (Beck et al., 1961) in individuals under 63 years of age, and the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage et al., 1982) in individuals 63 years old or older. Z-scores from both scales were calculated and combined together in order to have a single measure of depressive symptomatology. In the AIBL cohort, depressive and anxiety symptoms were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983). The Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris, 1993) was also applied in AIBL to assess clinical severity associated to cognitive impairment and dementia.

Comprehensive neuropsychological protocols were applied in both GENIC and AIBL studies, including tests for processing speed, attention, executive functions, premotor functions, memory, visuoconstructive, visuoceptive, and visuospatial functions, and language functions. The neuropsychological protocols are fully detailed in previous publications (Ellis et al., 2009; Machado et al., 2018).

2.4. Neuroimaging.

2.4.1. Magnetic resonance imaging (MRI).

2.4.1.1. MRI data acquisition.

In GENIC, a three-dimensional T1-weighted Fast Spoiled Gradient Echo (FSPGR) sequence was acquired in sagittal plane with the following parameters: repetition time/echo time/inversion time=8.73/1.74/650ms, field of view=250x250 mm, matrix=250x250 mm, flip angle=12°, slice thickness=1 mm.

In AIBL, the MRI protocol included a high resolution sagittal three-dimensional T1-weighted Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) sequence (repetition time/echo time/inversion time=2300/2.98/900ms, field of view=240x256 mm, flip angle=9°, resolution = 1x1x1.2 mm³).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Full brain and skull coverage was required for both MRI datasets and detailed quality control was carried out on all MR images according to previously published criteria (Simmons et al., 2011).

2.4.1.2. MRI processing.

The T1-weighted images were processed with FreeSurfer 5.1.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) through our database system (theHiveDB) as detailed elsewhere (Muehlboeck et al., 2014). FreeSurfer includes volumetric segmentation, cortical surface reconstruction and cortical parcellation procedures that produce regional cortical thickness measures and regional subcortical volumes from the left and right hemispheres of the brain (**Figure 1**) (Desikan et al., 2006; Bruce Fischl et al., 2002; Bruce Fischl, van der Kouwe, et al., 2004). In **study II**, 55 measures including 34 regional cortical thickness measures and 21 regional subcortical volumes were used. In **study III**, volumetric measures were selected for 34 cortical regions and 7 subcortical structures from both hemispheres. These volumes were used in the clustering analysis. In both studies, we also obtained the estimated total intracranial volume (ICV), an indirect measure of head size, from FreeSurfer (Buckner et al., 2004).

The volume of white matter signal abnormalities (WMSA) was also calculated as an indicator of underlying cerebrovascular disease. WMSA were segmented on T1-weighted images using the probabilistic procedure implemented in FreeSurfer (Bruce Fischl et al., 2002). This procedure has demonstrated sensitivity in measuring white matter damage both in healthy individuals and in AD patients (Salat et al., 2010). These WMSA are correlated with hyperintensity volumes measured on T2/FLAIR, as well as with microstructural white matter changes as measured on diffusion tensor imaging data (Leritz et al., 2014).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

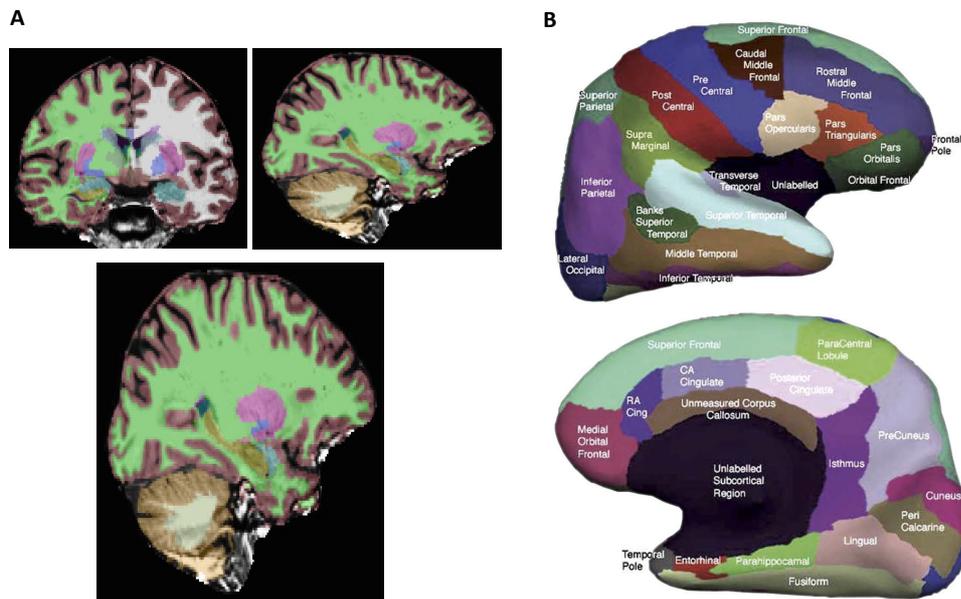


Figure 1. (A) Subcortical measures based on FreeSurfer volumetric segmentation pipeline; (B) Cortical ROIs based on FreeSurfer parcellation pipeline.

2.4.1.3. Age and ICV correction.

In **studies II and III**, all the MRI volumes were corrected by ICV. Additionally, in **study II** all MRI measures included (volumes and cortical thickness) were also corrected by age in the AIBL cohort due to the differences found in this variable between AIBL (training dataset) and GENIC (unseen dataset). To correct these volume measures for head size and age, we applied a residual approach using previously established methods (Falahati et al., 2016; Voevodskaya et al., 2014). Briefly, the variance of each structural MRI measure explained by age and ICV was estimated using multiple linear regression. The estimation of these effects was based only on the HC group, but the correction was done on the whole sample. The reason for this is removing ICV- and age-related variability while keeping other variability in the data that may be of interest (for example related to the SCD condition).

2.4.2. Positron emission tomography.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

We received information regarding amyloid status from the AIBL group calculated upon PiB-PET data. The procedure was as follows: a 30-min acquisition scan starting 40 minutes after injection of ~370 MBq 11C-PiB was performed with Phillips Allegro™ PET cameras (Rowe et al., 2010b). A preset in-house template of cortical regions of interest (ROIs) was applied to the PiB scan via placement on the subject's co-registered MRI by an operator blind to the subject's clinical status (Rowe et al., 2010b). Co-registration of PiB to MRI was performed with SPM5 (Good et al., 2001). The amyloid burden was expressed as the average of the mean of frontal, superior parietal, lateral temporal, lateral occipital, and anterior and posterior cingulate ROI activity per voxel divided by the cerebellar grey matter voxel activity and termed the SUVR. Baseline PiB standardized uptake values ratios (SUVR) was subsequently classified PiB-negative (SUVR < 1.5) or PiB-positive (SUVR ≥ 1.5) as previously reported (Rowe et al., 2010b).

2.5. SCD operationalization approaches.

2.5.1. Operationalization approaches based on subjective cognitive complaints.

In **study I** individuals were classified as healthy controls (HC) if they did not endorse any subjective cognitive complaint or as individuals with SCD if they endorsed one or more complaints. Four operationalization approaches were applied on the SCD individuals as follows:

1) A hypothesis-driven approach based on Winblad's criteria for MCI (from here, **Clinical approach**). The so-called Winblad's criteria rely on a clinical judgment for determining cognitive impairment in MCI and include four subtypes: amnesic single or multiple domain and non-amnesic single or multiple domain (Winblad et al., 2004). Thus, we identified the same cognitive subtypes on SCD individuals based on the type of subjective complaint instead of on actual objective impairment. This approach gave four SCD subtypes depending on whether individuals reported a complaint in memory alone (*amnesic single-domain*, aSCD-sd); in memory and other cognitive domains (*amnesic multiple-domains*, aSCD-md); in a cognitive domain alone other than memory (*non-amnesic single-domain*, naSCD-sd); or more than one cognitive domain other than memory (*non-amnesic multiple-domains*, naSCD-md).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2) A hypothesis-driven approach based on the MCI criteria from Mayo Clinic (US), which puts greater emphasis on the -1.5 SD criterion to define cognitive impairment (from here, **Psychometric approach**) (Ronald C. Petersen et al., 1999). These criteria were adjusted to SCD by requiring a total number of complaints beyond -1.5 SD according to own sample distribution.

3) A data-driven approach based on the frequency and distribution of subjective cognitive complaints observed in the sample (from here, **Distribution approach**). We elaborate more on this approach in the Results section: we describe the procedure that uncovered which specific complaints define the different SCD subtypes in our cohort; we also explain how individuals were assigned to the resulting subgroups.

4) A data-driven approach using multivariate data analysis (from here, **Multivariate approach**). Amariglio et al. (2011) applied predictive models to identify which complaints were associated with reduced cognitive performance in cross-sectional data from a large community-based cohort. Inspired by this study, we also applied a predictive model to identify which complaints were associated with reduced cognitive performance in our cross-sectional data. To increase the sensitivity of this approach we aimed at identifying complaints predicting reduced performance in cognitive variables that are strongly associated with measures of activities of the daily living (ADL). The reason behind this decision was to capture subclinical levels of reduced cognition and ADL. We applied a principal component analysis (PCA) on 67 cognitive variables and 4 ADL measures. The dimension that clustered cognitive measures together with the ADL measures was defined as our dimension of interest. We then conducted a predictive model (random forest regression model) to identify which complaints predicted such clinical-cognitive dimension of interest. We finally created the corresponding SCD group based on the identified complaints.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

2.5.2. Operationalization approaches based on patterns of brain atrophy.

2.5.2.1. The disease severity index (AD signature brain atrophy pattern).

In **study II** a “disease severity index” was generated using the Orthogonal Partial Least Squares (OPLS) method. The procedure to create this index is fully detailed in a previous publication (Ferreira, Falahati, et al., 2017). Briefly, an external training dataset including healthy controls without subjective cognitive complaints (HC) and Alzheimer’s disease (AD) patients is used to train a model for the discrimination between these two groups. In the current study we used the AIBL data, and used structural Magnetic Resonance Imaging (sMRI) data as input data. Subsequently, another dataset can be used as unseen data. In the current study we used the GENIC data. The unseen data is projected onto the classification model. By doing this, all the GENIC individuals receive a figure known as the “disease severity index”. This index summarizes the AD signature atrophy pattern in a single score (Westman et al., 2011). Values close to 0 indicate a HC-like pattern and values close to 1 indicate an AD-like pattern of brain atrophy.

In this study, the “disease severity index” was used for identification of two SCD subtypes (i.e. AD-like and HC-like SCD) by applying a threshold of 0.32, which corresponds to the 90th percentile according to the own GENIC distribution. The setting of this cut-off was guided by a previous study, showing that a cut-off based on the own sample distribution has a better prognostic performance than the arbitrary and more commonly used cut-off of 0.5 (Falahati et al., 2017). Moreover, this cut-off based on the 90th percentile is consistent with the cut-offs used in this Thesis for the cognitive variables and the definition of the Psychometric SCD group in Study I.

2.5.2.2. Cluster analysis.

In **study III** we performed unsupervised cluster analyses using the random forest method on 82 ICV-adjusted gray matter volumes (34 cortical regions and 14 subcortical structures) in 86 SCD individuals from the AIBL cohort. In this case, we did not make any prior assumption on the number of subtypes or their patterns of atrophy.

2.6. Statistical analysis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

In **study I**, principal component analysis (PCA) was performed on 71 variables (67 cognitive variables and 4 clinical variables: the three BDRS subscales and FAQ). Random forest analysis (5000 trees) were conducted to characterize the SCD groups against the HC across multiple variables (classification models) or to investigate the association between multiple predictors and an outcome variable (regression models), while avoiding multiple testing. The contribution of the predictors in the random forest models is reported as *Imp* (importance), which reflects the relative error in prediction when a predictor is excluded from the model. Pearson, point-biserial, and partial correlations were performed to study relationships between variables. ANOVA/ANCOVA, Mann-Whitney, and Kruskal Wallis tests were conducted to investigate between-group differences in continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Posthoc analyses were conducted in ANOVA/ANCOVA for the structural MRI variables using the Hochberg (Hochberg & Benjamini, 1990) correction for multiple comparisons. A p-value ≤ 0.05 (two-tailed) was deemed significant in all these analyses.

In **study II**, the “disease severity index” was calculated with the Orthogonal Partial Least Squares (OPLS) method, included in the software package SIMCA (Umetrics AB, Umea, Sweden). Using the baseline MRI-derived measures as input data, OPLS separates the systematic variation in the data into two blocks: predictive and orthogonal. The first component of the model is predictive and includes information related to class separation (e.g. AD vs. healthy controls). The orthogonal components in the model, if any, are related to other variation in the data not related to the actual problem, such as within class variation. Each model receives an $R^2(X)$, an $R^2(Y)$, and a $Q^2(Y)$ value, being Y referred to criterion variable and X to predictor variables. $R^2(X)$ represents the explained variance between Y and X, for the predicted and the orthogonal components. $R^2(Y)$ represents the model goodness of fit and refers to the fraction of the Y variation modeled in the component, using the predicted model. $Q^2(Y)$ defines how well the model predicts new data. The significance of a model is based on the $Q^2(Y)$ parameter and is reported as acceptable ($Q^2 > 0.1$), good ($Q^2 > 0.5$), and optimal ($Q^2 > 0.9$) (Eriksson et al., 2013). In the current study, an OPLS classification model was trained on ICV- and age-adjusted MRI measures from the AIBL cohort using a 7-fold cross validation method to separate AD patients from healthy controls. The cross validated model was used to estimate Q^2 and report sensitivity and specificity values. Then, the individuals from the GENIC cohort were projected onto this model as unseen data, assigning a score to each subject (the ‘disease severity index’).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Additionally, ANOVA/ANCOVA, Mann-Whitney, and Kruskal Wallis tests were conducted to investigate between-group differences in continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Random forest analysis (5000 trees) were also conducted in order to characterize the SCD groups (AD-like and HC-like) against the HC across multiple variables (classification models).

In **study III**, the random forest method (Breiman, 2001) was used to perform a cluster analysis on the ICV-adjusted regional volumes of SCD individuals from AIBL. The random forest method is an ensemble classifier consisting of many decision trees (Breiman, 1996), where the final result is obtained by combining the predictions of all individual trees. This method combines random feature selection (Amit & Geman, 1997) and bootstrap aggregation (Breiman, 1996), which is important to prevent data overfitting and increase the prediction power.

For the cluster analysis, the random forest architecture allows the computation of a similarity (proximity) measure between pairs of observations (Shi & Horvath, 2006). If we assume observations i and j , their similarity measure S_{ij} initializes in 0. Each tree then decides to assign observations together on a certain class by directing them on the same terminal node. Each time the pair i and j ends up on the same terminal node, the similarity measure S_{ij} increases by 1. At the end of the process, the similarities are symmetrized and divided by the number of trees. If a data set has N observations, the resulting pairwise similarity matrix consists of $N \times N$ elements. We chose to use the random forest similarity measure instead of a conventional distance measure (e.g., Euclidean) due to the following reasons: (1) it carries information regarding the linear and nonlinear interactions of the variables under assessment; (2) it provides measures of variable importance; and (3) it carries no assumptions on the distribution of the clusters.

The random forest classifier distinguishes synthetic from observed data if the latter has inherent clusters (Shi & Horvath, 2006). As observed data we used the SCD sample from the AIBL dataset, while as synthetic data we used a data set that was drawn from a reference distribution such that there is no relationship between observations or variables (Shi & Horvath, 2006). The Addcl1 method was used in the present study for constructing a synthetic data set (Shi and Horvath, 2006). Using this method, first we randomly sampled one value from the spectrum of observed values in the first variable of

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

the data set. The same process was repeated for all the variables resulting in one synthetic observation with independency over variables. A synthetic class was defined by combining the observed and synthetic data sets and labeling them as class 1 and 2, respectively. In order to group individuals into clusters, we applied the random forest algorithm to the data set and extracted the similarity matrix. In addition, we applied classical multidimensional scaling (MDS) to the similarity matrix to extract a lower dimensional representation of the similarity matrix since the Addcl1 random forest similarity performs well in conjunction with the MDS method (Gray et al., 2013; Shi & Horvath, 2006). Through that step, we were able to visually inspect the pairwise similarity of the subjects in the Euclidean space and observe which clusters were sparse. Finally, we applied an agglomerative hierarchical clustering algorithm with average linkage (Gray et al., 2013). This hierarchical clustering method starts by assigning every subject to one cluster. The average linkage uses the mean distance between elements of each cluster as a criterion for merging 2 clusters together. The algorithm continues merging subjects into clusters until all the subjects form a single group. Then, the desirable cut off (number of clusters) can be decided by using a clustering evaluation criterion or by inspecting the low dimensional coordinates of the data. In this study, we assessed the clustering quality for different number of clusters with the Calinski-Harabasz index. The Calinski-Harabasz index evaluates the cluster validity based on the average between- and within-cluster sum of squares. Higher values indicate better validity of the k number of clusters.

Once the clusters of SCD individuals were identified, ANOVA/ANCOVA, Mann-Whitney, Kruskal Wallis and Chi-square were used to compare their baseline demographic, clinical and cognitive characteristics against HCs. To assess differences in cognitive variables between baseline and follow-up within each SCD group, the Wilcoxon rank sum test was used. Survival curves were also created for studying group progression in clinical diagnosis and cognitive performance (MMSE) across five time points (baseline, 18, 36, 54, and 90 months follow-up).

3. RESULTS

3.1. Study I.

3.1.1. *Frequency of subjective cognitive complaints and SCD groups.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Overall, 53.1% of the individuals (n=212) reported at least one complaint. Word-finding (36%, n=145) and memory (27%, n=107) were the most frequent complaints. **Table 2** shows the main demographic and clinical characteristics of the different SCD groups by operationalization approach.

1) *Clinical approach (Table 2B)*: the *non-amnestic SCD single domain* (naSCD-sd; 17%) and *amnestic SCD multiple domains* (aSCD-md; 17%) subtypes included significantly more people than the *amnestic SCD single domain* (aSCD-sd; 10%) and *non-amnestic SCD multiple domains* (naSCD-md; 9%) subtypes ($p=0.001$).

2) *Psychometric approach (Table 2C)*: since the total number of complaints variable was not normally distributed, the 90th percentile was chosen instead of the -1.5 SD to determine the cut-off for SCD, as recommended elsewhere (Jak et al., 2009). Thus, individuals endorsing two or more complaints were classified as SCD and were labeled SCD-90thPC (26%).

3) *Distribution approach (Table 2D)*: Firstly, the variable ‘number of complaints’ was divided into quartiles. We observed that each quartile corresponded to zero (Q1), one (Q2), two (Q3), and three or more (Q4) cognitive complaints. Secondly, we scrutinized the distribution of complaints within each quartile. Since memory and word-finding complaints were the most frequently reported complaints, both dominated Q2, Q3, and Q4, separately and in combination. Based on this finding, four subtypes were ascertained: *amnestic SCD* (amSCD) (individuals with a complaint limited to memory); *anomic SCD* (anSCD) (individuals with a complaint limited to word-finding); *amnestic and anomic SCD* (am-anSCD) (individuals with two complaints limited to memory and word-finding); and *atypical SCD* (atSCD) (individuals with one or more complaints in any cognitive domain other than memory or word-finding). **Figure 2A** shows the quartiles and distribution of memory and word-finding complaints. The anSCD (16%) and amSCD (12%) subtypes were significantly larger than the atSCD (6%) subtype, and the anSCD subtype was also larger than am-anSCD subtype (9%) ($p<0.001$).

4) *Multivariate approach (Table 2)*: The PCA gave 5 components ($R^2=0.49$). Components #1, #2, and #5 explained 12% of the variance each, and included variables related to visual functions, verbal episodic memory, and executive and premotor

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

functions, respectively. Component #3 explained 8% of the variance and included variables related to visual memory. Component #4 explained 5% of the variance and clustered the ADL measures (i.e. FAQ and BDRS ‘changes in daily life activities’ subscale) together with several cognitive variables, including episodic memory, semantic fluency, and visual discrimination. Thus, component #4 was labeled as the ‘clinical severity component’ and was considered as our component of interest for subsequent analyses in this approach (we remind that in order to increase sensitivity of SCD as a marker of subclinical cognitive decline, we were interested on cognitive variables that cluster together with the ADL measures, please see Methods). We then ran a random forest prediction where component #4 was the outcome variable and the nine different complaints as well as age, sex, WAIS-III Information subtest, and depressive symptomatology were the predictors. Component #4 was mainly predicted ($R^2=0.08$) by the WAIS-III Information subtest ($Imp=0.13$), the writing complaint ($Imp=0.05$), and sex ($Imp=0.04$). The language production complaint and language comprehension complaint marginally contributed to the prediction of component #4 ($Imp<0.01$). Worse clinical-cognitive status as reflected by component #4 was associated with a lower score in WAIS-III Information ($r=0.28$), the presence of complaints on writing ($r_{pb}=-0.23$), language production ($r_{pb}=-0.03$) and language comprehension ($r_{pb}=-0.10$), as well as female sex ($r_{pb}=-0.04$). Based on these results, individuals with a complaint either in writing, language comprehension, or language production, were classified as the SCD-multivariate group (24%), independently of whether those individuals endorsed complaints in other domains.

Figure 2B illustrates the overlap between the four SCD operationalization approaches. The *Clinical* approach included all the SCD individuals and thus overlapped with the other three: two clusters can be identified going from higher sensitivity (overlap with the *Distribution* approach) to higher specificity (overlap with the *Psychometric* and *Multivariate* approaches).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Table 2

Characteristics of the SCD groups and healthy controls

	(A) HC		(B) Clinical approach			(C) Psychometric approach			(D) Distribution approach			(E) Multivariate approach		
	aSCD-sd	aSCD-md	naSCD-sd	naSCD-md	naSCD-md	SCD-90 th PC	<i>p</i>	amSCD	anSCD	am-anSCD	atSCD	<i>p</i>	SCD-multivariate	<i>p</i>
Count, n (%) ^a	187 (47)	67 (17)	68 (17)	37 (9)	37 (9)	104 (26)	<0.001	40 (12)	52 (16)	29 (9)	19 (6)	<0.001	72 (24)	-
Age, y	55.66 (11.3)	61.63 (11.9) ^b	59.28 (10.7) ^b	63.73 (9.8) ^b	63.73 (9.8) ^b	62.37 (11.2)	<0.001	57.38 (11.5)	60.02 (10.4)	58.59 (10.6)	57.05 (12.0)	0.087	61.93 (11.9)	<0.001
Sex, % females	47	60	60	70 ^b	70 ^b	63	0.040	60	60	55	63	0.275	67	0.085
WAIS-III Information subtest	16.27 (6.3)	14.76 (6.3)	14.92 (5.9)	15.54 (6.3)	15.54 (6.3)	15.04 (6.3)	0.111	14.73 (6.1)	15.14 (5.7)	16.35 (6.3)	13.84 (12.0)	0.294	14.49 (6.3)	0.060
FAQ	0.28 (0.7)	0.58 (1.1)	0.31 (0.7)	0.30 (0.7)	0.30 (0.7)	0.28 (1.0)	0.092	0.30 (0.6)	0.32 (0.7)	0.14 (0.4)	0.42 (0.1)	0.849	0.54 (1.0)	0.024
BDRS	0.43 (0.8)	1.03(1.1) ^b	0.65 (0.9)	0.92 (1.1) ^b	0.92 (1.1) ^b	0.99 (1.1)	<0.001	0.51 (0.8)	0.66 (0.9)	0.62 (1.0)	0.84 (1.0)	0.098	1.09 (1.1)	<0.001
Depressive symptomatology	-0.54 (-1.3-3.0)	0.34 (-1.0-3.9) ^b	-0.10 (-1.3-3.0) ^b	0.34 (-1.0-3.9) ^b	0.34 (-1.0-3.9) ^b	0.34 (-1.0-3.9)	<0.001	-0.10 (-1.3-2.1) ^b	-0.10 (-1.3-3.0) ^b	0.34 (-0.8-2.1) ^b	-0.10 (-1.0-3.5) ^b	<0.001	0.34 (-1.0-3.9)	<0.001
MMSE	28.73 (1.3)	28.40 (1.2)	28.68 (1.2)	28.57 (1.2)	28.57 (1.2)	28.46 (1.2)	0.227	28.95 (1.2)	28.61 (1.2)	26.90 (0.9)	28.89 (1.2)	0.686	28.43 (1.3)	0.011

Note: Values are reported as mean (SD) except for depressive symptomatology, where median (minimum and maximum values) are reported. All the analyses in this table were conducted to compare SCD groups versus HC, except for Chi-squared analyses in Count and Sex variables. ^aThe χ^2 test was used for investigating between-group differences among the SCD subtypes within the Clinical and Distribution approaches (HC not included in these analyses. *Post-hoc* contrasts - naSCD-sd vs. aSCD-sd: $\chi^2(1)=7.26, p=0.007$; naSCD-sd vs. aSCD-md: $\chi^2(1)=9.15, p=0.002$; aSCD-md vs. aSCD-sd: $\chi^2(1)=6.81, p=0.009$; aSCD-md vs. naSCD-md: $\chi^2(1)=8.65, p=0.003$; aSCD vs. am-anSCD: $\chi^2(1)=6.53, p=0.011$; aSCD vs. atSCD: $\chi^2(1)=15.34, p<0.001$; amSCD vs- at SCD: $\chi^2(1)=7.47, p=0.006$). ^bSignificant differences with HC; HC = healthy controls; SCD = Subjective Cognitive Decline; aSCD-sd = amnesic Subjective Cognitive Decline - single domain; aSCD-md = amnesic Subjective Cognitive Decline- multiple domain; naSCD-sd = non-amnesic Subjective Cognitive Decline

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- single domain; naSCD-md = non-amnesic Subjective Cognitive Decline - multiple domain; SCD-90thPC = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of two or more cognitive complaints, corresponding to the 90th PC of the total amount of cognitive complaints variable; anSCD = anomic Subjective Cognitive Decline; amSCD = amnesic Subjective Cognitive Decline; am-anSCD = amnesic and anomic Subjective Cognitive Decline; atSCD = atypical Subjective Cognitive Decline; SCD-multivariate = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of language production, language comprehension and/or writing complaints, alone or in combination with other complaints; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale - 3rd Edition; MMSE = Mini Mental State Examination; FAQ = Functional Activity Questionnaire; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale.

224

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

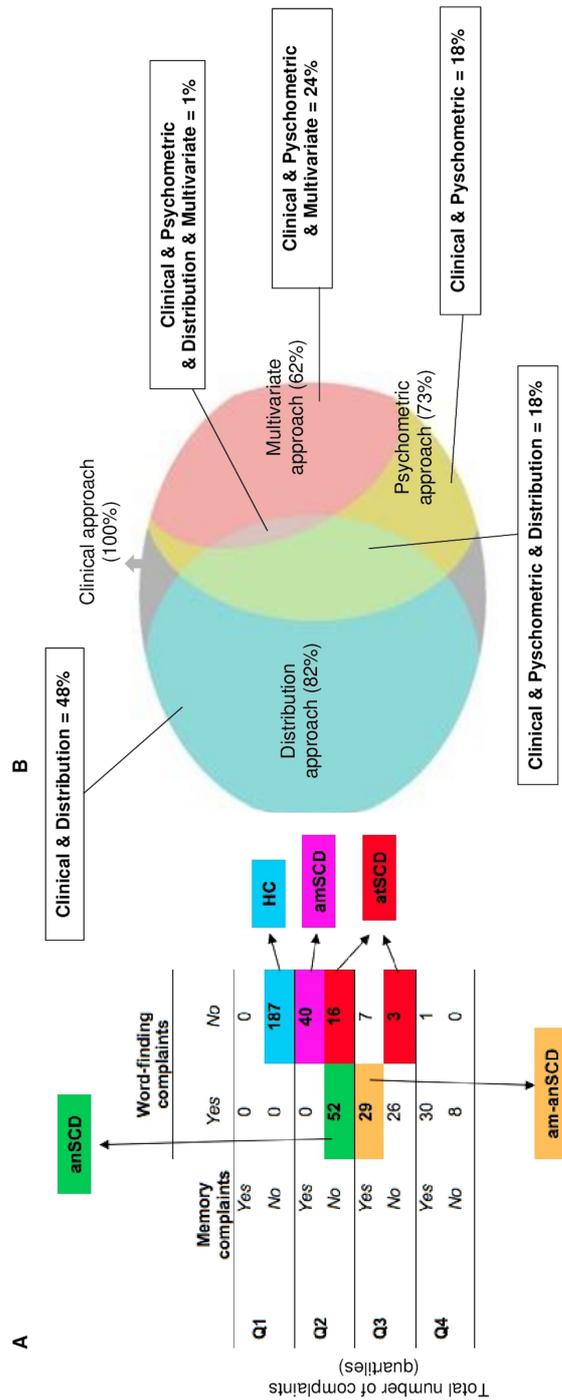


Figure 2. Identification of SCD subtypes in the *Distribution* approach and overlap between the four SCD operationalization approaches. (A) Cross-table of frequencies between each quartile of the variable ‘total number of complaints’ and the variables of ‘memory’ and ‘word-finding’ complaints. (B) Overlap between the four SCD operationalization approaches. Percentage values indicate the frequency of individuals with subjective complaints classified as SCD by the different approaches and their combination. anSCD = amnestic Subjective Cognitive Decline; amSCD = amnestic Subjective Cognitive Decline; am-anSCD = amnestic and amnestic Subjective Cognitive Decline; atSCD = atypical Subjective Cognitive Decline.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.1.2. Clinical and cognitive characterization of the SCD groups.

The SCD groups were characterized by conducting random forest classification models (SCD vs. HC), including all the demographic, clinical, and cognitive variables as predictors. Our results show that all the models provided a classification error greater than chance, indicating that the SCD groups were comparable to the HC group in demographic, clinical, and cognitive variables (**Table 3**).

Table 3

Random forest classification models for demographic, clinical and cognitive variables

Model 1 Clinical approach	Model 2 Psychometric approach	Model 3 Distribution approach	Model 4 Multivariate approach
N= 399	N= 291	N= 327	N= 246
Error by chance = 80%	Error by chance = 50%	Error by chance = 80%	Error by chance = 50%
<i>Classification error:</i> HC (n=187): 5.4% aSCD-sd (n=40): 100% aSCD-md (n=67): 77.6% naSCD-sd (n=68): 100% naSCD-md (n=37): 100%	<i>Classification error:</i> HC (n=187): 14.1% SCD-90thPC (n=104): 56.7%	<i>Classification error:</i> HC (n=187): 0% amSCD (n=40): 100% anSCD (n=52): 100% am-anSCD (n=29): 100% atSCD (n=19): 100%	<i>Classification error:</i> HC (n=187): 2.2% SCD-multivariate (n=59): 71.2%

Note: A summary of the classificatory performance is reported for each operationalization approach. The classification error needs to be lower than the expected error by chance for a model to be reliable; HC = healthy controls; aSCD-sd = amnesic Subjective Cognitive Decline - single domain; aSCD-md = amnesic Subjective Cognitive Decline - multiple domain; naSCD-sd = non-amnesic Subjective Cognitive Decline - single domain; naSCD-md = non-amnesic Subjective Cognitive Decline - multiple domain; SCD-90thPC = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of two or more cognitive complaints = corresponding to the 90th PC of the total amount of cognitive complaints variable; anSCD = anomic Subjective Cognitive Decline; amSCD = amnesic Subjective Cognitive Decline; am-anSCD = amnesic and anomic Subjective Cognitive Decline; atSCD = atypical Subjective Cognitive Decline; SCD-multivariate = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of language production = language comprehension and/or writing alone or in combination with other complaints.

Once demonstrated that there is no objective cognitive impairment in the SCD individuals (classification random forest models above), we proceeded to investigate borderline performance (SCD individuals falling below the 10th percentile of cognitive performance). For simplicity, we performed this analysis on the five components of the PCA instead of the 67 cognitive variables (**Figure 3**). We further looked at the variables

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

included in our component of interest, the ‘clinical severity component’. We found that the *Multivariate* approach identified individuals with worst performance in verbal episodic memory (PCA2) and, as expected, in component #4 (PCA4) (Figure 3). SCD subtypes endorsing memory complaints (i.e. aSCD-sd, aSCD-md, and amSCD) showed worst performance in executive and premotor functions (PCA5), as well as in some memory measures (PCA4). The naSCD-md subtype (Clinical approach) showed worst performance in visual memory abilities (PCA3). This worst performance is always as explained borderline but within the range of normal cognitive performance.

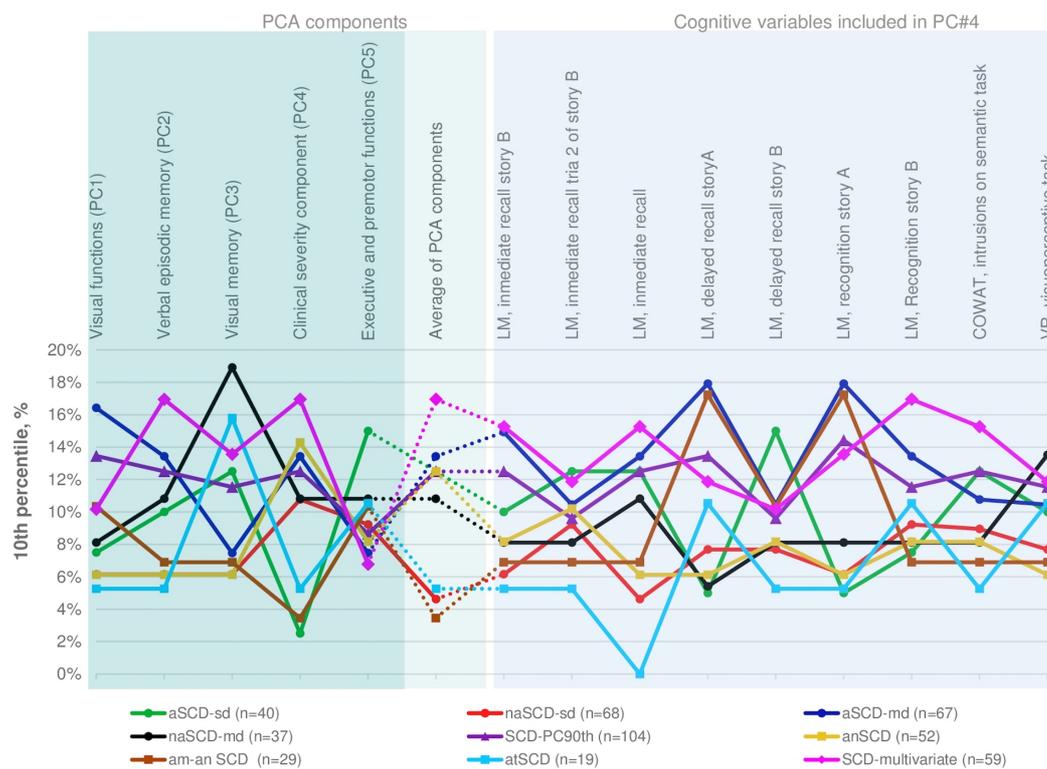


Figure 3. Cognitive profile of the SCD groups – Borderline performance. Percentage of SCD individuals with cognitive performance below the 10th percentile is reported for each SCD operationalization approach and subtype. The y-axis shows the percentage of SCD individuals below the 10th percentile. Higher percentage indicates that more individuals in a given group have borderline performance. This analysis was conducted only using SCD data. All the scores were previously adjusted for age, sex, and the WAIS-III Information subtest using multiple linear regression. The five components obtained in

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

the PCA (Principal Component Analysis) were selected for this analysis, as well as the variables included in the fourth PCA component (PC4).

aSCD-sd = amnesic Subjective Cognitive Decline - single domain; aSCD-md = amnesic Subjective Cognitive Decline - multiple domain; naSCD-sd = non-amnesic Subjective Cognitive Decline - single domain; naSCD-md = non-amnesic Subjective Cognitive Decline - multiple domain; SCD-90thPC = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of two or more cognitive complaints, corresponding to the 90thPC of the total number of complaints variable; anSCD = anomic Subjective Cognitive Decline; amSCD = amnesic Subjective Cognitive Decline; am-anSCD = amnesic and anomic Subjective Cognitive Decline; atSCD = atypical Subjective Cognitive Decline; SCD-multivariate = Subjective Cognitive Decline defined by the presence of language production = language comprehension and/or writing complaints alone or in combination with other complaints.

3.2. Study II.

3.2.1. Demographics.

Prior to calculating the OPLS classification model in AIBL (training dataset), differences between the AIBL cohort and our cohort of interest, the GENIC cohort, were analyzed in variables known to influence brain morphology, i.e. age, sex, and total intracranial volume (ICV) (Table 4). We found that individuals from AIBL were significantly older and had larger ICV than participants from GENIC. No significant differences were found for sex distribution. Due to these finding, the 34 measures of cortical thickness from both brain hemispheres (68 in total), and the 21 measures of subcortical volume were corrected by the age and ICV (see section 3.4.1.3. *Age and ICV correction*) before running the classification model.

Table 4

Demographics of the cohorts included in the study

	(a) AIBL cohort			(b) GENIC cohort (n=220)	AIBL vs. GENIC p-value
	Total sample (n=108)	HC (n=69)	AD (n=39)		
Age	72.6 (7.7)	72.7 (7.2)	72.6 (8.7)	54.8 (10.2)	<.001
Sex, % female	58	60	51	55	.825
ICV	15,407.64 (1,532.32)	15,510.10 (1,616.91)	15,226.38 (1,371.24)	14,523.50 (1,611.12)	<.001

Note: HC = healthy controls; AD = Alzheimer’s disease; ICV = Intracranial volume

3.2.2. Classification model.

An OPLS classification model was trained on the AIBL cohort as explained in the Methods. The model achieved an $R^2(X)$ value of 0.171, an $R^2(Y)$ value of 0.848, and a $Q^2(Y)$ value of 0.70, indicating a high performance to discriminate between the HC and AD groups. The brain regions that contributed the most to this model were the hippocampal volume, the precuneus, the right supramarginal gyrus, and the inferior parietal gyrus, all of them displaying reduced values in the AD group. The inferior part of the lateral ventricles also was important, displaying larger volume in the AD group.

4.2.3. AD-like pattern of brain atrophy (dichotomous variable).

In this step, the same age and ICV-corrected structural MRI measures from the GENIC sample (68 measures for regional cortical thickness and 21 measures of subcortical volume) were projected onto the OPLS classification model trained in the AIBL sample. The “disease severity index” in GENIC, which is a continuous variable in nature, was dichotomized in order to serve as a diagnostic index (to create two subtypes). In this way, the index will describe if a GENIC individual has an AD-like or a HC-like pattern of brain atrophy.

A total of 22 (10%) individuals were classified as having an AD-like pattern of brain atrophy (i.e. they displayed an AD signature pattern of atrophy). Interestingly, 20 of these AD-like individuals reported subjective cognitive complaints and were classified as AD-like SCD subtype (n=20, 9%). Another SCD subtype was identified as having a HC-like atrophy pattern (HC-like SCD subtype, n=98, 45%) (**Figure 4**).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

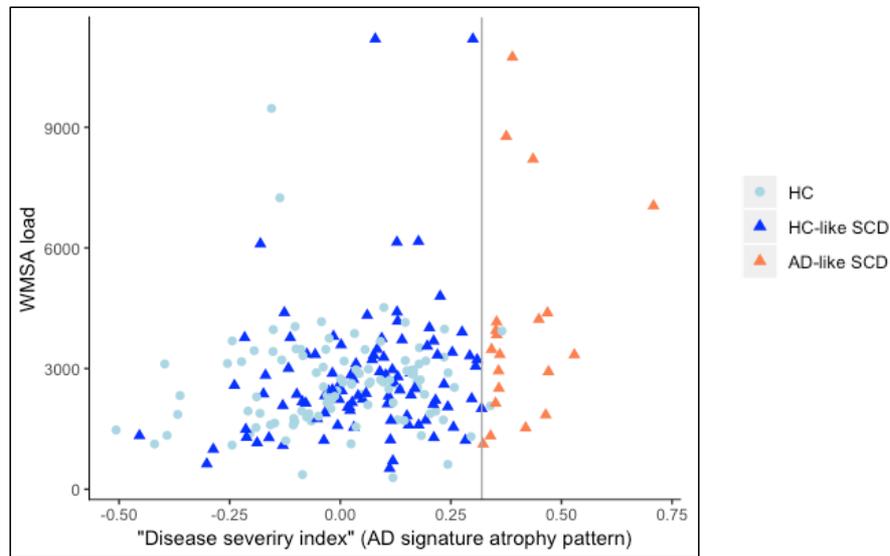


Figure 4. AD signature atrophy pattern. The “Disease severity index” was dichotomized to reflect an AD-like pattern of brain atrophy. This was done by using the 90th percentile cut-off. Only for representation purposes in this figure, white matter signal abnormalities (WMSA) load is also represented in y axis. The distribution of SCD subtypes and HC individuals (color legend) in both MRI variables was plotted. HC = healthy controls; SCD = subjective cognitive decline; WMSA = white matter signal abnormalities; AD = Alzheimer’s disease.

4.2.4. Clinical and cognitive characterization of the SCD subtypes.

The SCD groups were characterized by conducting random forest classification models (SCD vs. HC), including all the demographic, clinical, and cognitive variables as predictors (Table 5). The results showed that the AD-like SCD subtype was comparable to healthy controls in all the demographic and clinical variables. In contrast, the healthy control group and the HC-like SCD subtype were correctly classified, meaning that they differed in the variables included in the model (Table 5). The most important variables for classification were depressive symptomatology and age, followed by sex, clinical functional activity (i.e. BDRS everyday activity subscale), and cognitive measures related to processing speed, semantic fluency, and memory recall. Follow-up analyses showed that the HC-like SCD group was significantly older and showed more depressive symptomatology than the HC (Table 5). No significant differences were found for

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 2034073	Código de verificación: I7jWniIx
Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

cognitive variables and clinical variables when age and education were controlled for. The AD-like SCD subtype was comparable to healthy controls and HC-like SCD individuals in all variables except for sex, showing significant greater proportion of females as compared with the healthy controls. Additionally, the contribution of cerebrovascular disease was also studied using WMSA as a surrogate MRI marker. Results showed that the AD-like SCD subtype had greater WMSA load than the HC ($T_{217}=3.8$, $p<.001$) and the HC-like SCD subtype ($T_{217}=3.3$, $p=.002$). No significant difference was found between the HC-like SCD subtype and HC in the WMSA load ($T_{217}=-0.8$, $p=.432$).

Table 5

Random forest classification model for demographic, clinical and cognitive variables (Study II)

Description of 10 most important variables in random forest model and follow-up analyses

Variables	Importance (<i>Imp</i>)	Follow-up ANCOVAs/Kruskal Wallis/ χ^2 analyses			
		HC (n=102)	HC-like SCD (n=98)	AD-like SCD (n=20)	p value
Depressive symptomatology ^a	44.6	-0.5 (-1.2 - 3.1)	0.1 (-1.2 - 3.2)	-0.1 (-1.2 - 4.0)	<.001
Age ^a	24.3	52.3 (8.7)	57.3 (10.5)	55.6 (13.4)	.002
Verbal fluency - Animals	16.4	22.7 (5.9)	20.1 (5.1)	20.1 (4.9)	.458
WMS-III Visual reproduction – Delayed recall	14.5	69.8 (21.3)	58.5 (24.1)	59.8 (21.6)	.720
Stroop - Sheet 1	11.5	105.5 (17.3)	95.2 (20.5)	94.1 (22.5)	.118
AVLT – Learning trial 1	11.1	7.2 (1.9)	6.7 (1.8)	7.3 (2.1)	.662
TMT – A correct answers	10.4	36.5 (13.9)	45.4 (23.5)	48.9 (23.9)	.456
Sex, % females ^{a,b}	10.3	43	64	70	.004
BDRS – Everyday activities subscale	9.2	0.1 (0.3)	0.1 (0.2)	0.3 (0.5)	.316
WMS-III - Digit forward length	9.1	8.2 (1.9)	7.8 (2.1)	8.2 (3.0)	.772

(B) Summary of results

N = 220
 Error by chance = 66.67%
 Classification error:
 Healthy controls: 27.3%
 HC-like SCD: 34.8
 AD-like SCD: 100%

Note: A summary of the classificatory performance is reported for the random forest model (B). Classification performance of the model was assessed by estimating the classification error for each

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

group and comparing it against the expected error by chance. Values in follow-up analyses. The table shows mean and standard deviation except for sex where percentage is shown, and depressive symptomatology where median (minimum-maximum) is shown. WMS-III = Weschler Memory Scale-3rd Edition; AVLT = Auditory verbal Learning Test; TMT = Trail Making Test; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale; SCD = subjective cognitive decline; HC-like SCD = SCD individuals evidencing healthy-like pattern of brain atrophy; AD-like SCD = SCD individuals evidencing an Alzheimer's disease-like pattern of brain atrophy.

^a Significant differences between HC and HC-like SCD.

^b Significant differences between HC and AD-like SCD.

^c Significant differences between HC-like SCD and AD-like SCD.

3.3. Study III.

3.3.1. SCD anatomical subtypes.

Figure 5A shows a 3D representation of the extracted random forest pairwise similarity matrix after scaling it into a classical multidimensional space. **Figure 5B** shows the hierarchical clustering tree after applying the clustering algorithm using average linkage. The optimal number of clusters for the data of 82 structural MRI volumes in 89 SCD participants was set as a function of the Carlinski-Harabasz (CH) index. CH-index represents the ratio between the overall between-cluster variance (i.e. variance of all the cluster centroids from the dataset's grand centroid) and the overall within-cluster variance (i.e. sum of squared distances between each point in each cluster, from that cluster's centroid). The CH-index was calculated for different cluster sizes and plotted in **Figure 5C**. The best criterion for considering the optimal number of clusters is based on the local maximum value, that is, when the index drops and rises again. In this study, the local maximum value reaches at 4 clusters (**Figure 5C**).

At this 4-cluster level solution, neuroanatomical differences between each SCD clusters and healthy control group were investigated across the 82 cortical and subcortical volumes using one-way ANCOVA analysis (exploratory analyses for anatomical characterization of the clusters). Age was included as a covariate in all the analyses. Results showed significant differences between the SCD clusters and healthy controls in the majority of cortical regions from frontal, temporal and parietal lobes (either in lateral and medial surfaces), and in the subcortical structures of hippocampus, thalamus, putamen, amygdala and accumbens nucleus. This characterization was interpreted and clusters were labeled following previous studies on AD subtypes, which have found three distinct AD pathological subtypes based on distribution of neurofibrillary tangles and patterns of brain atrophy (Murray et al., 2011; Whitwell et al., 2012). These AD subtypes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

are characterized by either a high number of tangles or brain atrophy in the hippocampus, cortical regions, or both, and were labeled as limbic-predominant, hippocampal-sparing, and typical AD, respectively. A fourth AD subtype has also been found recently, which is characterized by no or minimal brain atrophy (Byun et al., 2015; Ferreira, Verhagen, et al., 2017; Poulakis et al., 2018). Accordingly, SCD participants were assigned into the following four SCD subtypes attending to the cortical and subcortical neuroanatomical findings as compared with the healthy controls (**Figure 6**):

(1) A group with the greatest level of atrophy, which is widespread and involves almost all cortical and subcortical regions. The spatial pattern found in this subtype is very similar to the pattern found in the typical presentation of AD, where cortical and limbic regions are involved, including key medial temporal lobe structures (hippocampus and entorhinal cortex). This group was consequently labeled as *typical-AD-like* subtype (n = 14; 15.7%).

(2) A group with volume loss in different cortical areas, but not in the hippocampus or any other subcortical structure, which we labeled *hippocampal-sparing* subtype because it resembles the same subtype described in AD patients (n = 29; 32.6%).

(3) A group with volume loss only in bilateral thalamus, which we labeled as the *thalamic* subtype (n = 30; 33.7%).

(4) A group without atrophy compared to the HC group, which we labeled the *no-atrophy* subtype (n = 13; 14.6%).

In Figure 6, neuroanatomical differences are plotted only for those relevant brain regions included in the classification algorithm of Murray et al. (2011) to justify the labelling of the *typical-AD-like*, *hippocampal-sparing*, and *no-atrophy* SCD subtypes. Differences in the thalamus were also represented because it was the region that defines the *thalamic* SCD subtype.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

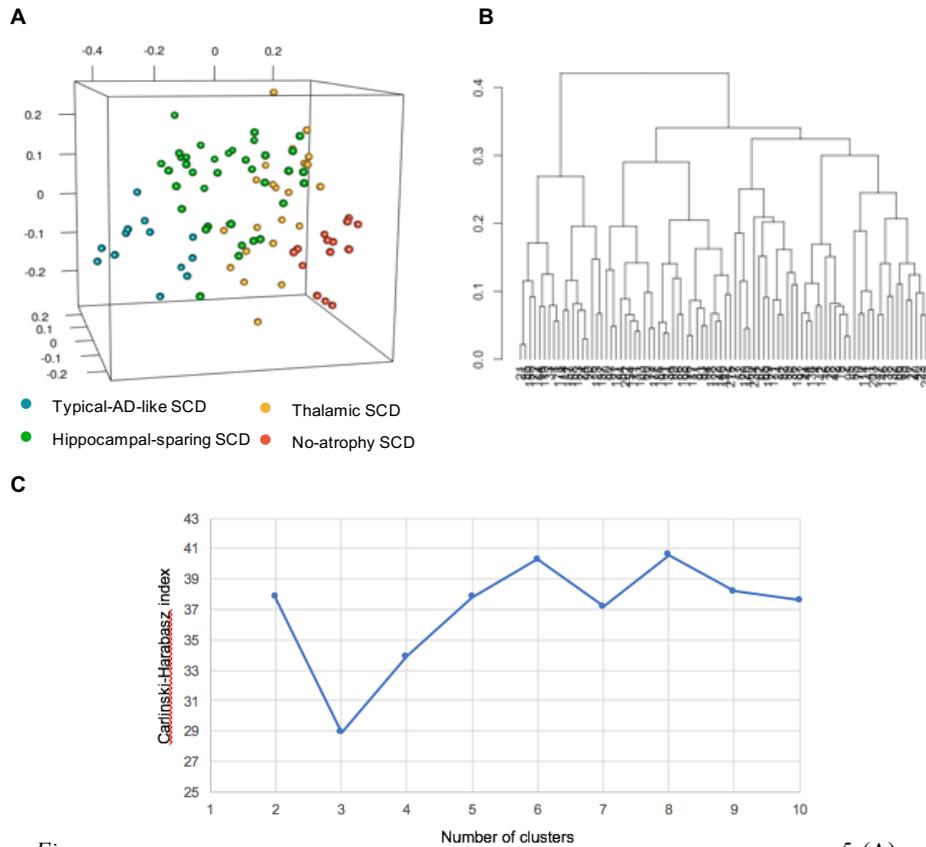


Figure 5. (A) 3D multidimensional scaled representation of the similarity matrix. Dots represent SCD individuals, the distance between them represents how similar they are with respect to their cortical and subcortical volumes, and the color denotes the SCD subtype according to the clusters obtained in the hierarchical clustering; (B) Dendrogram graph of the hierarchical clustering tree result. The horizontal axis represents each SCD individual, while the vertical axis represents the distance among the SCD individuals in the random forest similarity; (C) Evaluation of optimal number of clusters with the Calinski-Harabasz index.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

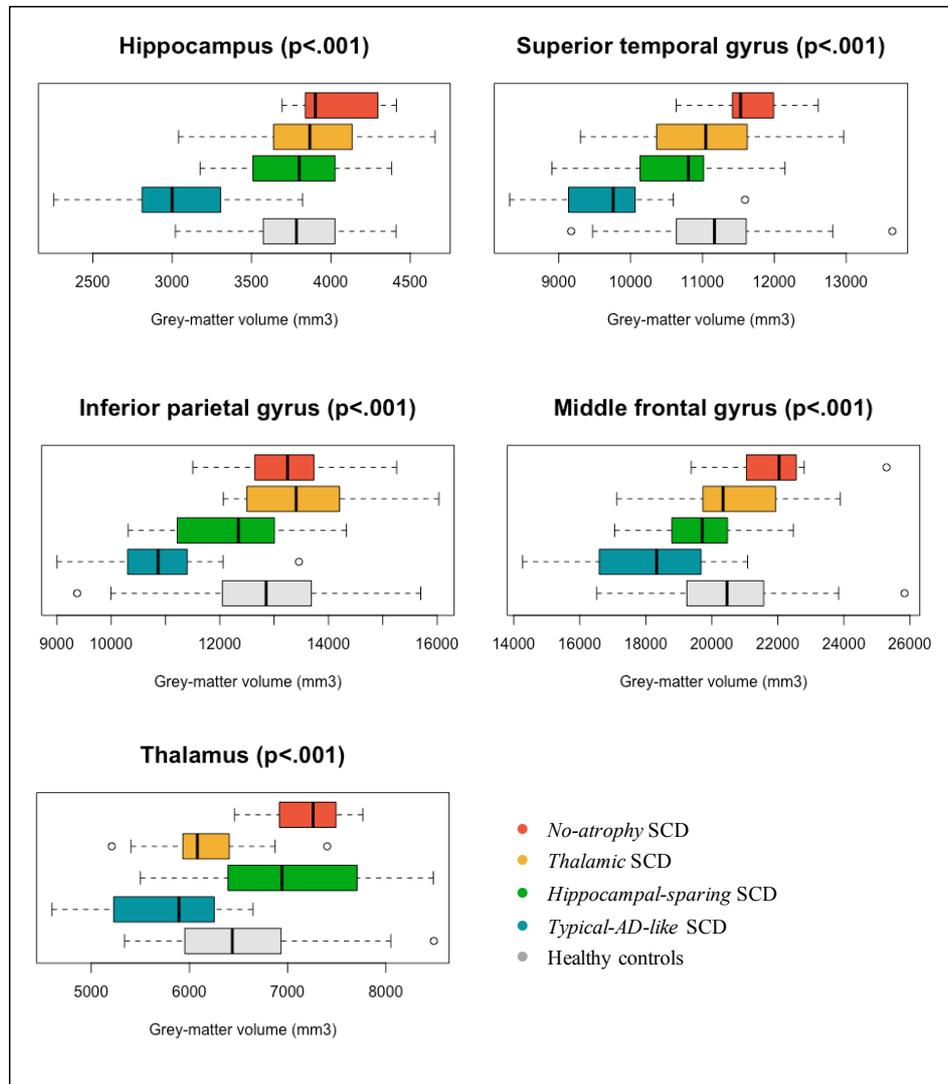


Figure 6. Box plots of grey-matter volume findings in 5 regions of interest (4 included in Murray's classification algorithm and Thalamus as the most important region in random forest classification analysis). The p value for the one-way ANCOVA test is shown in parenthesis. Age, sex and education were included as covariates. Dots represent outliers.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.3.2. Demographic and clinical characteristics of MRI clustering-based SCD subtypes.

At baseline, the *typical-AD-like* subtype was significantly older compared to healthy controls and the rest of SCD subtypes (**Table 6**). Education was significantly lower in *hippocampal-sparing* and *no-atrophy* SCD subtypes, but only compared to controls and the *thalamic* subtype. In addition *hippocampal-sparing* and *no-atrophy* also showed higher proportion of females compared to the rest of the groups.

Regarding clinical and cognitive variables, the SCD subtypes were characterized against the healthy control group, controlling by age, sex and education. Results showed that SCD subtypes did not differ from healthy controls in any clinical variables apart from Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SOB), where the *typical-AD-like* subtype scored significantly higher (**Table 7**). SCD subtypes were also comparable to healthy controls at baseline in cognitive variables (data not shown). Only the *hippocampal-sparing* subtype showed significantly lower performance in the language tasks of naming ($W = 1210.5$, $p=.002$) and semantic fluency ($T_{(148)}=3.7$, $p=.001$). The subtype with *no atrophy* also showed lower performance on semantic fluency ($T_{(148)}=2.9$, $p=.015$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Table 7

Demographic and clinical characteristics of SCD subtypes and healthy controls

	HC	Typical-AD-like SCD	Hippocampal-sparing SCD	Thalamic SCD	No-atrophy SCD	<i>p</i>
N	68	14	29	30	13	-
Age ^{a,c,g}	72.7 (7.2)	78.8 (6.6)	71.8 (6.3)	72.0 (6.8)	70.5 (7.2)	.022
Sex, % females	51	36	62	46	64	<.001
Education ^{b,c,h,j}	3 (1-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	4 (1-4)	2 (1-4)	<.001
MMSE	29.0 (1.1)	28.1 (1.6)	28.4 (1.1)	28.9 (1.3)	28.5 (1.3)	.095
CDR-SOB ^{a,c}	0.0 (0.1)	0.1 (0.2)	0.0 (0.0)	0.1 (0.2)	0.0 (0.1)	<.001
GDS ^{b,c}	0 (0-7)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-2)	.041
HADS-D	1 (0-7)	3 (1-10)	2 (0-8)	2 (0-6)	2 (1-9)	.149
HADS-A	3 (0-10)	5 (2-14)	4 (0-9)	5 (0-11)	6 (1-8)	.162
APOE, % ε4 carriers	46	57	45	27	31	.237
ApoE E3/E2, %	14	0	14	13	8	-
ApoE E3/E3	39	43	41	60	62	-
ApoE E4/E2	1	0	7	7	0	-
ApoE E4/E3	42	43	38	20	31	-
ApoE E4/E4	3	14	0	0	0	-
PET Aβ, % positive	30	85	32	21	25	<.001
WMSA ^{a,d,g,j}	2855 (974-24194)	5065 (2023-27996)	2801 (888-21289)	3050 (1215-16184)	1863 (787-6228)	.003

Note: all the values correspond to the mean followed by standard deviation, excepting for WMSA where median (minimum-maximum) is displayed. HC = healthy control group; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; CDR-SOB = *clinical dementia rating – sum of boxes*; GDS = *Geriatric Depression Scale*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale* (D = depression subscale score; A = anxiety subscale score); APOE = apolipoprotein E, allele ε4; PET = positron emission tomography; WMSA = white matter signal abnormalities.

^a Significant differences between HC and *Typical-AD-like SCD* ($p < .05$).

^b Significant differences between HC and *Hippocampal-sparing SCD* ($p < .05$).

^c Significant differences between HC and *Thalamic SCD* ($p < .05$).

^d Significant differences between HC and *No-atrophy SCD* ($p < .05$).

^e Significant differences between *Typical-AD-like SCD* and *Hippocampal-sparing SCD* ($p < .05$).

^f Significant differences between *Typical-AD-like SCD* and *Thalamic SCD* ($p < .05$).

^g Significant differences between *Typical-AD-like SCD* and *No-atrophy SCD* ($p < .05$).

^h Significant differences between *Hippocampal-sparing SCD* and *Thalamic SCD* ($p < .05$).

ⁱ Significant differences between *Hippocampal-sparing SCD* and *No-atrophy SCD* ($p < .05$).

^j Significant differences between *Thalamic SCD* and *No-atrophy SCD* ($p < .05$).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

3.3.3. Clinical and cognitive progression of SCD subtypes.

Cognitive decline after 18 months was investigated for each cognitive variable included in the study. There was a significant decline in memory (learning and recall of stories) and visuoconstructive (drawing copy) functions, naming, and processing speed in the *hippocampal-sparing* SCD subtype (Table 8). The *thalamus* subtype also showed decline in visuoconstructive function (drawing copy) and learning (words learning curve). The *typical-AD-like* subtype showed significant decline only in memory (word recognition task). Although longer follow-up data is available at AIBL, the reason behind selecting 18 months follow-up is the high availability of cognitive data at this timepoint and the possibility to analyze which SCD subtype shows faster cognitive decline within the first year and a half after baseline, being *hippocampal-sparing* and *thalamic* SCD subtypes.

Tabla 8

Longitudinal differences in neuropsychological variables in the SCD subtypes

	<i>Typical-AD-like</i> SCD (n=14)	<i>Hippocampal-sparing</i> SCD (n=29)	<i>Thalamic</i> SCD (n=30)	<i>No-atrophy</i> SCD (n=13)
Stroop-Colours	16.8 (16.3)	15.7 (15.0)*	14.3 (13.9)	15.1 (14.0)
Stroop-Words	21.9 (22.7)	20.9 (20.3)	18.2 (17.4)	20.5 (18.5)
Stroop-iInterference	38.2 (42.6)*	36.4 (37.1)	32.2 (29.7)	32.2 (29.9)
Digit Symbol-Coding	17.5 (17.3)	17.3 (16.6)	18.6 (18.5)	16.5 (16.3)
Digit Span	47.7 (46.5)	54.7 (51.3)	59.6 (61.6)	58.2 (61.4)
CVLT II-Learning	44.8 (42.2)	50.7 (48.9)	51.5 (49.1)*	52.0 (53.5)
CVLT II-Delayed recall	9.6 (9.1)	11.8 (11.4)	11.6 (12.2)	11.7 (12.9)
CVLT II-Recognition	15.4 (14.3)*	15.0 (14.8)	15.0 (15.2)	14.7 (15.2)
Logical memory-Immediate recall	11.6 (10.4)	13.1 (10.8)**	12.8 (12.5)	11.8 (11.8)
Logical memory-Delayed recall	10.2 (8.5)	11.4 (9.9)*	11.3 (11.6)	9.2 (10.9)
RCFT Copy	30.9 (29.2)	31.1(28.0)***	31.8(29.9)**	30.7 (30.3)
RCFT Delayed recall	14.2 (12.8)	15.4 (17.6)*	17.7 (18.1)	15.9 (18.6)
RCFT Recognition	19.6 (19.4)	20.2 (20.2)	21.0 (20.6)	20.7 (20.7)
BNT	27.9 (27.5)	27.1 (27.9)*	28.4 (28.6)	28.2 (27.8)
VF-letter	45.7 (44.5)	37.6 (38.3)	41.9 (41.9)	37.8 (42.8)
VF-category	36.4 (36.2)	35.8 (36.3)	38.0 (39.3)	35.8 (37.0)

Note: values represent mean at baseline (mean at 18-month follow-up). For the follow-up, a subsample from the original sample was available: *Typical-AD-like* SCD = 10 (71%), *Hippocampal-sparing* SCD = 27 (93%), *Thalamic* SCD=29 (97%), *No-atrophy* SCD=12

(86%). CVLT-II = *Californian Verbal Learning Test* – second edition; RCFT = *Rey Complex Figure Test*; BNT = *Boston Naming Test*.
 * $p < .05$. ** $p < .01$. *** $p < .001$

Fifty seven percent of *typical-AD-like SCD* subtype progressed to MCI, dementia or died, while less than 30% of healthy controls (HC) and the rest of SCD subtypes progressed (HC=11%; *Hippocampal-sparing*=27%; *Thalamus*= 10%; *No-atrophy*=17%). ANCOVA showed that the rate of progression to dementia due to AD was comparable between *typical-AD-like SCD* subtype and MCI ($p=.948$), while it was significantly higher compared to HC ($<.001$) and the rest of SCD subtypes (*Typical-AD-like SCD* vs. *Hippocampal-sparing SCD* $p=.047$; *Typical-AD-like SCD* vs. *Thalamic SCD* $p=.039$; *Typical-AD-like SCD* vs. *No-atrophy SCD* $p=.043$). Regarding the rate of death at follow-up, there were no significant differences between SCD individuals and healthy controls (Table 9).

Table 9

Diagnosis at follow-up

	HC	<i>Typical-AD-like SCD</i>	<i>Hippocampal-sparing SCD</i>	<i>Thalamic SCD</i>	<i>No-atrophy SCD</i>	MCI	AD	<i>P</i> value
	35							n.s
Diagnosis at follow-up	25							-
HC	(52%)	1 (7%)	3 (10%)	7 (23%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	
SCD	(31%)	5 (36%)	18 (62%)	20 (67%)	10 (83%)	2 (5%)	0 (0%)	
MCI	7 (10%)	2 (14%)	3 (10%)	2 (7%)	2 (17%)	14 (33%)	0 (0%)	.904
AD	0 (0%)	4 (29%)^a	2 (7%)^b	1 (3%)^b	0 (0%)	17 (40%)^{a,c,d,e}	19 (68%)	<.001
Died	1 (1%)	2 (14%)^a	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (19%)^a	9 (32%)^{a,d,e}	<.001

Note: Values in the table represent count (and percentage) for diagnosis at follow-up. ANCOVA was performed for some a-priori defined contrasts of interest (in bold), and corresponding p-values are reported in the table. Age, gender, and education level were included as covariates. HC = healthy controls; SCD = subjective cognitive decline; MCI = mild cognitive impairment; AD = Alzheimer's disease.

^aSignificantly different from HC.

^bSignificantly different from *typical-AD-like SCD*.

^cSignificantly different from *hippocampal-sparing SCD*.

^dSignificantly different from *thalamic SCD*.

^eSignificantly different from *no-atrophy SCD*.

Finally, survival analysis were performed using Kaplan-Meier models. Outcomes were categorized as “stable” if individuals remained in the same diagnostic group during follow-up, or “progressive” if they progressed to MCI, dementia (probable AD) or died. Results showed significant differences in the rate of progression among the diagnostic

groups ($\chi^2_{(4)}=41.9, p<.001$). Clinical progression was significantly higher in the *typical-AD-like* SCD subtype than in HC (6.6 times higher, $\chi^2_{(1)}=41.9, p<.001$) and in the rest of SCD subtypes (*Hipocampal-sparing*: 3.4 times higher, $\chi^2_{(1)}=6.9, p=.010$; *Thalamic*: 5.7 times higher, $\chi^2_{(1)}=21.8, p<.001$; *No-atrophy*: 2.9 times higher, $\chi^2_{(1)}=7.9, p=.005$). The *Hipocampal-sparing* SCD subtype also showed higher rate of clinical progression compared to HC (3.2 times higher, $\chi^2_{(1)}=7.7, p=.006$) and the *thalamic* SCD subtype (2.3 times higher, $\chi^2_{(1)}=5.2, p=.023$).

Complementary, survival curves were also calculated to investigate cognitive decline. In this case, the event of interest was indicated by the MMSE score. Participants were classified as “stable” if the MMSE score remains ≥ 24 , or “progressive” if the MMSE < 24 during follow-up. Results showed significant differences ($\chi^2_{(4)}=39.9, p<.001$). Compared to HC, greater abnormal MMSE scores were attained by *typical-AD-like* (4.9 higher times, $\chi^2_{(1)}=38, p<.001$), *hippocampal-sparing* (6.2 higher times, $\chi^2_{(1)}=16.3, p<.001$), and *thalamic* (8.22 higher times, $\chi^2_{(1)}=35.8, p<.001$) SCD subtypes. No significant differences were found between the SCD subtypes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

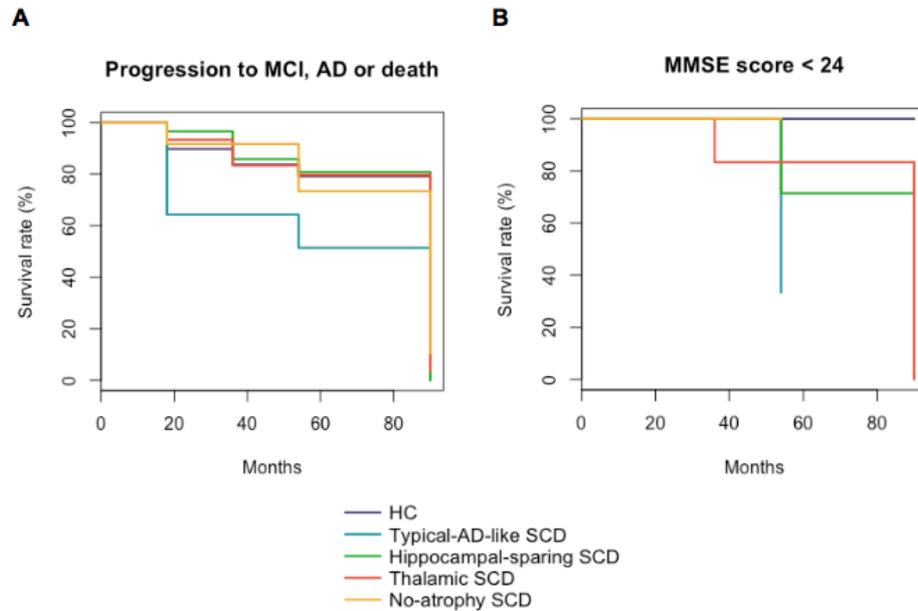


Figure 7. Longitudinal progression of SCD subtypes. HC = healthy controls; SCD = subjective cognitive decline.

4. DISCUSSION

In the current Thesis we addressed one of the priorities for SCD research at present, namely, gaining knowledge on the impact of different SCD operationalization approaches on the characteristics of subsequently identified SCD individuals (Molinuevo et al., 2017). Three studies were carried out to test different alternative approaches to operationalize SCD on two large community-based cohorts. Below we discuss the main findings for these three studies.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

4.1. Study I: Operationalization approaches based on subjective cognitive complaints.

In **Study I**, we tested four alternative approaches to operationalize SCD on a large community-based cohort. We then characterized the resulting SCD groups across a comprehensive set of demographic, clinical, and cognitive measures.

The two first operationalization approaches were hypothesis-driven and were based on well-established MCI criteria (Ronald C. Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). A high proportion of individuals endorsed two or more complaints (*Psychometric* criteria), similar to previous studies where SCD is operationalized through a number of subjective complaints (Rebecca Amariglio et al., 2011). Further, the amnesic SCD multiple-domain (aSCD-md) was one of the most frequent subtypes. Both findings support the notion of SCD as a multi-domain condition (La Joie et al., 2016; van Harten et al., 2018), and highlight the heterogeneity within SCD. However, many previous studies have only recruited amnesic forms due to their focus on AD (Rabin et al., 2015). In addition, previous studies have usually included more homogeneous samples than that of the current study, because they were based on clinical settings where the frequency of memory complaints is higher (Abdulrab & Heun, 2008; Donovan et al., 2014; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014; Reisberg et al., 2008; Stewart et al., 2011). In line with our results, non-amnesic complaints are frequently reported when heterogeneous community or population-based cohorts are investigated (Martins et al., 2012; Rabin et al., 2015; Valech et al., 2018). In particular, the word-finding complaint is frequently reported (Derouesné et al., 1993; Martins et al., 2012; Rabin et al., 2015; L. Wang et al., 2004a). In our Study I, we demonstrated that the *Distribution* operationalization approach translated these findings directly to SCD subtypes, providing a classification that could be useful in community-based cohorts as compared with operationalization approaches influenced by memory complaints (*Clinical* and *Psychometric* approaches).

In our fourth operationalization approach we used a data-driven method to identify the most clinically-relevant cognitive variables based on their interrelation with measures of activities of daily living. Of interest, complaints that better predicted these cognitive and clinical variables included writing, language production, and language comprehension, but not memory. However, memory was a very common cognitive

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

complaint. Our interpretation of these findings is that memory and/or word-finding complaints may be present on SCD individuals with an underlying neurodegenerative disorder (Valech et al., 2018; L. Wang et al., 2004b). However, since memory and/or word-finding complaints are very frequent in our cohort, more rare complaints such as writing, production, and comprehension may be more specific for a neurodegenerative disorder (when present alone or on top of memory and/or word-finding complaints).

In summary, SCD individuals from a community-based cohort reported different combinations of cognitive complaints that are associated to different cognitive profiles at a subclinical level. Sensitivity and specificity in detecting SCD individuals vary depending on the operationalization approach used. On the one hand, the *Clinical* approach has high sensibility in detecting amnesic forms of SCD, which are highly reported and are associated to worse borderline cognitive performance in memory and executive functions. On the other hand, the *Clinical* approach lacks of specificity and should be combined with the *Multivariate* approach. *The Multivariate approach* allows detecting a more specific amnesic SCD group with other cognitive complaints that have shown more robust and sensible relationship with objective cognitive and clinical measures. However, these two strategies may overlook amnesic forms in community-based cohorts. Hence, the *Distribution* approach may be a good starting point to explore the characteristics of the cohort, and other approaches shall be used later on depending on the frequency of amnesic and amnesic profiles.

4.2.Operationalization approach based on the “disease severity index” (AD signature pattern of brain atrophy).

In **Study II**, SCD was operationalized as the presence of one or more subjective cognitive complaints and then the disease severity index was used to identify SCD individuals with an AD pattern of brain atrophy and thus, possibly under higher risk of future cognitive decline. This procedure allowed discriminating SCD individuals showing a structural brain pattern similar to AD (AD-like SCD) from those showing a normal structural pattern (HC-like SCD). This was achieved by applying a threshold corresponding to the 90th percentile on the “disease severity index”. This cut-off was set to a value of 0.320, which is very close to the value of 0.372 used in a previous publication following the +1SD criteria (Falahati et al., 2017). In the study of Falahati et. al (2017), this cut-off was based on previous literature determining deviation from normality in MCI

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

(Busse et al., 2006), which showed better performance in discriminating clinically relevant MCI patients with higher longitudinal rates of conversion to AD.

Twenty out of the 118 SCD (17%) individuals were classified as AD-like SCD and 98 (83%) as HC-like SCD. This proportion of the AD-like SCD subtype is slightly higher than the proportion of 13% found in a previous publication (Ferreira, Falahati, et al., 2017), which is the only study that also used the same index to classify a group of subjective memory decline individuals in AIBL. This difference in the proportion of the AD-like subtype could be explained by the use of a stricter cut-off corresponding to 0.5 in Ferreira et al. (2017). Furthermore, in AIBL, subjective cognitive complaints are limited to memory, while in GENIC, SCD participants with AD-like pattern of atrophy could endorse complaints in other cognitive domains beyond memory. This reflects the notion that SCD, as a possible pre-MCI stage in AD, may not be limited to the memory component (Rebecca Amariglio et al., 2011; Rabin et al., 2015).

Baseline clinical and cognitive measures of both the AD-like and HC-like SCD subtypes were further compared to the healthy control group. Results showed that the AD-like SCD subtype was comparable to the healthy controls in all the clinical and cognitive measures, congruent with the definition of SCD (Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014). Only slightly higher scores were obtained from AD-like SCD individuals in clinical variables related to difficulties in performance of everyday activities, but this difference did not reach significance ($p=0.129$). Greater clinical severity in SCD with AD pathological signs have been previously reported (R. F. Buckley, Maruff, et al., 2016; Ferreira, Falahati, et al., 2017). On the other hand, the lack of differences in cognitive measures is congruent with the definition of SCD, but it contributes to the inconsistency described in previous studies regarding cognition in SCD. In particular, the relationship between subjective cognitive complaints and objective cognitive performance is not clear yet, especially when it is studied in heterogeneous community-based samples like the GENIC cohort and in cross-sectional studies (Crumley et al., 2014; Rönnlund et al., 2015; Snitz, Small, et al., 2015). Additionally, the sample size of the AD-like SCD subtype is small, perhaps reducing statistical power in our analysis. However, it is expected that only few individuals have an AD-like biological pattern within clinically-normal population selected from the community, in line with previous studies (Ferreira, Falahati, et al., 2017).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

In contrast to the AD-like SCD subtype, HC-like SCD individuals showed significant differences compared to healthy controls. This HC-like SCD subtype were older and comprised higher depressive symptomatology. These results support the idea that a proportion of SCD may not be in the AD pathway and may be related to other conditions (Buckley et al., 2017; Jessen, Amariglio, Van Boxtel, Breteler, Ceccaldi, Chételat, et al., 2014). Indeed, a previous showed that depressive symptomatology is the factor with the strongest association with subjective cognitive complaints in the GENIC cohort (Cedres et al., 2019).

The fact that HC-like SCD individuals are mainly characterized by depressive symptomatology and older age could question the usefulness of subjective cognitive complaints in this subtype, and consider it as a group at low-risk to develop dementia. However, the random forest model showed that HC-like subtype was also characterized by decreased cognitive performance in tasks of verbal fluency, processing speed, visual memory and verbal learning, in interaction with depressive symptomatology and age. This means that cognitive decline in this subtype goes beyond the effect of depressive symptomatology and aging. This finding supports the increasing evidence indicating that depressive symptomatology coexisting with SCD in healthy individuals may reflect the presence of a neurodegenerative disease in a preclinical stage (Rebecca Amariglio et al., 2011; R. F. Buckley et al., 2017; A Perrotin et al., 2012).

In conclusion, a “disease severity index” seems useful in a community-based sample for discriminating different subgroups of SCD individuals. The SCD subgroup with an AD signature pattern of brain atrophy (AD-like SCD subtype) was related to the presence of MRI signs of cerebrovascular disease and slightly worse performance in everyday activities at baseline. The HC-like subtype showed worse cognitive performance beyond and above the finding of greater depressive symptomatology and older age. Our current findings need to be validated longitudinally. Further, the HC-like SCD subtype is possibly a combination of different subtypes with different aetiologies, in line with what has been previously postulated (Ferreira, Falahati, et al., 2017), and more research is warranted.

4.3. Operationalization approach based on an unsupervised clustering method.

This neuroanatomical heterogeneity suggested in GENIC was further investigated by conducting an unsupervised hierarchical clustering analysis in the AIBL cohort, which

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

also allowed us to study the genetic risk factor for AD, investigate a biomarker for amyloid pathology, and track the clinical and cognitive progression of SCD subtypes over time. Results revealed that SCD individuals with cognitive complaints on memory can be divided into four groups according to their cortical and subcortical MRI neuroanatomical features: *typical-AD-like*, *hippocampal-sparing*, *thalamic* and *no-atrophy*.

The largest proportion of SCD individuals showed minimal atrophy in bilateral thalamus (*Thalamic* SCD subtype, 34%) or no atrophy (*No-atrophy* SCD subtype, 15%) compared to the healthy control group. These two SCD subtypes were younger, predominantly women and were comparable to HC in the majority of clinical and cognitive variables at baseline, as well as in the rate of clinical progression across time. This is congruent with the study of Jung et al. (2016), where the majority of SCD participants showed minimal atrophy according to their cortical thickness measures, with an associated profile also characterized by younger age, an increased proportion of women and depressive symptomatology. In fact, in our study, *No-atrophy* SCD individuals were the youngest group and showed slightly higher scores on the anxiety subscale, although it did not reach statistical significance. Mood involvement in this subtype without any anatomical evidence of atrophy could be the main explanation for the presence of memory complaints (Boone, 2009; Comijs et al., 2002). However, more fine-grained imaging techniques looking at connectivity and microstructural changes should be used to exclude the option that *No-atrophy* SCD is indeed undergoing a neurodegenerative process in a very early stage with no overt macrostructural brain changes.

The addition of subcortical volumes in the current study also allowed discriminating a new subtype with a minimal pattern of atrophy, characterized by decreased volume in bilateral thalamus (*Thalamic* SCD). This subtype was associated to high education level and increased difficulties in learning and visuoconstructive tasks after 18-month of follow-up. Furthermore, the survival curve also revealed that this subtype showed the highest risk to develop abnormal cognitive scores in MMSE across time with the fastest rate of progression. The thalamus is a key region in connecting distributed cortical regions, and is involved in several cognitive processes. Loss of volume in this strategic region could have an impact on cognition, disconnecting important neural networks despite absence of overt cortical atrophy (Swartz & Black, 2006). Results in this study also suggest a relative association between *Thalamic* SCD and white matter lesion burden

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

(i.e. MRI T1 white matter signal abnormalities). Future studies should thus investigate other imaging modalities as well as CSF or PET biomarkers in order to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying this subtype.

Conversely, very low proportion of SCD participants was classified as a *typical-AD-like* subtype (16%). These individuals showed reduced volumes in wide spread areas of the brain, involving hippocampus, medial temporal lobes, and association cortical areas, which are regions typically affected in AD (Westman et al., 2011). This subtype mainly overlapped with the AD-like subtype previously identified by Ferreira et al. (2017) using the “disease severity index”. The typical-AD-like SCD showed the worst clinical profile. These individuals were older, predominantly men, with increased clinical severity (i.e. higher CDR-SOB score), and high white matter lesion burden (i.e. MRI T1 white matter signal abnormalities). This subtype was also related to a higher frequency of APOE e4 carriers and increased PiB-PET amyloid burden. Hence, this subtype could be considered as the typical form of preclinical AD. Intriguingly, this *typical-AD-like* SCD subtype was comparable to healthy controls in cognitive variables at baseline and did not show relevant cognitive progression after 18 months. This discordance between neuroanatomical findings and cognitive function in this subtype might be explained by the own progressive course of AD and the sequence of AD biomarker changes (Jack et al., 2013). In the preclinical stage there might be no change in cognitive function even under significant neuroanatomical signs of atrophy. Furthermore, cognitive decline in AD commonly takes place long after neurodegeneration. Survival curves in this study support this idea, showing higher risk to develop MCI/AD and obtain abnormal MMSE scores within 7.5 years of follow-up in this SCD subtype.

Finally, a large proportion of SCD individuals were classified as *hippocampal-sparing* (33%), displaying reduced volume in frontal, parietal, occipital and lateral temporal cortical regions, but normal volume in the hippocampus, which represent the spatial pattern characteristic of the hippocampal-sparing subtype described for AD patients in previous studies (Ferreira, Verhagen, et al., 2017; Poulakis et al., 2018; Whitwell et al., 2012). *Hippocampal-sparing* SCD participants were characterized by low education level and the worst cognitive progression after 18 months of follow-up, with greater difficulties in processing speed, memory, and visuoconstructive skills. They also showed moderate longitudinal rate of conversion to AD and higher risk to get abnormal MMSE scores throughout time. In AD, hippocampal-sparing is the subtype with faster

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

disease progression, more aggressive form of the disease, and a more atypical cognitive presentation involving visuoconstructive and language functions above and beyond memory impairment. These features align with our results in SCD. However, hippocampal-sparing in AD often includes individuals with higher education. This finding thus need to be further investigated in future studies.

5. LIMITATIONS.

Some limitations should be mentioned. In studies I and II our data is cross-sectional and future research should focus on validating our findings longitudinally. It is of relevance to ascertain which is the best operationalization method for identifying SCD individuals at highest risk for developing cognitive decline in the future. In study III, the inclusion of both cortical and subcortical regions in cluster analysis implies the use of regional volumetric information. This ROI volumetric approach in our analysis might have missed some subtle effects on cortical thickness. Furthermore, our current studies should be extended to including other biomarkers of amyloid and neurofibrillary tangle pathology. Another limitation is that the assessment of cognitive complaints is based on dichotomous questions in the three studies. Although this is a frequent approach in the literature, there are validated SCD scales and inventories that are more extended across the SCD-I community, such as the ECog inventory. These kinds of instruments not only collect information about the presence or absence of cognitive complaints, but also other relevant information associated to the complaints (e.g. concern and/or longitudinal stability). All in all, we provide relevant data in this Thesis but more work needs to be done. The field needs to move forward conducting large multi-center studies that investigate operationalization approaches of SCD in different cohorts and using various instruments for measuring subjective cognitive complaints.

6. OVERALL CONCLUSIONS OF THE THESIS

- Our data reveal that, when cognitive complaints are studied in multiple cognitive domains (i.e. memory, language, executive functioning,...), memory and word-finding are the most frequent complaints. However, they interrelate differently with the other complaints leading to SCD phenotypes with different sub-clinical cognitive syndromes: AD and cerebrovascular disease. Operationalization

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

approaches based on the combination of different subjective cognitive complaints are useful to study this heterogeneity within SCD.

- Operationalization approaches based on well-established MCI criteria (i.e. *clinical* and *psychometric* approaches) are useful to identify an amnesic SCD phenotype with borderline cognitive performance in verbal memory and executive functions. However, this strategy may overlook other more specific forms of SCD. An amnesic form of SCD emerges when applying a data-driven approach based on the frequency and distribution of the cognitive complaints. A more specific and severe SCD subtype can be found when using data-driven approaches based on the relationship between different cognitive complaints and subclinical cognitive impairment.
- With respect to approaches based on neuroanatomical changes, a small subgroup of SCD individuals with an AD-like pattern of neuroanatomical changes could be identified. This group was mainly characterized by memory complaints and had increased amyloid and white matter signal abnormalities burden, worse clinical severity, and higher risk to develop MCI or dementia longitudinally. Importantly, this AD-like subtype can be identified with an MRI “disease severity index” that reflects an AD signature pattern of atrophy.
- Other SCD anatomical subtypes could be identified using a machine learning clustering approach. These types of approaches allow identifying a large proportion of SCD individuals with neuroanatomical changes in cortical regions (*hippocampal-sparing* SCD) or the thalamus (*thalamic* SCD). These subtypes showed higher risk to develop MCI/dementia in the future but, more importantly, they were associated to a faster rate of cognitive progression.
- Altogether, the findings of our three studies in this Thesis highlight the heterogeneity within SCD, including both neurodegenerative and non-neurodegenerative forms, and the urgent need to develop measures and methods to reliably discriminate between these two forms.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

VI. REFERENCIAS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

253

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Abdulrab, K., & Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry : The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.004>
- Aguilar, C., Muehlboeck, J.-S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kloszewska, I., ... AddNeuroMed Consortium. (2014). Application of a MRI based index to longitudinal atrophy change in Alzheimer disease, mild cognitive impairment and healthy older individuals in the AddNeuroMed cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 145. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00145>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Allan, C. L., Sexton, C. E., Filippini, N., Topiwala, A., Mahmood, A., Zsoldos, E., ... Ebmeier, K. P. (2016). Sub-threshold depressive symptoms and brain structure: A magnetic resonance imaging study within the Whitehall II cohort. *Journal of Affective Disorders*, 204, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.049>
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., ... Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880–2886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>
- Amariglio, R. E., Donohue, M. C., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Salmon, D. P., Ferris, S. H., ... Sperling, R. A. (2015). Tracking Early Decline in Cognitive Function in Older Individuals at Risk for Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurology*, 72(4), 446. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3375>
- Amariglio, RE, Becker, J., & Carmasin, J. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880–2886. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>. Subjective

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Amariglio, Rebecca, Townsend, M. K., Grodstein, F., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2011). Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1612–1617. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03543.x>
- Amit, Y., & Geman, D. (1997). Shape Quantization and Recognition with Randomized Trees. *Neural Computation*, 9(7), 1545–1588. <https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.7.1545>
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(5), 344–350. <https://doi.org/10.1111/ane.12038>
- Barbizet, J., & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7(1), 44–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5730403>
- 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. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.4.m390>
- Bartley, M., Bokde, A. L., Ewers, M., Faluyi, Y. O., Tobin, W. O., Snow, A., ... O'Neill, D. (2012). Subjective memory complaints in community dwelling healthy older people: the influence of brain and psychopathology. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(8), 836–843. <https://doi.org/10.1002/gps.2794>
- Beck, A. A. T., Ward, C. H. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Benedet, M., & Alexandre, M. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal Española- Complutense. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedictus, M. R., van Harten, A. C., Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., ... van der Flier, W. M. (2015). White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline. *Stroke*, 46(9), 2661–2664.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009475>

Benito-León, J., Mitchell, A. J., Vega, S., & Bermejo-Pareja, F. (2010). A Population-Based Study of Cognitive Function in Older People with Subjective Memory Complaints. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 159–170.

<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100972>

Benton, A., Hamsher, K., & Sivan, A. (1989). *Multilingual aphasia examination* (2nd ed.). Iowa City, IA: AJA Associates, University of Iowa.

Benton, A., Hamsher, S., Varney, O., & Spreen, N. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.

Blessed, G., Tomlinson, B. E., & 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. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5662937>

Boone, K. B. (2009). Fixed Belief in Cognitive Dysfunction Despite Normal Neuropsychological Scores: Neurocognitive Hypochondriasis? *The Clinical Neuropsychologist*, 23(6), 1016–1036.

<https://doi.org/10.1080/13854040802441135>

Breiman, L. (1996). Bagging Predictors. *Machine Learning*, 24(2), 123–140.

<https://doi.org/10.1023/A:1018054314350>

Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32.

<https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>

Buckley, R. F., Hanseeuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., ... Amariglio, R. E. (2017). Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β -amyloid burden. *JAMA Neurology*, 74(12), 1455–1463. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2216>

Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., ... AIBL study. (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 12(7), 796–804. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Buckley, R. F., Saling, M. M., Frommann, I., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2015). Subjective Cognitive Decline from a Phenomenological Perspective: A Review of the Qualitative Literature. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 48 Suppl 1(s1), S125-40. <https://doi.org/10.3233/JAD-150095>
- Buckley, R. F., Villemagne, V. L., Masters, C. L., Ellis, K. A., Rowe, C. C., Johnson, K., ... Amariglio, R. (2016). A Conceptualization of the Utility of Subjective Cognitive Decline in Clinical Trials of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience : MN*, 60(3), 354–361. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0810-z>
- Buckley, R., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Macaulay, S. L., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging (AIBL) Research Group. (2013a). Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1307–1315. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000665>
- Buckley, R., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Macaulay, S. L., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging (AIBL) Research Group. (2013b). Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1307–1315. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000665>
- Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychology Review*, 26(4), 376–393. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176–2185. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1>
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., ... Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345–357. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979948>
- Byun, M. S., Kim, S. E., Park, J., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., ... Alzheimer's

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Disease Neuroimaging Initiative, A. D. N. (2015). Heterogeneity of Regional Brain Atrophy Patterns Associated with Distinct Progression Rates in Alzheimer's Disease. *PloS One*, 10(11), e0142756.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142756>
- Cantero, J. L., Iglesias, J. E., Van Leemput, K., & Atienza, M. (2016). Regional Hippocampal Atrophy and Higher Levels of Plasma Amyloid-Beta Are Associated With Subjective Memory Complaints in Nondemented Elderly Subjects. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(9), 1210–1215. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw022>
- Caramelli, P., & Beato, R. G. (2008). Subjective memory complaints and cognitive performance in a sample of healthy elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(1), 42–45. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN20100009>
- Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J. A., Barroso, J., ... Ferreira, D. (2019). Subjective Cognitive Decline below and above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), 295–309.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180720>
- Chary, E., Amieva, H., Peres, K., Orgogozo, J.-M., Dartigues, J.-F., & Jacqmin-Gadda, H. (2013). Short- versus long-term prediction of dementia among subjects with low and high educational levels. *ALZHEIMERS & DEMENTIA*, 9(5), 562–571.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.2188>
- Chételat, G., Villemagne, V. L., Pike, K. E., Baron, J.-C., Bourgeat, P., Jones, G., ... Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing (AIBL) Research Group. (2010). Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(11), 3349–3358.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq187>
- Christensen, A. (1979). *Luria's neuropsychological investigation* (2nd ed.). Copenhagen: Munksgaard.
- Clément, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(02), 222–232.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

<https://doi.org/10.1017/S1355617708080260>

Colijn, M. A., & Grossberg, G. T. (2015). Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 47(1), 1–8.

<https://doi.org/10.3233/JAD-150180>

Comijs, H. C., Deeg, D. J. H., Dik, M. G., Twisk, J. W. R., & Jonker, C. (2002).

Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics. A 6-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 72(2), 157–165. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200206>

Cooper, C., Bebbington, P., Lindesay, J., Meltzer, H., McManus, S., Jenkins, R., & Livingston, G. (2011). The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Age and Ageing*, 40(6), 711–717. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr121>

Correia, R., Nieto, A., Ferreira, D., Sabucedo, M., & Barroso, J. (2015). Fund of Information is More Strongly Associated with Neuropsychological Functioning Than Education in Older Spanish Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(4), 310–321. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv011>

Crumley, J. J., Stetler, C. A., & Horhota, M. (2014). Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, 29(2), 250–263. <https://doi.org/10.1037/a0035908>

Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>

Derouesné, C., Dealberto, M., Boyer, P., Lubin, S., Sauron, B., Piette, F., ... Alperovitch, A. (1993). Empirical evaluation of the 'Cognitive Difficulties Scale' for assessment of memory complaints in general practice: a study of 1628 cognitively normal subjects aged 45–75 years. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(January), 599–607. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/gps.930080712>

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ...

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- 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(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Bouter, L. M., Twisk, J. W. R., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. H. (2001a). Memory complaints and APOE-epsilon 4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.12.2217>
- Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Bouter, L. M., Twisk, J. W., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. (2001b). Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*, 57(12), 2217–2222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756600>
- Dik, M. G., Jonker, C., Comijs, H. C., Bouter, L. M., Twisk, J. W., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. (2001c). Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*, 57(12), 2217–2222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756600>
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 202(5), 329–335. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>
- Dodrill, C. B. (1978). A neuropsychological battery for epilepsy. *Epilepsia*, 19(6), 611–623. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738230>
- Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., ... Rentz, D. M. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(12), 1642–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.02.007>
- Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alperovitch, A. (2005). Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 616–621. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53209.x>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Ellis, K. A., Bush, A. I., Darby, D. G., De Fazio, D., Foster, J. K., Hudson, P., ... AIBL Research Group. (2009). The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics / IPA*, 21(May), 672–687.
<https://doi.org/10.1017/S1041610209009405>
- Eriksson, L., Byrne, T., Johansson, E., Trygg, J., & Vikström, C. (2013). *Multi- and kegvariate data analysis: basic principles and applications*. Malmö: Umetrics academy.
- Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., ... Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(4), 276–281. <https://doi.org/10.1177/0891988714532015>
- Ewers, M., Insel, P. S., Stern, Y., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2013). Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 80(13), 1194–1201.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828970c2>
- Falahati, F., Ferreira, D., Muehlboeck, J.-S., Eriksdotter, M., Simmons, A., Wahlund, L.-O., & Westman, E. (2017). Monitoring disease progression in mild cognitive impairment: Associations between atrophy patterns, cognition, APOE and amyloid. *NeuroImage: Clinical*, 16, 418–428.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.08.014>
- Falahati, F., Ferreira, D., Soininen, H., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., ... Westman, E. (2016). The Effect of Age Correction on Multivariate Classification in Alzheimer's Disease, with a Focus on the Characteristics of Incorrectly and Correctly Classified Subjects. *Brain Topography*, 29(2), 296–307.
<https://doi.org/10.1007/s10548-015-0455-1>
- Ferreira, D., Bartrés-Faz, D., Nygren, L., Rundkvist, L. J., Molina, Y., Machado, A., ... Westman, E. (2016). Different reserve proxies confer overlapping and unique endurance to cortical thinning in healthy middle-aged adults. *Behavioural Brain Research*, 311, 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.061>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Ferreira, D., Falahati, F., Linden, C., Buckley, R. F., Ellis, K. A., Savage, G., ... Westman, E. (2017). A 'Disease Severity Index' to identify individuals with Subjective Memory Decline that will progress to mild cognitive impairment or dementia. *Scientific Reports*, 7(March), 188. <https://doi.org/10.1038/srep44368>
- Ferreira, D., Machado, A., Molina, Y., Nieto, A., Correia, R., Westman, E., & Barroso, J. (2017). Cognitive variability during middle-age: possible association with neurodegeneration and cognitive reserve. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 188. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00188>
- Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C.-J., Ekman, U., ... Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific Reports*, 7, 46263. <https://doi.org/10.1038/srep46263>
- 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- 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. <https://doi.org/10.1109/42.906426>
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2), 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fischl, Bruce, Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., ... Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832223>
- Fischl, Bruce, Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004a). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S69-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Fischl, Bruce, Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004b). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23(Suppl 1), S69–S84.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>
- Fischl, Bruce, van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., ... Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 14(1), 11–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654453>
- Fischl, Bruce, Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., ... Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 14, 11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>
- 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(3), 189–198. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
- Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer’s disease in elderly people with normal baseline cognition. *The American Journal of Psychiatry*, 156(4), 531–537. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.531>
- Genziani, M., Stewart, R., Béjot, Y., Amieva, H., Artero, S., & Ritchie, K. (2013). Subjective memory impairment, objective cognitive functioning and social activity in French older people: findings from the Three Cities study. *Geriatrics & Gerontology International*, 13(1), 139–145. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00873.x>
- Gonzalez-Burgos, L., Hernández-Cabrera, J. A., Westman, E., Barroso, J., & Ferreira, D. (2019). Cognitive compensatory mechanisms in normal aging: a study on verbal fluency and the contribution of other cognitive functions. *Ageing*, 11(12), 4090–4106. <https://doi.org/10.18632/aging.102040>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, 14(1), 21–36.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

<https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>

Gray, K. R., Aljabar, P., Heckemann, R. A., Hammers, A., Rueckert, D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Random forest-based similarity measures for multi-modal classification of Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 65, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.065>

Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>

Haley, A. P., Hoth, K. F., Gunstad, J., Paul, R. H., Jefferson, A. L., Tate, D. F., ... Cohen, R. A. (2009). Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(11), 976–985. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181b208ef>

Harper, L., Bouwman, F., Burton, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., O'Brien, J. T., ... Schott, J. M. (2017). Patterns of atrophy in pathologically confirmed dementias: a voxelwise analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(11), 908–916. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314978>

Heser, K., Kleinedam, L., Wiese, B., Oey, A., Roehr, S., Pabst, A., ... Wagner, M. (2019). Subjective Cognitive Decline May Be a Stronger Predictor of Incident Dementia in Women than in Men. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(4), 1469–1478. <https://doi.org/10.3233/JAD-180981>

Hochberg, Y., & Benjamini, Y. (1990). More powerful procedures for multiple significance testing. *Statistics in Medicine*, 9(7), 811–818. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218183>

Hohman, T. J., Beason-Held, L. L., Lamar, M., & Resnick, S. M. (2011). Subjective cognitive complaints and longitudinal changes in memory and brain function. *Neuropsychology*, 25(1). <https://doi.org/10.1037/a0020859>

Horn, J. L. (1965). A rationale and test for the number of factors in factor analysis. *Psychometrika*, 30(2), 179–185. <https://doi.org/10.1007/BF02289447>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368–375. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>
- Jessen, F. (2014). Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264 Suppl(S1), S3-7. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0539-z>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M. P. J., Breteler, M. M. B., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Heun, R. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M. P. J., Breteler, M. M. B., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Heun, R. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844–852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., ... Scheef, L.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

(2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, 27(12), 1751–1756.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010>

Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414–422.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., ... German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>

Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 983–991. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15)

Jorm, A. F., Christensen, H., Korten, A. E., Jacomb, P. A., & Henderson, A. S. (2001). Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychological Medicine*, 31(3), 441–449.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11305852>

Jung, N.-Y., Seo, S. W., Yoo, H., Yang, J.-J., Park, S., Kim, Y. J., ... Kim, H. J. (2016). Classifying anatomical subtypes of subjective memory impairment. *NEUROBIOLOGY OF AGING*, 48, 53–60.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.010>

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Kasai, M., Meguro, K., Hashimoto, R., Ishizaki, J., Yamadori, A., & Mori, E. (2006). Non-verbal learning is impaired in very mild Alzheimer's disease (CDR 0.5): Normative data from the learning version of the Rey-Osterrieth Complex Figure

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Test. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60(2), 139–146.

<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01478.x>

Kaup, A. R., Nettiksimmons, J., LeBlanc, E. S., & Yaffe, K. (2015). Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*, 85(21), 1852–1858.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002153>

Kim, J.-M., Stewart, R., Shin, I.-S., Choi, S.-K., & Yoon, J.-S. (2003). Subjective memory impairment, cognitive function and depression--a community study in older Koreans. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(4), 218–225.

<https://doi.org/10.1159/000068783>

Koppara, A., Frommann, I., Polcher, A., Parra, M. A., Maier, W., Jessen, F., ... Wagner, M. (2015). Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 48 Suppl 1(s1), S161-70. <https://doi.org/10.3233/JAD-150105>

Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., König, H.-H., ... Jessen, F. (2015). Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(2), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.005>

Krell-Roesch, J., Woodruff, B. K., Acosta, J. I., Locke, D. E., Hentz, J. G., Stonnington, C. M., ... Geda, Y. E. (2015). APOE ϵ 4 Genotype and the Risk for Subjective Cognitive Impairment in Elderly Persons. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27(4), 322–325.

<https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14100268>

La Joie, R., Perrotin, A., Egret, S., Pasquier, F., Tomadesso, C., Mézenge, F., ... Chételat, G. (2016). Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and β -amyloid imaging. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 5, 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.005>

Lautenschlager, N. T., Flicker, L., Vasikaran, S., Leedman, P., & Almeida, O. P. (2005). Subjective Memory Complaints With and Without Objective Memory Impairment: Relationship With Risk Factors for Dementia. *American Journal of*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Geriatric Psychiatry, 13(8), 731–734. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.8.731>

- Laws, S. M., Clarnette, R. M., Taddei, K., Martins, G., Paton, A., Hallmayer, J., ...
Martins, R. N. (2002). APOE-epsilon4 and APOE -491A polymorphisms in
individuals with subjective memory loss. *Molecular Psychiatry*, 7(7), 768–775.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001083>
- Leritz, E. C., Shepel, J., Williams, V. J., Lipsitz, L. A., McGlinchey, R. E., Milberg, W.
P., & Salat, D. H. (2014). Associations between T1 white matter lesion volume and
regional white matter microstructure in aging. *Human Brain Mapping*, 35(3),
1085–1100. <https://doi.org/10.1002/hbm.22236>
- Luck, T., Luppá, M., Matschinger, H., Jessen, F., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller,
S. G. (2015). Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent
dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(4), 290–296.
<https://doi.org/10.1111/acps.12328>
- Machado, A., Barroso, J., Molina, Y., Nieto, A., Díaz-Flores, L., Westman, E., &
Ferreira, D. (2018). Proposal for a hierarchical, multidimensional, and multivariate
approach to investigate cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 71, 179–188.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.017>
- Manly, J. J., Jacobs, D. M., Sano, M., Bell, K., Merchant, C. A., Small, S. A., & Stern,
Y. (1999). Effect of literacy on neuropsychological test performance in
nondemented, education-matched elders. *Journal of the International
Neuropsychological Society : JINS*, 5(3), 191–202. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217919>
- Martins, I. P., Mares, I., & Stilwell, P. A. (2012). How subjective are subjective
language complaints. *European Journal of Neurology*, 19(5), 666–671.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03635.x>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C.
H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:
Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association
workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and
Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Milner, B. (1971). INTERHEMISPHERIC DIFFERENCES IN THE LOCALIZATION OF PSYCHOLOGICAL PROCESSES IN MAN. *British Medical Bulletin*, 27(3), 272–277. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070866>
- Minett, T. S. C., Da Silva, R. V., Ortiz, K. Z., & Bertolucci, P. H. F. (2008). Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(1), 49–54. <https://doi.org/10.1002/gps.1836>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014a). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014b). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., ... Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(3), 296–311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43(11), 2412–2412. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.11.2412-a>
- Mosconi, L., Pupi, A., & De Leon, M. J. (2008). Brain glucose hypometabolism and oxidative stress in preclinical Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1147(1), 180–195. <https://doi.org/10.1196/annals.1427.007>
- Muehlboeck, J.-S., Westman, E., & Simmons, A. (2014). TheHiveDB image data management and analysis framework. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2013.00049>
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet*.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Neurology, 10(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9)

Park, J.-Y., Na, H. K., Kim, S., Kim, H., Kim, H. J., Seo, S. W., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Robust Identification of Alzheimer's Disease subtypes based on cortical atrophy patterns. *Scientific Reports*, 7(1), 43270. <https://doi.org/10.1038/srep43270>

Peckham, A. D., McHugh, R. K., & Otto, M. W. (2010). A meta-analysis of the magnitude of biased attention in depression. *Depression and Anxiety*, 27(12), 1135–1142. <https://doi.org/10.1002/da.20755>

Perrotin, A, Mormino, E. C., Madison, C. M., Hayenga, A. O., & Jagust, W. J. (2012). Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Archives of Neurology*, 69(2), 223–229. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.666>

Perrotin, Audrey. (2012). Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging. *Archives of Neurology*, 69(2), 223. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.666>

Perrotin, Audrey, de Flores, R., Lambertson, F., Poisnel, G., La Joie, R., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2015). Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 48 Suppl 1(s1), S141-50. <https://doi.org/10.3233/JAD-150087>

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>

Petersen, Ronald C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(Arch Neurol), 303–309. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10190820>

Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journals of Gerontology*, 37(3), 323–329. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0020075038&partnerID=tZOtx3y1>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Tröster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, 21(4), 435–443. <https://doi.org/10.1076/jcen.21.4.435.885>
- Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., ... Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Research Group. (2015). Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 284–291. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2476>
- Poulakis, K., Pereira, J. B., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., ... Westman, E. (2018). Heterogeneous patterns of brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 65, 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.009>
- Rabin, L. A., Chi, S. Y., Wang, C., Fogel, J., Kann, S. J., & Aronov, A. (2014). Prospective memory on a novel clinical task in older adults with mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(6), 868–893. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.915855>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13(1), 369–396. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., ... Sikkes, S. A. M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 48 Suppl 1(s1), S63-86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- 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(6), 625–631. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6721737>
- Reisberg, B. (1986). Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Geriatrics, 41(4), 30–46. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3949165>

Reisberg, B, Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>

Reisberg, Barry, & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006412>

Reisberg, Barry, Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... de Leon, M. J. (2008a). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 4(1 SUPPL. 1), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>

Reisberg, Barry, Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... de Leon, M. J. (2008b). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *ALZHEIMERS & DEMENTIA*, 4(1, 1), S98–S108. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>

Reisberg, Barry, Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(1), 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>

Reuter, M., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>

Rodakowski, J., Skidmore, E. R., Reynolds, C. F., Dew, M. A., Butters, M. A., Holm, M. B., ... Rogers, J. C. (2014). Can performance on daily activities discriminate between older adults with normal cognitive function and those with mild cognitive impairment? *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(7), 1347–1352. <https://doi.org/10.1111/jgs.12878>

Rodda, J., Okello, A., Edison, P., Dannhauser, T., Brooks, D. J., & Walker, Z. (2010).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

11C-PIB PET in subjective cognitive impairment. *European Psychiatry*, 25(2), 123–125. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.07.011>

Rönnlund, M., Sundström, A., Adolfsson, R., & Nilsson, L.-G. (2015). Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *ALZHEIMERS & DEMENTIA*, 11(11), 1385–1392. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.006>

Rönnlund, M., Sundström, A., Adolfsson, R., & Nilsson, L.-G. (2015). Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimer's & Dementia*, 11, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.006>

Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., ... Villemagne, V. L. (2010a). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275–1283. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>

Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., ... Villemagne, V. L. (2010b). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging*, 31(8), 1275–1283. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>

Salat, D. H., Tuch, D. S., van der Kouwe, A. J. W., Greve, D. N., Pappu, V., Lee, S. Y., ... Rosas, H. D. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(2), 244–256. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.013>

Samieri, C., Proust-Lima, C., M Glymour, M., Okereke, O. I., Amariglio, R. E., Sperling, R. A., ... Grodstein, F. (2014). Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE ϵ 4 allele. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 752–759. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.012>

Samieri, C., Proust-Lima, C., M Glymour, M., Okereke, O. I., Amariglio, R. E., Sperling, R. A., ... Grodstein, F. (2014). Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE ϵ 4 allele. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 752-759.e1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.012>

Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D., ... Mamourian, A. C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 67(5), 834–842.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000234032.77541.a2>

Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., ... Jessen, F. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*, 79(13), 1332–1339.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1a8d>

Schuchfried, G. (1992). *Vienna Reaction Unit. Manual*. Vienna: Schuhfried Ges.m.b.H.

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(3), 1060–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>

Ségonne, Florent, Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4), 518–529. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>

Shi, T., & Horvath, S. (2006). Unsupervised Learning With Random Forest Predictors. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 15(1), 118–138.
<https://doi.org/10.1198/106186006X94072>

Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., ... Spenger, C. (2011). The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: experience from the first 24 months. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(1), 75–82.
<https://doi.org/10.1002/gps.2491>

Skoog, I., Waern, M., Duberstein, P., Blennow, K., Zetterberg, H., Börjesson-Hanson, A., ... Kern, S. (2015). A 9-Year Prospective Population-Based Study on the Association Between the APOE*E4 Allele and Late-Life Depression in Sweden. *Biological Psychiatry*, 78(10), 730–736.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.006>

Slavin, M. J., Brodaty, H., Kochan, N. A., Crawford, J., Trollor, J., Draper, B., &

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Sachdev, P. (2010). Prevalence and Predictors of “Subjective Cognitive Complaints” in the Sydney Memory and Ageing Study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(8), 701–710.

Slavin, Melissa J, Brodaty, H., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Trollor, J. N., Draper, B., & Sachdev, P. S. (2010). Prevalence and predictors of “subjective cognitive complaints” in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(8), 701–710. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21491631>

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(1), 87–97. <https://doi.org/10.1109/42.668698>

Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., ... van der Flier, W. M. (2018). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer’s disease and non–Alzheimer’s disease dementia. *Alzheimer’s and Dementia*, 15, 465–476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>

Smart, C. M., & Krawitz, A. (2015). The impact of subjective cognitive decline on Iowa Gambling Task performance. *Neuropsychology*, 29(6), 971–987. <https://doi.org/10.1037/neu0000204>

Snitz, B. E., Lopez, O. L., McDade, E., Becker, J. T., Cohen, A. D., Price, J. C., ... Klunk, W. E. (2015). Amyloid- β Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD*, 48 Suppl 1(s1), S151-9. <https://doi.org/10.3233/JAD-150113>

Snitz, B. E., Small, B. J., Wang, T., Chang, C.-C. H., Hughes, T. F., & Ganguli, M. (2015). Do Subjective Memory Complaints Lead or Follow Objective Cognitive Change? A Five-Year Population Study of Temporal Influence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(09), 732–742. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000922>

Spulber, G., Simmons, A., Muehlboeck, J.-S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., ... dNeuroMed consortium and for the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. (2013). An MRI-based index to measure the severity of Alzheimer’s disease-like

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- structural pattern in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 273(4), 396–409. <https://doi.org/10.1111/joim.12028>
- St John, P., & Montgomery, P. (2002). Are cognitively intact seniors with subjective memory loss more likely to develop dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(9), 814–820. <https://doi.org/10.1002/gps.559>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stewart, R., Godin, O., Crivello, F., Maillard, P., Mazoyer, B., Tzourio, C., & Dufouil, C. (2011). Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective community study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 198(3), 199–205. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078683>
- Stogmann, E., Moser, D., Klug, S., Gleiss, A., Auff, E., Dal-Bianco, P., ... Lehrner, J. (2015). Activities of daily living and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 49(4), 1043–1050. <https://doi.org/10.3233/JAD-150785>
- Stone, M. (1974). Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 36(2), 111-147. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/2984809>
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Meiberth, D., Popp, J., Spottke, A., ... Jessen, F. (2011). Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume. *Psychological Medicine*, 41(9), 1997–2006. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000067>
- Swartz, R. H., & Black, S. E. (2006). Anterior-medial thalamic lesions in dementia: frequent, and volume dependently associated with sudden cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(12), 1307–1312. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.091561>
- Tomita, T., Sugawara, N., Kaneda, A., Okubo, N., Iwane, K., Takahashi, I., ... Yasui-Furukori, N. (2014). Sex-specific effects of subjective memory complaints with

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

respect to cognitive impairment or depressive symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(3), 176–181. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24895733>

Umetrics AB (2013) SIMCA software, version 13.0.3 (Umetrics AB, Sweden)

Valech, N., Tort-Merino, A., Coll-Adrós, N., Olives, J., León, M., Rami, L., & Molinuevo, J. L. (2018). Executive and language subjective cognitive decline complaints discriminate preclinical Alzheimer's disease from normal aging. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 61(2), 689–703. <https://doi.org/10.3233/JAD-170627>

van der Flier, W. M., van Buchem, M. a., Weverling-Rijnsburger, A. W. E., Mutsaers, E. R., Bollen, E. L. E. M., Admiraal-Behloul, F., ... Middelkoop, H. a M. (2004). Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *Journal of Neurology*, 251(6), 671–675. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0390-7>

van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., ... Petersen, R. C. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 91(4), e300–e312. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005863>

van Harten, A. C., Smits, L. L., Teunissen, C. E., Visser, P. J., Koene, T., Blankenstein, M. A., ... van der Flier, W. M. (2013). Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, 81(16), 1409–1416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8418b>

van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007a). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>

van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007b). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *ALZHEIMERS & DEMENTIA*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C. E., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Rentz, D. M., ... Sperling, R. A. (2017). Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology*, 88(18), 1759–1767. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003889>
- Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., ... Westman, E. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(OCT), 264. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004a). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2045–2051. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x>
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004b). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2045–2051. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x>
- Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDonald, B. C., MaGee, T. R., Farlow, M. R., ... Saykin, A. J. (2013). Altered Default Mode Network Connectivity in Older Adults with Cognitive Complaints and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(4), 751–760. <https://doi.org/10.3233/JAD-130080>
- Warrington, E. K., James, M., & Maciejewski, C. (1986). The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 24(2), 223–239. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3714027>
- Wechsler, D. (n.d.). *Wechsler Memory Scale. Technical Manual* (3rd ed.). San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale -Administration and Scoring Manual* (3rd ed.). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

- Westman, E., Simmons, A., Zhang, Y., Muehlboeck, J.-S., Tunnard, C., Liu, Y., ...
 AddNeuroMed consortium. (2011). Multivariate analysis of MRI data for
 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls. *NeuroImage*,
 54(2), 1178–1187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.044>
- Whitwell, J. L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N.,
 Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of
 pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: A case-control study. *The
 Lancet Neurology*, 11(10), 868–877. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70200-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70200-4)
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ...
 Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards
 a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive
 Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V.
 O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a
 preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37–49. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7183759>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta
 Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>
- Zwan, M. D., Villemagne, V. L., Doré, V., Buckley, R., Bourgeat, P., Veljanoski, R., ...
 Rowe, C. C. (2015). Subjective Memory Complaints in APOEε4 Carriers are
 Associated with High Amyloid-β Burden. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*,
 49, 1115–1122. <https://doi.org/10.3233/JAD-150446>

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

280

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

VII. ANEXOS

281

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Anexo 1

Tabla 19

Resultado del análisis de componentes principales (ACP) para variables cognitivas y clínicas de autonomía funcionalidad

Variables	Componentes principales				
	1 Funciones visoperceptivas	2 Memoria verbal episódica	3 Memoria visual	4 Componente Severidad Cognitivo/clínica	5 Funciones ejecutivas y premotoras
TAVEC - Curva de aprendizaje, ensayo 5	0.18	0.84	0.14	0.10	0.16
TAVEC- Recuerdo inmediato tras claves semánticas	0.25	0.84	0.17	0.10	0.14
TAVEC- Recuerdo inmediato libre	0.21	0.83	0.18	0.12	0.18
TAVEC- Recuerdo demorado libre	0.33	0.82	0.18	0.08	0.16
TAVEC- Curva de aprendizaje, ensayo 4	0.19	0.82	0.11	0.11	0.19
TAVEC- Recuerdo demorado tras claves semánticas	0.30	0.81	0.16	0.06	0.13
TAVEC- Curva de aprendizaje, ensayo 3	0.17	0.79	0.12	0.14	0.28
TAVEC- Curva de aprendizaje, ensayo 2	0.13	0.76	0.08	0.14	0.25
TAVEC- Nº de errores por intrusión en el recuerdo inmediato tras claves semánticas	-0.18	-0.62	-0.16	-0.11	-0.12
TAVEC- Falsos positivos en recuerdo por reconocimiento	-0.35	-0.61	-0.12	-0.15	-0.04
TAVEC- Curva de aprendizaje, ensayo 1	0.08	0.58	0.06	0.23	0.28
TAVEC- Recuerdo por reconocimiento	0.19	0.52	-0.04	-0.09	0.12
TAVEC- Nº de errores por intrusión en el recuedo demorado tras claves semánicas	-0.03	-0.40	-0.06	-0.19	-0.05
MMSE	0.30	0.32	0.12	0.22	0.28
COWAT- Nº de errores por perseveración en tarea de fluidez fonética	0.04	-0.14	0.02	0.03	0.08
COWAT- Nº de errores por perseveración en tarea de fluidez semántica	0.03	-0.14	-0.06	-0.13	0.12
Fluidez de acciones- Nº de errores por perseveración	0.08	-0.13	-0.02	-0.06	-0.02
Dibujos, WMS-III – Tarea de reconocimiento	0.68	0.23	0.27	0.19	0.29
BNT- Acceso espontánea al léxico	0.67	0.26	0.12	0.23	0.35
Subtest de Cubos, WAIS-III	0.65	0.10	0.27	0.13	0.39
Dibujos, WMS-III – Immediate recall	0.64	0.31	0.31	0.19	0.32
BNT- Acceso al léxico tras clave semántica	-0.61	-0.12	-0.07	-0.11	-0.08
CTT- Parte 1	-0.60	-0.21	-0.29	-0.13	-0.46
Dibujos, WMS-III - Recuerdo demorado	0.60	0.34	0.30	0.14	0.35
TMT - Parte A	-0.58	-0.23	-0.22	-0.10	-0.44
CTT- Parte 2	-0.57	-0.28	-0.31	-0.12	-0.48
JLOT - 1:15 ítems	0.57	-0.05	0.18	0.17	0.20
Dibujos, WMS-III - Falsos positivos en tarea de reconocimiento	-0.53	-0.16	-0.17	-0.18	-0.12
Dibujos, WMS-III - Copia	0.53	0.17	0.06	0.17	0.14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 19 (Continuación)

Resultado del análisis de componentes principales (ACP) para variables cognitivas y clínicas de autonomía funcionalidad

Variables	Factores de ponderación				
	1 Funciones visoperceptivas	2 Memoria verbal episódica	3 Memoria visual	4 Componente Severidad Cognitivo/clínica	5 Funciones ejecutivas y premotoras
PCV – Tiempo de reacción motor	-0.46	-0.06	-0.09	0.05	-0.39
FRT	0.46	0.07	0.07	0.17	0.10
PCV – Tiempo de decisión	-0.44	-0.26	-0.13	0.02	-0.27
Fluidez de acciones– Nº errores por intrusión	-0.44	-0.16	0.03	-0.02	-0.24
JLOT - 16:30 ítems	0.43	-0.04	0.23	0.14	0.34
COWAT- Nº de errores por intrusión en fluidez fonética	-0.30	-0.26	0.00	-0.07	-0.01
BDRS - Hábitos	-0.18	-0.08	-0.09	-0.01	-0.00
Dígitos, WMS-III – Span dígitos orden directo	0.20	0.09	0.12	0.05	0.69
COWAT- Nº de palabras correctas en fluidez fonética	0.32	0.15	0.10	0.12	0.65
Fluidez de acciones – Nº de palabras correctas	0.35	0.20	0.08	0.19	0.65
Stroop – Lámina 1	0.39	0.18	0.08	0.09	0.64
Stroop – Lámina 2	0.38	0.28	0.13	0.06	0.64
Dígitos WAIS-III – puntuación orden inverso	0.21	0.15	0.14	0.14	0.62
Stroop – Lámina 3	0.42	0.26	0.22	0.06	0.58
Luria's – Alternancia de movimientos (mano derecha)	0.38	0.12	0.21	-0.06	0.56
COWAT- Nº palabras correctas en fluidez semántica	0.32	0.26	0.21	0.11	0.56
Luria's - Alternancia de movimientos (mano izquierda)	0.41	0.15	0.22	-0.14	0.55
Luria's – Coordinación motora	0.51	0.11	0.13	-0.03	0.52
Localización especial, WMS-III – span orden directo	0.28	0.07	0.19	0.00	0.48
Localización especial, WMS-III – puntuación orden inverso	0.47	0.07	0.31	0.10	0.47
PASAT	-0.03	0.10	0.23	0.00	0.44
Luria's – Inhibición motora	0.22	-0.09	-0.07	0.08	0.27
TAVEC- Nº de errores por perseveración	0.03	-0.03	-0.08	-0.03	-0.22
8/30 SRT – recuerdo inmediato libre	0.13	0.17	0.82	0.09	0.20
8/30 SRT – recuerdo libre a largo plazo	0.21	0.12	0.80	0.04	0.22
8/30 SRT – Curva de aprendizaje, ensayo 4	0.11	0.08	0.78	0.05	0.26
8/30 SRT – Curva de aprendizaje, ensayo 3	0.12	0.17	0.78	0.08	0.25
8/30 SRT - Curva de aprendizaje, ensayo 5	0.20	0.15	0.77	0.08	0.22
8/30 SRT - Curva de aprendizaje, ensayo 2	0.20	0.11	0.77	0.11	0.16
8/30 SRT - Curva de aprendizaje, ensayo 1	0.25	0.12	0.65	0.12	0.12
8/30 SRT – Tarea de reconocimiento	0.23	0.15	0.34	0.07	0.07
Memoria lógica, WMS-III – Tarea de reconocimiento, texto B	0.24	0.24	0.16	0.63	0.40
Memoria lógica, WMS-III - Recuerdo total demorado	0.21	0.31	0.08	0.63	0.34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Tabla 19 (Continuación)

Resultado del análisis de componentes principales (ACP) para variables cognitivas y clínicas de autonomía funcionalidad

	Factores de ponderación				
	1 Funciones visoperceptivas	2 Memoria verbal episódica	3 Memoria visual	4 Componente Severidad Cognitivo/clínica	5 Funciones ejecutivas y premotoras
Memoria lógica, WMS-III - Recuerdo demorado, texto A	0.23	0.35	0.07	0.61	0.34
Memoria lógica, WMS-III – Tarea de reconocimiento, texto A	0.30	0.27	0.13	0.60	0.16
Memoria lógica, WMS-III - Recuerdo inmediato, texto B(1)	0.13	0.27	0.11	0.59	0.53
Memoria lógica, WMS-III - Recuerdo inmediato, texto B(2)	0.18	0.32	0.20	0.58	0.53
Memoria lógica, WMS-III – Recuerdo demorado, texto B	0.23	0.33	0.18	0.55	0.55
FAQ	-0.05	0.07	-0.04	-0.47	0.16
COWAT- Nº de errores por intrusión	-0.03	-0.07	0.04	-0.34	0.03
BDRS –Actividades de la vida diaria	-0.08	-0.13	-0.01	-0.32	-0.08
Dibujos, WMS-III - Visual discrimination	0.18	0.01	0.16	0.26	-0.01
BDRS – Personalidad y conducta	-0.02	0.11	-0.17	-0.21	0.02
<i>Auto-valores</i>	8.66	8.95	5.88	3.91	8.66
<i>% de varianza explicada</i>	12%	12%	8%	5%	12%

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

Anexo 2

Tabla 20

Diferencias en el volumen regional entre cada subtipo anatómico de DCS frente al grupo control

Región cerebral	GC	(1) DCS typical AD	(2) DCS hippocampal sparing	(3) DCS talámico	(4) DCS no atrophy	p	Post-hoc
HI Banco del surco temporal superior	2,463.0 (391.7)	2,102.5 (369.7)	2,334.4 (347.9)	2,430.2 (312.6)	2,569.8 (398.0)	0.008	GC vs DCS1 = .004
HD Banco del surco temporal superior	2,250.6 (326.5)	1,960.2 (352.9)	2,103.5 (304.5)	2,416.2 (435.2)	2,336.9 (364.1)	<.001	GC vs DCS1 = .022
HI Giro cingulado anterior caudal	1,925.0 (500.8)	1,467.1 (368.7)	1,727.6 (455.1)	1,794.8 (495.4)	2,077.4 (408.0)	0.004	GC vs DCS1 = .005
HD Giro cingulado anterior caudal	2,125.5 (387.4)	1,949.3 (390.8)	1,901.4 (436.9)	2,134.8 (464.0)	2,211.2 (410.4)	0.056	GC vs DCS2 = .063
HI Giro frontal medio caudal	6,001.8 (924.3)	4,901.1 (1,012.1)	5,768.6 (581.8)	6,075.4 (746.3)	6,498.9 (744.0)	<.001	GC vs DCS1 = <.001
HD Giro frontal medio caudal	5,534.4 (955.7)	4,781.5 (1,064.5)	5,389.0 (563.8)	5,513.5 (916.2)	6,142.0 (727.8)	0.005	GC vs DCS1 = .027
HI Cuña	2,899.6 (417.1)	2,683.2 (623.5)	2,867.0 (377.0)	2,944.6 (323.9)	3,120.4 (490.1)	ns	
HD Cuña	3,085.7 (453.9)	2,899.5 (492.7)	3,011.1 (321.4)	3,204.1 (326.2)	3,411.2 (410.3)	0.008	GC vs DCS4 = .038
HI Corteza entorrinal	2,065.7 (346.1)	1,697.5 (285.7)	2,158.6 (462.0)	1,945.5 (341.1)	2,196.7 (239.3)	0.005	GC vs DCS1 = .020
HD Corteza entorrinal	1,983.7 (350.0)	1,608.9 (339.2)	1,912.4 (376.8)	1,980.4 (294.0)	2,045.7 (316.7)	0.004	GC vs DCS1 = .001
HI Polo frontal	751.6 (119.8)	811.6 (218.1)	734.5 (119.2)	767.7 (172.2)	840.8 (158.0)	ns	
HD Polo frontal	990.7 (211.4)	1,021.0 (163.6)	987.7 (125.6)	1,026.0 (176.0)	1,100.3 (170.4)	ns	
HI Giro fusiforme	9,737.5 (1,287.3)	8,571.8 (1,194.7)	9,633.9 (917.0)	9,789.4 (1,174.7)	10,498.4 (808.2)	0.016	GC vs DCS1 = .04
HD Giro fusiforme	9,402.3 (1,186.3)	8,768.8 (999.8)	8,917.2 (905.9)	9,551.3 (982.8)	10,537.3 (1,382.3)	<.001	GC vs DCS4 = .003

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

HI	Giro parietal inferior	11,636.6 (1,322.3)	9,919.1 (1,069.8)	11,296.8 (1,600.3)	12,460.0 (1,318.0)	12,354.4 (1,465.6)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS3 = .021
HD	Giro parietal inferior	13,924.4 (1,495.6)	12,055.4 (1,485.5)	13,210.4 (1,086.2)	14,618.2 (1,211.7)	14,243.4 (1,344.0)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .042; GC vs DCS3 = .042
HI	Giro temporal inferior	10,339.9 (1,218.5)	9,332.4 (1,176.7)	10,217.7 (1,179.7)	10,834.7 (1,283.2)	11,527.8 (1,243.8)	<.001	GC vs DCS4 = .011
HD	Giro temporal inferior	10,189.2 (1,334.3)	8,924.1 (1,294.2)	10,476.8 (1,182.5)	10,599.0 (1,313.6)	10,716.8 (738.9)	<.001	GC vs DCS1 = .003 GC vs DCS2 = .005; GC vs DCS4 = .003
HI	Ínsula	6,836.9 (621.3)	6,291.5 (570.3)	6,811.0 (505.6)	6,699.6 (602.1)	7,449.8 (458.0)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS4 = .004
HD	Ínsula	6,976.0 (668.9)	6,197.8 (677.0)	6,881.2 (549.1)	6,900.8 (665.4)	7,608.9 (639.2)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .053
HI	Cingulado (istmo)	2,699.3 (378.8)	2,301.1 (217.9)	2,514.3 (320.0)	2,735.3 (342.8)	2,892.8 (361.6)	<.001	GC vs DCS1 = .014; GC vs DCS4 = .028
HD	Cingulado (istmo)	2,446.2 (363.9)	2,135.9 (451.5)	2,425.0 (328.1)	2,426.2 (328.1)	2,729.3 (311.7)	0.001	GC vs DCS1 = .014; GC vs DCS2 = .014
HI	Cortex occipital lateral	11,332.3 (1,317.3)	10,005.4 (1,256.2)	10,547.0 (1,451.8)	11,542.8 (827.1)	12,057.5 (1,502.6)	<.001	GC vs DCS1 = .006; GC vs DCS2 = <.001; GC vs DCS4 = .009
HD	Cortex occipital lateral	11,534.3 (1,246.7)	10,315.1 (1,188.1)	10,516.9 (981.2)	11,396.3 (816.5)	11,874.1 (988.0)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .009; GC vs DCS4 = .009
HI	Cortex orbitofrontal lateral	7,167.9 (671.7)	6,289.6 (601.3)	6,812.1 (500.7)	7,066.2 (516.0)	7,722.0 (475.1)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS4 = .009
HD	Cortex orbitofrontal lateral	6,971.0 (617.1)	6,054.1 (660.5)	6,802.9 (660.9)	6,713.4 (572.2)	7,719.1 (417.0)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS4 = .009
HI	Giro lingual	6,027.5 (813.6)	5,851.7 (1,149.1)	6,201.8 (887.1)	6,329.0 (775.9)	6,615.1 (1,115.2)	ns	DCS1 vs DCS4 = .095
HD	Giro lingual	6,543.5 (730.0)	6,027.4 (1,021.8)	6,422.0 (669.9)	6,766.1 (785.1)	6,990.7 (864.3)	0.043	
HI	Cortex orbitofrontal medial	5,044.3 (550.2)	4,854.3 (1,269.2)	5,084.6 (438.1)	4,986.9 (424.8)	5,468.1 (662.1)	ns	
HD	Cortex orbitofrontal medial	4,787.6 (558.0)	4,645.3 (656.7)	4,859.6 (451.0)	4,898.4 (510.6)	5,337.0 (412.6)	0.008	GC vs DCS4 = .003
HI	Giro temporal medio	10,189.4 (1,015.0)	8,760.4 (1,609.3)	9,788.1 (1,008.0)	10,252.6 (1,125.7)	10,219.7 (860.3)	0.003	GC vs DCS1 = .001

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

HD	Giro temporal medio	11,136.7 (1,246.1)	9,985.7 (1,494.6)	10,993.1 (715.7)	11,244.7 (1,027.3)	11,752.2 (957.4)	0.012	GC vs DCS1 = .023 *DCS1 vs DCS3 = .007; DCS2 vs DCS3 = .005
HI	Giro paracentral	3,295.1 (433.9)	2,953.8 (459.8)	3,111.4 (361.8)	3,478.2 (383.3)	3,261.8 (233.5)	0.001	GC vs DCS1 = .020; GC vs DCS2 = .002; GC vs DCS3 = .020
HD	Giro paracentral	3,713.0 (476.8)	3,269.9 (746.2)	3,357.6 (292.2)	3,979.2 (492.4)	3,588.0 (383.4)	<.001	*DCS1 vs DCS3 = .011
HI	Giro parahippocampal	2,104.2 (237.3)	1,855.5 (253.6)	2,094.3 (365.4)	2,230.8 (318.2)	2,134.2 (246.1)	0.033	GC vs DCS1 = .021
HD	Giro parahippocampal	2,028.9 (268.6)	1,740.8 (274.4)	2,033.8 (275.8)	2,128.1 (359.2)	1,984.7 (271.5)	0.014	GC vs DCS1 = .012; GC vs DCS2 = .051
HI	Pars opercularis	4,512.4 (746.9)	3,820.8 (597.8)	4,237.9 (620.1)	4,243.7 (519.9)	4,632.8 (429.9)	0.011	GC vs DCS4 = .003
HD	Pars opercularis	3,614.4 (514.4)	3,220.4 (347.2)	3,759.8 (525.8)	3,777.0 (530.5)	4,171.6 (558.2)	<.001	GC vs DCS2 = .027; GC vs DCS4 = .016
HI	Pars orbitalis	2,015.2 (296.8)	1,874.8 (232.1)	1,859.1 (292.5)	1,914.7 (205.0)	2,250.0 (168.4)	<.001	
HD	Pars orbitalis	2,464.6 (367.0)	2,245.0 (334.5)	2,281.8 (298.6)	2,439.7 (351.3)	2,458.9 (341.0)	ns	
HI	Pars triangularis	3,275.5 (459.3)	3,075.9 (456.1)	2,995.9 (453.2)	3,200.4 (396.0)	3,396.7 (645.8)	0.033	GC vs DCS2 = .029
HD	Pars triangularis	3,875.9 (596.0)	3,529.7 (532.2)	3,657.4 (544.0)	3,592.7 (530.2)	3,933.3 (648.8)	ns	
HI	Cortex pericalcarino	1,995.2 (316.3)	1,817.7 (352.8)	1,930.7 (358.1)	2,065.9 (333.1)	2,148.7 (413.2)	ns	
HD	Cortex pericalcarino	2,282.7 (389.7)	2,104.4 (405.0)	2,223.7 (423.3)	2,356.9 (363.6)	2,425.0 (446.6)	ns	
HI	Giro postcentral	9,315.4 (1,005.1)	9,146.3 (1,425.4)	8,689.7 (798.1)	9,790.3 (1,011.0)	9,378.9 (1,053.7)	0.002	GC vs DCS2 = .025
HD	Giro postcentral	8,737.3 (959.0)	8,356.1 (1,262.6)	8,033.1 (915.2)	9,190.8 (774.6)	8,892.9 (1,010.7)	<.001	GC vs DCS2 = .004 GC vs DCS1 = .009; GC vs DCS2 = .013
HI	Giro cingulado posterior	3,187.5 (363.0)	2,815.1 (257.9)	2,926.1 (399.4)	3,246.3 (528.6)	3,276.0 (464.7)	<.001	
HD	Giro cingulado posterior	3,089.3 (314.3)	2,798.5 (470.2)	2,965.5 (297.5)	3,235.6 (400.0)	3,321.8 (242.5)	<.001	
HI	Giro precentral	12,487.8 (1,161.7)	11,766.2 (891.9)	11,643.2 (1,111.8)	12,888.6 (1,202.0)	12,878.3 (1,451.2)	<.001	GC vs DCS2 = .005; GC vs DCS1 = .005; GC vs DCS2 = .002
HD	Giro precentral	12,410.7 (1,416.0)	11,225.8 (877.9)	11,406.8 (884.1)	12,749.0 (1,329.0)	12,673.5 (1,377.3)	<.001	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 19/07/2019 10:37:39
José Domingo Barroso Ribal UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 11:07:49
Daniel Ferreira Padilla UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	19/07/2019 20:28:29

HI	Precuña	9,097.4 (883.6)	8,276.5 (993.6)	8,523.6 (724.2)	9,441.2 (691.3)	9,318.0 (700.7)	<.001	GC vs DCS1 = .003; GC vs DCS2 = .006
HD	Precuña	9,457.0 (989.2)	8,286.6 (1,050.9)	9,210.3 (696.8)	9,670.4 (1,012.0)	9,948.8 (852.4)	<.001	GC vs DCS1 = <.001
HI	Giro cingulado rostral anterior	2,736.1 (450.9)	2,485.2 (535.9)	2,611.7 (359.7)	2,734.4 (459.1)	3,069.6 (235.4)	0.007	GC vs DCS4 = .046
HD	Giro cingulado rostral anterior	2,263.5 (313.9)	2,096.9 (497.7)	2,103.8 (461.5)	2,189.7 (549.0)	2,375.4 (366.2)	ns	
HI	Giro frontal medio rostral	14,246.7 (1,422.9)	12,953.1 (1,360.3)	13,923.7 (1,540.4)	14,588.3 (1,384.4)	15,554.9 (1,336.3)	<.001	GC vs DCS4 = .009
HD	Giro frontal medio rostral	14,970.7 (1,487.8)	13,553.8 (1,681.0)	14,199.2 (1,084.0)	15,048.6 (1,666.5)	15,547.4 (1,350.8)	<.001	GC vs DCS1 = .005; GC vs DCS2 = .056
HI	Giro frontal superior	21,159.8 (1,645.7)	18,976.2 (1,530.3)	19,850.1 (1,057.8)	21,370.1 (1,201.6)	21,265.0 (1,275.2)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = <.001
HD	Giro frontal superior	20,092.3 (1,740.2)	18,777.5 (1,847.3)	19,072.1 (995.9)	20,660.3 (1,441.6)	20,976.2 (1,582.3)	<.001	GC vs DCS1 = 0.14; GC vs DCS2 = .014
HI	Giro parietal superior	12,555.2 (1,474.9)	11,495.0 (1,488.6)	12,361.2 (1,320.6)	13,219.9 (1,068.9)	13,025.6 (1,043.1)	0.002	GC vs DCS1 = .032
HD	Giro parietal superior	12,691.6 (1,529.9)	11,434.8 (1,879.8)	12,408.5 (1,272.0)	13,148.7 (1,297.0)	12,988.7 (1,090.8)	0.006	GC vs DCS1 = .014
HI	Giro temporal superior	11,319.1 (941.9)	9,879.4 (1,014.5)	10,878.8 (788.4)	11,300.2 (920.8)	11,786.8 (724.1)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .06
HD	Giro temporal superior	10,822.8 (859.9)	9,497.0 (1,053.0)	10,352.2 (793.6)	10,852.2 (1,174.1)	11,477.2 (628.5)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .045; GC vs DCS4 = .045
HI	Giro supramarginal	10,321.4 (1,001.2)	9,210.7 (1,380.7)	9,580.5 (951.7)	10,470.1 (816.0)	10,344.8 (844.8)	<.001	GC vs DCS1 = .001; GC vs DCS2 = .003
HD	Giro supramarginal	9,814.3 (1,147.3)	8,531.4 (998.0)	9,165.7 (1,095.9)	9,859.7 (1,134.7)	10,130.7 (1,054.6)	<.001	GC vs DCS1 = <.001; GC vs DCS2 = .029
HI	Polo temporal	2,403.1 (372.0)	2,358.0 (442.3)	2,357.1 (294.7)	2,340.7 (306.3)	2,466.9 (403.7)	ns	
HD	Polo temporal	2,287.4 (347.3)	2,265.5 (304.7)	2,252.2 (330.8)	2,247.3 (220.0)	2,412.4 (325.4)	ns	
HI	transversetemporal	1,147.3 (196.3)	951.0 (158.6)	1,148.9 (196.4)	1,101.2 (193.9)	1,157.2 (208.8)	0.012	GC vs DCS1 = .003
HD	transversetemporal	863.1 (148.7)	714.9 (127.2)	852.9 (103.7)	885.9 (174.3)	900.6 (126.2)	0.004	GC vs DCS1 = .002

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 2034073 Código de verificación: I7jWniIx

Firmado por: Patricia Díaz Galván
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 19/07/2019 10:37:39

José Domingo Barroso Ribal
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 11:07:49

Daniel Ferreira Padilla
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

19/07/2019 20:28:29

