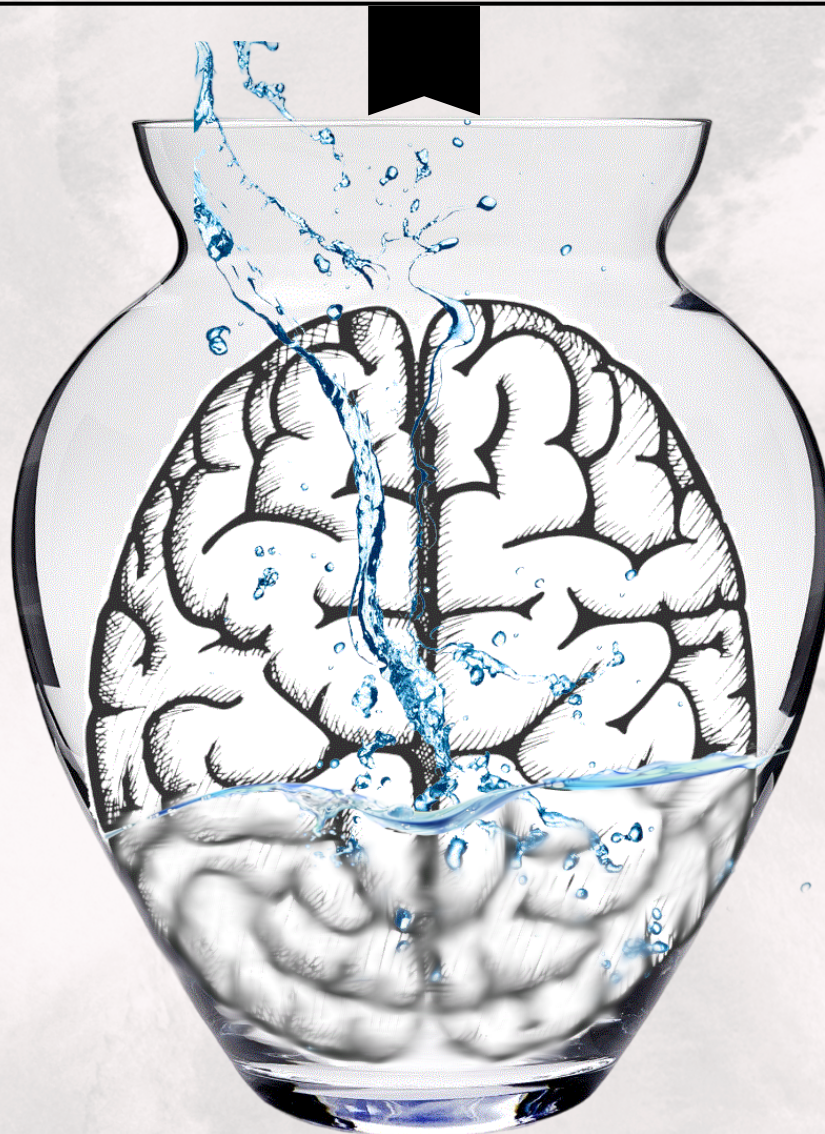

TESIS DOCTORAL

**DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO Y
SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA:**
Relación con marcadores de patología neurodegenerativa,
cognición y otros factores



NEREA FIGUEROA LAMAS

San Cristóbal de La Laguna, 2023

Directores:
Daniel Ferreira Padilla
José D. Barroso Ribal
Nira Attemisa Cedrés Fumero

FACULTAD DE PSICOLOGIA
Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología
(Área de Psicobiología)

Tesis Doctoral

**DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO Y
SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA:
Relación con marcadores de patología neurodegenerativa, cognición y
otros factores**

Nerea Figueroa Lamas

San Cristóbal de La Laguna, 2023

Directores:

Daniel Ferreira Padilla

José D. Barroso Ribal

Nira Attemisa Cedrés Fumero

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 (Suecia).

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

La Dra. Dña. NIRA ATTEMISA CEDRÉS FUMERO, investigadora de la Universidad de Estocolmo “Stockholm University” del departamento de Psicología, laboratorio de interacción sensorial-cognitiva (Suecia) y profesora asociada al Departamento de Psicología y Psicobiología perteneciente a la Universidad Fernando Pessoa Canarias.

CERTIFICAN:

Que Dña. Nerea Figueroa Lamas ha realizado bajo su dirección las investigaciones destinadas a la elaboración de su Tesis Doctoral, titulada: “DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO Y SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA: Relación con marcadores de patología neurodegenerativa, cognición y otros factores”.

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 17 de marzo de 2023.

Fdo.: Dr. D. Jose D. Barroso Ribal

BARROSO RIBAL
JOSE DOMINGO -
42020320X

Firmado digitalmente por
BARROSO RIBAL JOSE DOMINGO -
42020320X
Fecha: 2023.05.21 19:05:17
+01'00'

Fdo.: Dr. D. Daniel Ferreira Padilla

daniel ferreira
padilla

Elektroniskt undertecknad
av daniel ferreira padilla
Datum: 2023.05.21 20:43:12
+02'00'

Fdo. Dra. Nira Attemisa Cedrés Fumero

CEDRES
FUMERO NIRA
ATTEMISA -
54108328T

Firmado digitalmente
por CEDRES FUMERO
NIRA ATTEMISA -
54108328T
Fecha: 2023.05.21
20:24:45 +01'00'

*A ellas,
Por ser mi motor
Las tres juntas podemos.*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José D. Barroso Ribal, codirector de esta tesis, por apostar por mí y darme la oportunidad de encontrar mi vocación. Le agradezco el haberme transmitido su pasión por la neuropsicología y todo lo aprendido en este largo camino. Gracias por no solo haber compartido sus conocimientos, sino también su forma de entender y de vivir nuestra profesión, no solo como investigador, sino también como clínico. Por permitirme formar parte de uno de los mejores grupos de trabajo que he conocido y saber transmitir el valor del trabajo en equipo. Al Dr. Daniel Ferreira Padilla, director de esta tesis, por su gran aportación a este trabajo. Por acercarme, al ámbito de la investigación y saber transmitir su pasión y sus conocimientos, con cercanía y calidez, valorando cada avance y cada logro.

A la Dra. Nira Cedrés Fumero, codirectora de esta tesis y amiga. Gracias por apostar por este proyecto y ser mi guía. Por comprenderme, acompañarme en cada paso y confiar en mí. Te agradezco el haberme enseñado con paciencia y con cariño, por estar ahí en todo momento, animándome a seguir y sacando lo mejor de mí.

Muchísimas gracias a los tres, por ayudarme a cumplir mis metas y hacer de este proyecto una realidad. Me siento realmente orgullosa de haber podido contar con los tres como directores de esta tesis doctoral.

Todo este trabajo no sería posible sin la participación de todos los voluntarios que conforman la muestra de GENIC, quiénes con su participación y entrega han permitido la elaboración de esta tesis y muchas otras del grupo. Gracias por dedicar su tiempo y paciencia para ayudarnos a seguir avanzando y aportando a la investigación.

Quiero dar las gracias a todos mis compañeros de equipo e integrantes de GENIC que han sido para mí un modelo a seguir. Al Dr. Iván Galtier por enseñarme a entender y disfrutar la neuropsicología infantil. A la Dra. Yaiza Molina y a la Dra. Alejandra Machado, por enseñarme lo que supone la investigación y el esfuerzo de realizar una tesis doctoral. A Edith Hernández, Pedro Velasco y Francisco Negrín, por las horas dedicadas, por sus consejos y su profesionalidad. Le agradezco especialmente a la Dra. Patricia Díaz su grandísima contribución a esta tesis, por poner luz en algunos momentos del camino, ayudándome a encajar todas las ideas y haciendo de este trabajo una realidad. Te agradezco no solo las horas de trabajo dedicadas, sino tu calidad personal. Gracias a Zaira González, iniciamos este camino juntas y, aunque no ha sido fácil, me siento muy orgullosa de haberlo compartido contigo y de poder decir que tengo como amiga a una de las mejores profesionales y personas que conozco. También quiero agradecer a mis compañeras desde el principio, la Dra. Elena Sirumal porque has hecho que las horas en el despacho de neuroimagen fueran mucho más llevaderas y Judith López, ejemplo de amistad, gracias por estar siempre ahí. A la Dra. Lissett González, por los momentos únicos, por tu creatividad y tu originalidad. Al Dr. Eloy García y María Mata por su dedicación y ayuda, compartiendo tanto momentos de trabajo, como de diversión y desconexión. A los últimos en llegar, pero no por ello menos importantes Jennifer Alonso, Carlos Corzo, Roraima Yáñez y Gabriela Melián, por su apoyo constante y porque rápidamente han pasado a ser parte de la familia. Todos son unos grandes profesionales y personas y con su esfuerzo conseguirán todo aquello que se propongan.

Le doy especialmente las gracias a mi hermana Aida Figueroa, compañera de trabajo y de vida, porque hemos crecido y seguimos creciendo juntas. Gracias por tu apoyo incondicional, por estar siempre ahí, ayudándome a buscar el equilibrio. Porque este trabajo hoy es posible también gracias a ti. Has aguantado horas de lectura, me has

ayudado a ver las cosas desde otra perspectiva, a generar nuevas ideas y reflexiones y a superar cada bache. Siempre creeré que tienes superpoderes.

A mi familia, especialmente a mis padres, quiénes han dado todo por mí, porque sin su apoyo y su cariño no sería la persona que hoy soy. Quiero agradecer a mi madre, mi otro pilar, mi amiga y confidente. Gracias por estar conmigo en todo momento, por tu paciencia, por trasmitirme tus valores y tu curiosidad por saber, por animarme siempre a continuar y a no conformarme. Eres y siempre serás mi gran ejemplo a seguir. A mi padre, por hacer lo posible y lo imposible tratando siempre de darme todo lo que necesitaba para poder llegar hasta aquí y cumplir mis metas. A mi abuela, ejemplo de lucha y de superación, porque haberme enseñado que querer es poder. Os doy las gracias por creer siempre en mí, celebrando y valorando cada pequeño avance y cada logro. Os quiero.

También quiero agradecer a todos mis amigos, a mis compañeras de carrera, Amanda y Carmen, porque desde que nos encontramos hemos caminado juntas y compartido muchísimos momentos, gracias por formar parte de mi vida y dejarme ser parte de la vuestra. A los que han estado antes y después, mi gran y siempre mejor amiga Carmen Rocío, por ser tan especial y porque por muchos kilómetros que nos separen y el tiempo pase, siempre estás ahí. Porque lo que Fuerteventura ha unido, no lo separe el hombre. A mis compañeras de batallas y creadoras de anécdotas, Yaiza y Amanay. Gracias por tantos días y noches juntas (algunas un poco locas), de amistad, cariño y diversión. Gracias por todos los momentos especiales que hemos compartido y por los que sé que compartiremos. A mi prima Tati, por preocuparse y estar ahí en los momentos difíciles, dándonos su apoyo y cariño. Gracias por sentirte tan orgullosa de nosotras, todos saben que tus primas son las más listas. A Claudía, por tu interés, tu cariño y tu amistad. Y por supuesto, por ser la mejor tía que Dama podría tener.

A todos, ¡gracias!

DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO Y SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA:

**Relación con marcadores de patología neurodegenerativa, cognición y
otros factores**

ARTÍCULO CIENTÍFICO INCLUIDO EN LA TESIS DOCTORAL

Díaz-Galvan, P., Cedres, N., Figueroa, N., Barroso, J., Westman, E., & Ferreira, D. (2021). Cerebrovascular disease and depressive symptomatology in individuals with subjective cognitive decline: A community-based study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 656990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.656990>

Para consultar el artículo científico de forma íntegra, véase el apartado de Anexos.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	6
1. <i>Definición del Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS)</i>	7
1.1. Evolución del concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo.....	7
1.2. Definición actual del Deterioro Cognitivo Subjetivo.....	9
1.3. Modelo teórico del Deterioro Cognitivo Subjetivo como etapa preclínica de la Enfermedad de Alzheimer.....	12
2. <i>Caracterización del Deterioro Cognitivo Subjetivo: relación con factores sociodemográficos, clínicos, cognitivos y de procedencia de las muestras</i>	14
2.1. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con variables sociodemográficas.	15
2.1.1. Edad.....	15
2.1.2. Sexo y género	18
2.1.3. Nivel educativo	20
2.2. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con la actividad funcional	21
2.3. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con el rendimiento cognitivo objetivo.	24
2.4. El Deterioro Cognitivo Subjetivo según la procedencia de las muestras: población general frente a población clínica.....	26
2.5. El Deterioro Cognitivo Subjetivo en el riesgo de progresión a demencia.....	30
3. <i>Neurodegeneración en el DCS: más allá del Alzheimer</i>	34
3.1. Medidas de la anatomía cerebral a partir de imágenes de resonancia magnética (RM).	34
3.1.1. Estudio de la sustancia gris en el DCS: medidas de volumen y grosor cortical.	35
3.1.2. Estudio de la sustancia blanca en el DCS: análisis a nivel macro y microestructural.....	38
4. <i>El rol de la sintomatología depresiva en el Deterioro Cognitivo Subjetivo</i>	49
III. APARTADO EXPERIMENTAL	55
1. Planteamiento del problema.....	56
2. Objetivos generales	62
3. Estudio I: “ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR EN PRESENCIA DE QUEJAS COGNITIVAS SUBJETIVAS”	64
3.1. Objetivos específicos e hipótesis.....	65
3.2. Método	67
3.2.1. Participantes	67
3.2.2. Material	70

3.2.3.	Procedimiento.....	77
3.2.4.	Metodología empleada	80
3.3.	Resultados.....	95
3.3.1.	Análisis descriptivos de la muestra.	96
3.3.2.	Análisis de las quejas cognitivas subjetivas	98
3.3.3.	Relación entre las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular.....	101
3.4.	Discusión	107
3.5.	Conclusiones	113
4.	Estudio II: “ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN Y MEDIACIÓN EN LA RELACIÓN ENTRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, LAS QUEJAS COGNITIVAS SUBJETIVAS Y LOS BIOMARCADORES DE PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR”.....	115
4.1.	Objetivos específicos e hipótesis.....	116
4.2.	Método	118
4.2.1.	Participantes	118
4.2.2.	Material y procedimientos.....	120
4.2.3.	Metodología estadística empleada.....	124
4.3.	Resultados.....	126
4.3.1.	Análisis de la sintomatología depresiva	126
4.3.2.	Relación entre, la sintomatología depresiva, las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular (WMSA y DM).	127
4.3.3.	Efecto de la edad en la relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular (WMSA y DM).	131
4.3.4.	Relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular en la vejez.....	134
4.4.	Discusión	136
4.5.	Conclusiones	144
IV.	CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES	146
V.	REFERENCIAS	151
VI.	ANEXOS.....	198

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sugeridas para la codificación en estudios sobre DCS.....	10
Tabla 2. Características que aumentan la probabilidad de EA preclínica en individuos con DCS según los datos actuales: SCD plus (EA preclínica).....	11
Tabla 3. Comparación entre la submuestra del estudio con y sin datos de RMN.	68
Tabla 4. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas en GENIC.	71
Tabla 5. Correspondencia entre dominios cognitivos ítem por ítem entre el Cuestionario de Quejas Cognitivas Subjetivas en GENIC, Ecog y SCD-Q.	72
Tabla 6. Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación neuropsicológica de GENIC.....	74
Tabla 7. Características demográficas y clínicas.....	98
Tabla 8. Descripción de las variables de Difusividad Media (DM).	106
Tabla 9. Modelos de regresión múltiple, relaciones parciales entre la sintomatología depresiva, las WMSA y DM con las quejas cognitivas subjetivas.....	131
Tabla 10. Modelos de regresión múltiple, relaciones parciales entre la sintomatología depresiva, las WMSA, DM y la edad con las quejas cognitivas subjetivas.	133
Tabla 11. Características demográficas y clínicas de la muestra total y los subgrupos de mayores de 65 años y mayores de 70 años.....	134
Tabla 12. Orden de administración del protocolo.	199

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dinámica de cascada de los biomarcadores de patología por EA.....	12
Figura 2. Modelo del curso del deterioro cognitivo en relación a la progresión de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA)..	14
Figura 3. Tipos principales de movimiento del agua en los tejidos. Difusión isotrópica y difusión anisotrópica. Tomada de Martín y Martínez, 2017.	44
Figura 4. Fases de la recogida de datos en GENIC.	78
Figura 5. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomado de Ferreira (2012)..	83
Figura 6. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomada de Ferreira 2012.....	84
Figura 7. Medidas basadas en la segmentación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).	86
Figura 8. Protocolo DTI: módulo FDT. Tomada de Ferreira 2012.	89
Figura 9. Protocolo DTI: módulo TBSS. Tomada de Ferreira 2012.	90
Figura 10. Modelo de la función de una variable mediadora.	93
Figura 11. Modelo estadístico de mediación propuesto por Baron & Kenny, 1986.	94
Figura 12. Efectos ACME, ADE y efecto total del modelo de mediación estadística, según Tingley et al. 2014.....	95
Figura 13. Distribución del número de quejas cognitivas subjetivas (QCS) en GENIC.	99
Figura 14. Frecuencia de las quejas cognitivas subjetivas por dominios cognitivos en GENIC.....	100
Figura 15. Relación entre el número total de quejas cognitivas subjetivas (QCS) y el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA).....	101
Figura 16. Relación entre el número total de quejas cognitivas subjetivas (QCS) y el índice de difusividad media (DM).....	102
Figura 17. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con las QCS y WMSA..	103
Figura 18. Relación entre el volumen de lesiones de sustancia blanca (WMSA) y el índice de difusividad media (DM).....	104

Figura 19. Matriz de correlaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA) y la integridad de la sustancia blanca (DM). ..	105
Figura 20. Representación de las posibles hipótesis del estudio II	118
Figura 21. Distribución de las variables de sintomatología depresiva	126
Figura 22. Matriz de correlaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva, el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA) y la integridad de la sustancia blanca (DM).	128
Figura 23. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con la sintomatología depresiva, las quejas cognitivas subjetivas y WMSA	129
Figura 24. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con la edad	132
Figura 25. Relación entre el número de quejas cognitivas subjetivas y la presencia de sintomatología depresiva en mayores de 65 años.....	135
Figura 26. Relación entre la presencia de sintomatología depresiva y los valores de Difusividad Media (DM) en mayores de 70 años.....	136

I. INTRODUCCIÓN

Los escasos avances en el tratamiento farmacológico de las demencias (von Arnim et al., 2019) han alentado a la comunidad científica a la investigación de métodos que permitan un diagnóstico temprano de la enfermedad, incluso años antes de que aparezcan los primeros signos de deterioro. Así, numerosos estudios se han centrado en la caracterización del envejecimiento y sus patologías asociadas (Jessen et al., 2020; Molinuevo et al., 2017; Wolfsgruber et al., 2019a), con la intención de identificar factores de riesgo para el futuro desarrollo de demencia. En este sentido, uno de los aspectos que han suscitado gran interés, es la atención a aspectos relativos a la experiencia individual y autopercebida de cambios en el funcionamiento cognitivo, como la presencia de quejas cognitivas subjetivas.

En el año 2014, el grupo internacional de trabajo que conforma la iniciativa “*Subjective Cognitive Decline-Initiative*” (SCD-I), establece el concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) como un estado en el que la persona percibe cambios en su funcionamiento cognitivo, pero estos no se objetivan en una evaluación neuropsicológica formal y son expresados como quejas cognitivas subjetivas (Jessen et al., 2014). Desde entonces, numerosos estudios han demostrado la capacidad de las quejas cognitivas subjetivas para predecir el riesgo de presentar deterioro cognitivo en un futuro (Abdulrahman et al., 2022; Jessen, Wolfsgruber, et al., 2014; Mendonça et al., 2016; Parnetti et al., 2019; Pike et al., 2021), así como el valor del concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo como entidad preclínica de demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA) (Jessen, 2014; Neto & Nitrini, 2016; Parnetti et al., 2019), así como de otros tipos de demencia como la Demencia Vascular (DV) (Pitti et al., 2022), Demencias Frontotemporales o Demencia por Cuerpos de Lewy (Slot et al., 2019). Dada la relevancia del DCS para la detección temprana de la neurodegeneración, se ha enfatizado el interés

por la caracterización de este concepto, así como de los factores asociados al mismo, facilitando su identificación en la población general. Entre ellos destacan la importancia del estudio de factores clínicos, emocionales y sociodemográficos. En trabajos recientes desarrollados por nuestro grupo de investigación se trataron de clarificar algunos de estos aspectos, estudiando las relaciones entre el DCS, los factores sociodemográficos, emocionales, el rendimiento cognitivo y su correlato neuroanatómico, en una muestra procedente de la comunidad y en un amplio rango de edad (Cedres et al., 2019, 2021). Sus resultados demostraron que los predictores más relevantes del DCS fueron, por orden de relevancia, la sintomatología depresiva, la edad y un subcomponente de funcionalidad relacionado con los cambios autopercebidos en personalidad y conducta. Otro hallazgo importante de dicho estudio fue el rol modulador de la edad en la relación entre el DCS y los factores clínicos y las medidas de neuroimagen sobre volumen cerebral total y lesiones de sustancia blanca, encontrando diferentes relaciones entre las variables descritas, en función del grupo de edad al que pertenecen, menores o mayores de 60 años. Estos hallazgos aportan importante información para la descripción del DCS en la población general y en relación con múltiples factores que pueden influir en la experiencia individual del rendimiento cognitivo.

Posteriormente, Cedres y colaboradores (2021), estudiaron la neurodegeneración de la sustancia gris (SG) y de la sustancia blanca (SB), así como la interacción entre ambas, en el DCS. Los resultados obtenidos demostraron que, en población general y atendiendo a las quejas cognitivas subjetivas en diferentes dominios cognitivos, un mayor número de quejas cognitivas se asoció a una mayor neurodegeneración de la SB, de forma generalizada, excepto en las áreas occipitales. Mientras que en la SG se observó una mayor neurodegeneración en áreas frontales, la ínsula y algunas áreas temporales, incluido el hipocampo. Además, sus análisis demostraron la interacción entre la

neurodegeneración de la SG y la SB, donde ambos contribuyeron de forma similar a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, aunque con un mayor peso de la SG. Estos resultados resaltan la importancia de atender a los procesos de neurodegeneración que subyacen a las quejas cognitivas subjetivas, tanto a nivel de SG como de SB y atendiendo a diferentes patrones de afectación, no restringidos a la demencia por EA. De este modo, el DCS podría entenderse como un marcador conductual sensible a patologías cerebrales heterogéneas en la población general.

En la presente tesis, se estudiarán en mayor profundidad las relaciones entre las quejas cognitivas subjetivas y los factores clínicos, emocionales y neuroanatómicos, en relación con la patología cerebrovascular. En concreto, se tratará de determinar el papel que juega la sintomatología depresiva en la relación con las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular. A pesar de que son muchos los estudios que han demostrado la relación entre la presencia de las quejas cognitivas subjetivas y la sintomatología depresiva (Balash et al., 2013; Burmester et al., 2016; Cedres et al., 2019; Hill et al., 2016; Montejo et al., 2014), los resultados son diversos y ponen de manifiesto la necesidad de esclarecer cómo se comporta la sintomatología depresiva en el DCS. Mientras que algunos estudios apuntan a las quejas cognitivas subjetivas como un reflejo de los factores emocionales, siendo la sintomatología depresiva una posible causa de las quejas cognitivas subjetivas. Otros han demostrado su relevancia como factor de riesgo para el desarrollo del deterioro cognitivo (Butters et al., 2008), situando a la sintomatología depresiva como un síntoma temprano de un proceso neurodegenerativo subyacente (Taylor et al., 2013). En este escenario, determinar si la sintomatología depresiva es la causa, la consecuencia o un factor independiente de las quejas cognitivas subjetivas resultaría de gran utilidad para su aplicación clínica en la detección del DCS,

ayudando a discriminar entre los síntomas relacionados con los cambios en el funcionamiento cognitivo y los síntomas relacionados con el estado emocional.

Por otra parte, en el estudio de la depresión en la vejez, los resultados apoyan la hipótesis de la “depresión vascular”, mostrando como el aumento de la sintomatología depresiva se encuentra asociado con la presencia de patologías de naturaleza cerebrovascular, en relación con el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares y demencias (Alexopoulos, 1997; Butters et al., 2008; da Silva et al., 2013; Diniz et al., 2013; Murphy et al., 2007; Taylor et al., 2013). En el DCS, la expresión de las quejas cognitivas subjetivas se ha relacionado con la presencia de diferentes marcadores de patología cerebrovascular, a nivel macro y microestructural (Benedictus et al., 2015; Kearney-Schwartz et al., 2009; Stewart et al., 2011). No obstante, en la actualidad todavía no existe suficiente información acerca de cómo las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular interaccionan entre sí. Esclarecer estas relaciones contribuirá a un diagnóstico temprano y preciso facilitando la aplicación de técnicas de intervención o tratamientos destinados a la modificación del curso de la enfermedad.

II. MARCO TEÓRICO

1. Definición del Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS).

1.1. Evolución del concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo.

Los cambios autopercebidos en el funcionamiento cognitivo, en relación con el envejecimiento y el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, han sido descritos desde la década de 1980, bajo una amplia terminología. Los términos utilizados, aunque haciendo referencia a la experiencia subjetiva de las quejas sobre funcionamiento cognitivo, en ocasiones se han enfocado a un tipo concreto de quejas, generando diferentes nomenclaturas para referirse a un mismo concepto: “*subjective memory complaints*”, “*subjective memory impairment*”, “*subjective cognitive impairment*”, “*subjective memory loss*”. Tradicionalmente, en la comunidad científica, muchos de ellos han sido considerados como intercambiables, dibujando un panorama heterogéneo que dificultaba la interpretación, replicación y generalización de los resultados descritos.

En el año 1982, Reisberg et al. proporcionaron la primera referencia al concepto de Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS), durante el desarrollo de la escala clínica “*Global Deterioration Scale (GDS)*”. Esta escala surgió como uno de los primeros instrumentos de clasificación global para el diagnóstico de la demencia, permitiendo definir el grado de desarrollo de la enfermedad, establecido en diferentes fases. Dicha clasificación se establece a partir de la información clínica aportada tanto por el propio individuo como por un informador fiable y hace referencia a las manifestaciones clínicas percibidas, a nivel cognitivo y funcional. Según la intensidad de los síntomas descritos se establecieron 4 etapas o niveles, desde la normalidad hasta la demencia. Es en la etapa 2, donde se recoge a aquellas personas que presentan quejas sobre su funcionamiento cognitivo, especialmente a nivel de memoria, pero dichas dificultades no pueden ser objetivadas en una evaluación formal. De este modo, sitúan a las quejas cognitivas subjetivas (etapa 2),

como una fase previa al Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (etapa 3), en el continuo de la demencia. Dado que señalan que el proceso de enfermedad se desarrolla a lo largo de los años, siendo frecuente que extienda hasta más de una década. Los autores resaltan necesidad del diagnóstico temprano, ateniendo a las quejas cognitivas subjetivas como primeras manifestaciones del proceso de demencia (Reisberg et al., 1982).

A partir de entonces, el interés por el estudio de las quejas cognitivas subjetivas comenzó a incrementarse, dando lugar a estudios que trataron desarrollar pautas para su definición y clasificación. En el año 2008, Abdulrab y Heun, llevaron a cabo una revisión sistemática con el objetivo de identificar las definiciones del Deterioro Subjetivo de Memoria (en inglés “*Subjective Memory Impairment-SMI*”) disponibles en la literatura científica hasta el momento y proponer un conjunto de criterios para ayudar a aumentar el poder predictivo del Deterioro Subjetivo de Memoria sobre el deterioro cognitivo futuro. Para ello, incluyeron los términos “*Subjective Memory Impairment*”, “*Memory Complaint*” y “*Subjective Memory Loss*”. Sus resultados proporcionaron una guía para el estudio de las quejas subjetivas de memoria que, en ausencia de un marco conceptual definido, resultó de gran ayuda a los investigadores en este campo. No obstante, estos autores propusieron el uso generalizado del término “*Subjective Memory Impairment*” (SMI) para referirse a las quejas cognitivas subjetivas, que limitaba el concepto al dominio de memoria y descuidando la presencia de otro tipo de quejas. En ese mismo año, Reisberg y Gauthier, comienzan a utilizar el término “*Subjective Cognitive Impairment*” (SCI), ampliando hacia las quejas expresadas en otros dominios y no solo en el mnésico (Reisberg & Gauthier, 2008). En este estudio consideran, por primera vez, los resultados de estudios longitudinales, apoyando la visión del SCI como una etapa previa al DCL. Además, hicieron referencia a la importancia de valorar las relaciones existentes entre las quejas cognitivas subjetivas con síntomas relacionados con factores

emocionales, reflejo del estado de ánimo, como la depresión o la ansiedad (Reisberg & Gauthier, 2008).

No fue hasta el año 2012, cuando se conforma el grupo de expertos “*Subjective Cognitive Decline Initiative, SCD-I*” con el fin de consensuar una definición para el estudio de las quejas cognitivas subjetivas en el proceso de demencia. En el año 2014, proponen el uso del término *Subjective Cognitive Decline* o en castellano Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) para referirse a las quejas cognitivas subjetivas, unificando los términos utilizados hasta el momento en la literatura científica y sentando las bases para la investigación común en este campo (Jessen, Amariglio, et al., 2014a).

1.2. Definición actual del Deterioro Cognitivo Subjetivo.

Tras la introducción, en el año 2014, por parte de la SCD-I del término de DCS y el establecimiento por primera vez de un marco conceptual común para el estudio de las quejas cognitivas subjetivas, la cantidad de investigaciones centradas en DCS se dispara. El objetivo principal de esta iniciativa era facilitar el uso de una terminología común, desarrollando criterios estandarizados para su aplicación, tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico. Los criterios descritos para la identificación del DCS se fundamentan en dos características principales: (a) la expresión de una experiencia autopercebida y persistente de deterioro de las capacidades cognitivas, con respecto a niveles de funcionamiento previos, sin relación con eventos agudos y (b) la presencia de un rendimiento cognitivo normal, objetivado mediante pruebas estandarizadas, generalmente utilizadas para el diagnóstico y clasificación del DCL y la demencia por EA. De este modo, excluirían a aquellas personas que: (a) presentan un deterioro cognitivo objetivado, (b) poseen el diagnóstico de DCL o demencia por EA, (c) padecen

otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas, (d) se encuentran bajo el uso de fármacos o abuso de sustancias.

Desde la SCI-I se resalta la importancia de entender al DCS como una condición amplia, influida por múltiples factores que pueden marcar su desarrollo (Jessen, 2014; Jessen et al., 2020). De este modo, para facilitar la caracterización del DCS e identificar posibles subtipos proponen evaluar las quejas atendiendo a diferentes características de forma individualizada (ver Tabla 1). Uno de los aspectos más relevantes en este punto, es la importancia de atender a la información relacionada con el tipo de queja expresada, prestando atención a otros dominios cognitivos, no solo memoria, incluyendo así las quejas sobre lenguaje, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales o visoperceptivas, entre otras (Rabin et al., 2015). La definición de características específicas contribuye a la discriminación entre las posibles patologías que subyacen a las quejas, permitiendo así determinar con mayor probabilidad la progresión de los déficits y la posibilidad de desarrollar diferentes patologías. Así, las quejas específicas en el dominio de la memoria se proponen como un criterio para el *DCS-plus*, una categoría que se establece como riesgo incrementado de estadio preclínico de EA (ver Tabla 2).

Tabla 1. Características sugeridas para la codificación en estudios sobre DCS.

- Entorno en el que se expresa el DCS
• Muestra clínica (entorno médico)
• Muestra poblacional
• Voluntarios
• Otros
- Relación del DCS con búsqueda de ayuda médica (sí/no)
- Modo de expresar el DCS (espontáneamente/ búsqueda activa de ayuda)
- Comienzo del DCS (número de años)
- Edad de inicio del 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 deterioro 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.*

Tabla 2. Características que aumentan la probabilidad de EA preclínica en individuos con DCS según los datos actuales: SCD plus (EA preclínica).

-
- Deterioro cognitivo subjetivo en memoria, mayor que en otros dominios cognitivos
 - Inicio del DCS dentro de los últimos 5 años
 - Edad de inicio del DCS >60 años
 - Quejas asociadas al de deterioro cognitivo
 - Sensación de peor rendimiento que otras personas del mismo grupo de edad

Si existe información disponible o es posible obtenerla:

- Confirmación del deterioro cognitivo por un informante
- Presencia de genotipo APOE, alelo 4.
- Evidencia de biomarcadores de EA.

Nota: DCS = Deterioro Cognitivo Subjetivo; APOE = apolipoproteína E; EA = Enfermedad de Alzheimer. *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.

Desde los inicios, el concepto de DCS ha sido estudiado en el contexto de la EA, con el fin de identificar una fase o estado preclínico de demencia. A partir del modelo hipotético, formulado por Jack et al., (2010), se establece una relación temporal en la sucesión de biomarcadores de EA, desde fases iniciales donde no existe afectación cognitiva o funcional, hasta la demencia (ver Figura 1) (Jack et al., 2010). Las quejas cognitivas subjetivas quedarían englobadas en las fases iniciales dentro de la normalidad cognitiva y funcional.

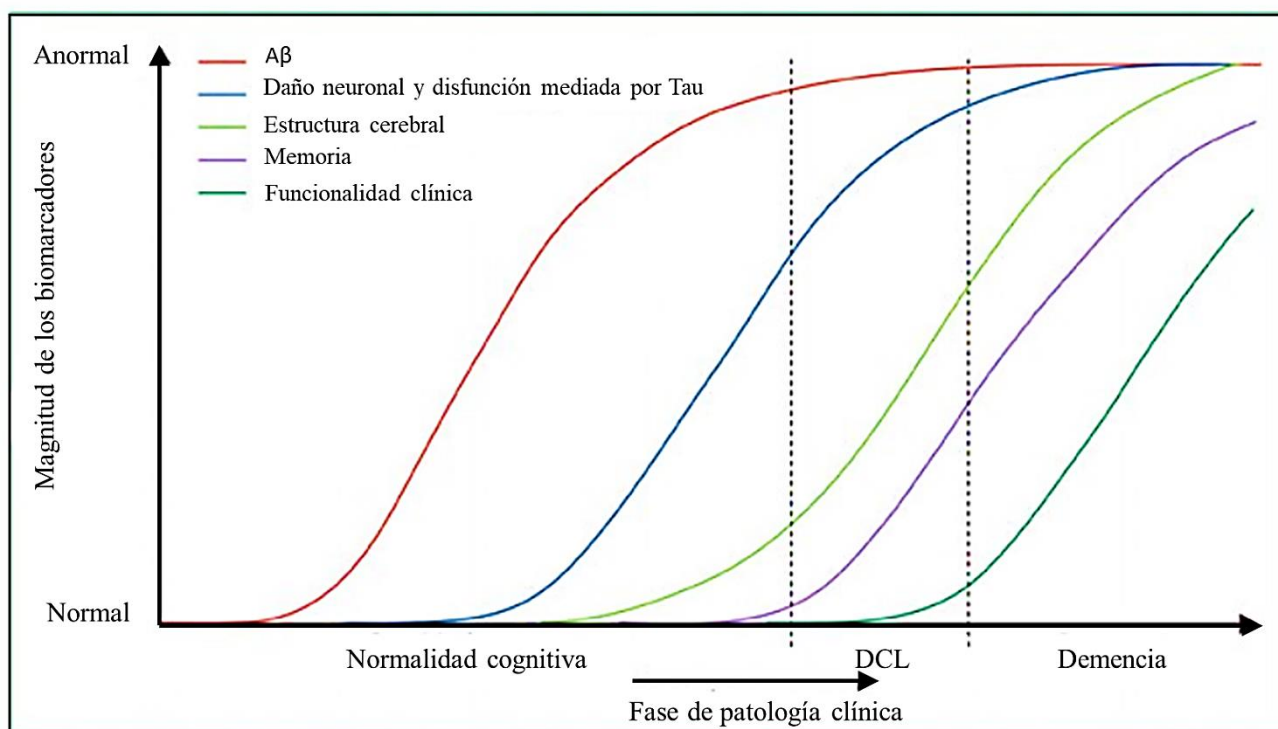


Figura 1. Dinámica de cascada de los biomarcadores de patología por EA. Nota: A β = biomarcador obtenido a partir del marcador de LCR A β 42 o por imágenes de amiloide por PET; DCL = Deterioro Cognitivo Leve. Adaptado de “Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade” por Jack et al. 2010, Lancet Neurol. 9(1):119.

En el modelo teórico expuesto por la *SCD-I*, el DCS se encuentra incluido dentro del proceso patológico de la EA. (ver Figura 2) (Jessen, Amariglio, et al., 2014a). Este modelo se encuentra dividido en tres fases, que coinciden con las expuestas anteriormente por Jack et al., (2010): una fase preclínica, una fase prodrómica y una fase de demencia.

Según lo expuesto por Jessen et al., (2014), el DCS se encontraría dentro de la fase preclínica en la que, a pesar de que se comienzan a producir los primeros cambios fisiopatológicos característicos de la EA, los mecanismos compensatorios todavía son eficientes para contrarrestar el deterioro cognitivo, que es tan sutil que no puede ser evidenciado en pruebas estandarizadas, encontrándose un rendimiento cognitivo dentro de la normalidad. Tras la fase preclínica, suceden las primeras manifestaciones de deterioro cognitivo. De este modo, en el progreso de la enfermedad, la acumulación de biomarcadores patológicos conduce al deterioro del tejido neuronal, lo que conlleva un empeoramiento a nivel cognitivo. En esta fase se evidencia un rendimiento cognitivo por debajo de lo esperado para la edad, sexo y/o el nivel educativo de la persona, sin embargo, la afectación cognitiva no es suficiente para afectar a la funcionalidad de la persona, conformando la fase prodrómica de EA o DCL (Petersen, 2004; Winbland et al., 2004). Por último, cuando el deterioro cognitivo comienza a afectar a la realización de las actividades de la vida diaria, constatándose una pérdida a nivel funcional, se establecería el diagnóstico de demencia, situado en la última fase. Durante la progresión de la enfermedad puede objetivarse la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, aunque su capacidad predictiva se limita a la fase preclínica.

De este modo, los autores destacan la capacidad del DCS para detectar a personas que se encuentran en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo asociado a la EA desde fases tempranas, cuando todavía no existen una sintomatología clínica suficiente para el diagnóstico del DCL o demencia. Así, la identificación del DCS permitiría el desarrollo de abordajes terapéuticos en fases tempranas de la enfermedad, cuando la afectación cognitiva es mínima y los mecanismos compensatorios son todavía eficaces para hacer frente a los cambios fisiopatológicos que se suceden en el curso de la EA.

2. Caracterización del Deterioro Cognitivo Subjetivo: relación con factores sociodemográficos, clínicos, cognitivos y de procedencia de las muestras.

De cara a poder identificar las personas en riesgo y avanzar en la medicina de precisión, el estudio de las características que se asocian al DCS se ha convertido en uno de los objetivos principales de la investigación en los últimos años (Jessen et al., 2020). Conocer aquellas variables que afectan al desarrollo de las quejas cognitivas subjetivas es fundamental para el establecimiento de criterios operativos para su clasificación y diagnóstico.

Numerosos estudios se han centrado en esclarecer la influencia de las variables sociodemográficas, clínicas y emocionales (síntomatología depresiva) en la experiencia autopercibida del deterioro cognitivo de la persona (Burmester et al., 2000; Cedres et al.,

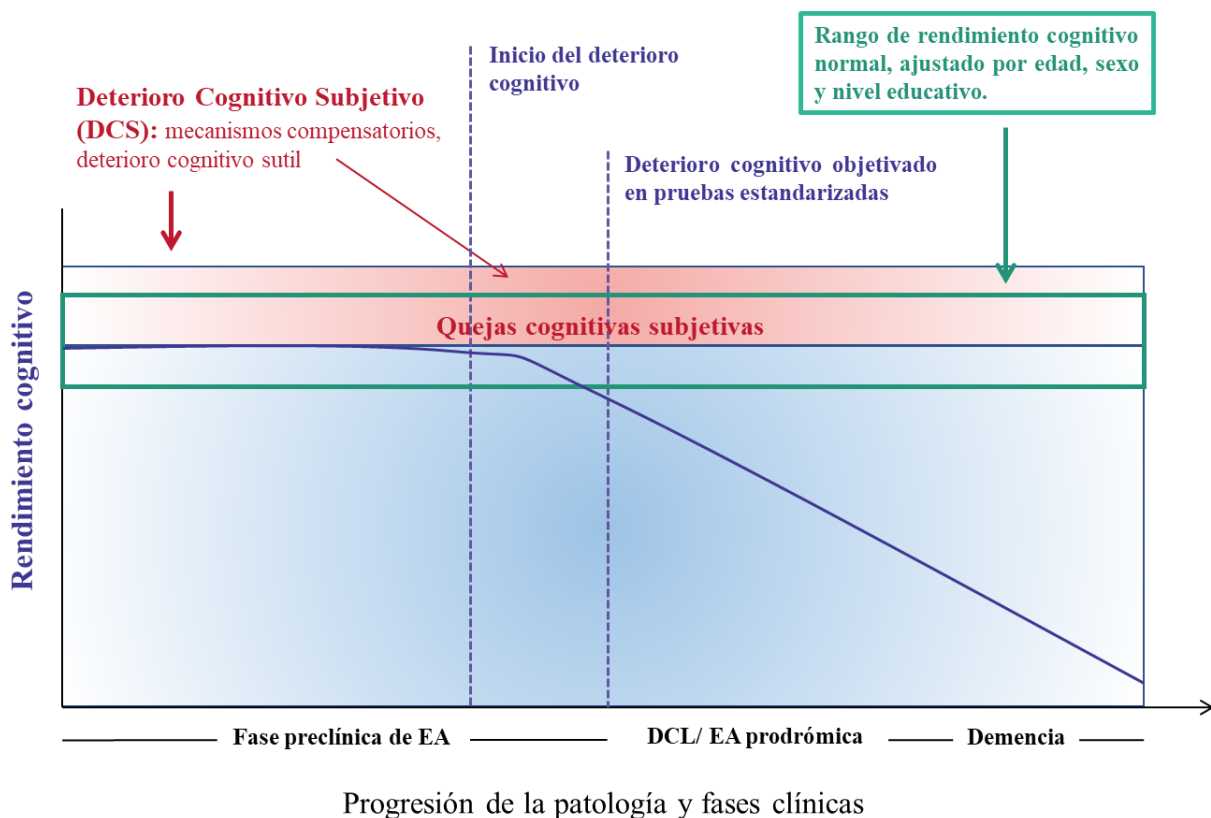


Figura 2. Modelo del curso del deterioro cognitivo en relación con la progresión de la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Adaptado de “A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease”, por F. Jessen et al., 2014, *Alzheimer’s and dementia*, 10, p. 846.

2019; Molinuevo et al., 2017). Las medidas de rendimiento cognitivo objetivo, la progresión clínica de los síntomas hacia etapas patológicas, la presencia de biomarcadores, factores genéticos y el estudio de las diferencias según la procedencia de las muestras son otros de los aspectos que han sido ampliamente estudiados, arrojando gran diversidad de resultados, que se resumen a continuación en los siguientes apartados.

2.1. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con variables sociodemográficas.

Dada la conocida influencia de las variables demográficas en multitud de aspectos de la vida de la persona, muchos trabajos se han dirigido a esclarecer como la edad, el sexo y el nivel educativo influyen en la experiencia y la expresión de las quejas cognitivas.

2.1.1. Edad

Como en el proceso de envejecimiento patológico y la demencia, la edad surge como una de las características más fuertemente asociadas a la experiencia autopercibida de cambios cognitivos (Burmester et al., 2016; Jonker et al., 2000; Paradise et al., 2011).

Según lo expuesto en el modelo desarrollado por la *SCD-I*, una mayor edad contribuye a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. Tanto es así, que dentro de las características relevantes para el diagnóstico del DCS, proponen que la presentación de las quejas en personas mayores de 60 años incrementa el riesgo de desarrollo de EA (Jessen, Amariglio, et al., 2014; Jessen et al., 2020). Sin embargo, como exponen estos mismos autores, las quejas cognitivas subjetivas pueden estar presentes en todo el proceso de desarrollo de la enfermedad, destacando la importancia de su detección en las fases más tempranas e iniciales. En este sentido, como ya indicaban Reisberg et al., (2008), las quejas subjetivas pueden aparecer hasta 15 años antes de que surjan los primeros síntomas patológicos. Villemagne et al., (2013), en un

estudio longitudinal, analizaron la deposición de amiloide cerebral, el grado de atrofia y el deterioro cognitivo en una muestra compuesta por 200 participantes. Sus resultados mostraron que la deposición de A β es lenta y prolongada y aparece en personas sanas, incluso hasta dos décadas antes de desarrollar la enfermedad. Todo ello apunta a que el rango de edad, en el que aparecen las primeras manifestaciones de DCS, puede ser mucho más amplio e incluso tener su inicio en la mediana edad, lo que incrementaría la variabilidad de las relaciones con las quejas cognitivas subjetivas, modificando el riesgo de desarrollar patologías asociadas al envejecimiento (Wang et al., 2004, 2021).

Dado que la mayoría de los resultados disponibles en la literatura científica señalan a un aumento de las quejas cognitivas subjetivas con la edad (Burmester et al., 2016; Cedres et al., 2019; Geiger et al., 2019; Taylor et al., 2018), muchos autores han tratado de esclarecer las implicaciones que esto conlleva en relación con otras variables. En la revisión realizada por Jonker et al., 2000, encontraron que, en las etapas más tempranas del envejecimiento, las quejas subjetivas de memoria estaban relacionadas con aspectos como la depresión, ansiedad o características de personalidad, mientras que, en etapas más avanzadas, se relacionaban con síntomas propios de las fases iniciales de demencia. Más recientemente, los resultados aportados por Cedrés y colaboradores confirmaron que efectivamente las quejas están estrechamente relacionadas con la edad (Cedres et al., 2019). Sin embargo, mostraron que, en mayores de 60 años, un mayor número de quejas se encontraba asociado a aspectos de tipo emocional y de personalidad, a una mayor atrofia cerebral global y al incremento en lesiones de sustancia blanca, en relación con factores cerebrovasculares. Por otro lado, en menores de 60 años, estas se relacionaron con un peor rendimiento cognitivo global, con independencia de los factores emocionales o de personalidad. Existiendo una mayor relación entre las quejas y sintomatología depresiva en aquellos individuos jóvenes con mayor atrofia cerebral objetivada. En esta

misma línea Geiger et al. (2019), encontraron que un aumento de la edad se encontraba relacionado con un declive en la percepción subjetiva del rendimiento cognitivo y que esta se acentuaba en aquellos que experimentaron niveles más altos de angustia. Por otra parte, Hao et al., en el año 2020, analizaron diferentes subgrupos en a partir del diagnóstico de SCD-plus, encontrando un efecto de la edad, únicamente en las personas que además de expresar quejas cognitivas, mostraban sentimientos de preocupación por ello, a partir de los 74 años.

En estudios sobre el riesgo del desarrollo de demencia, los resultados son diversos. En el trabajo de revisión sistemática realizado por Wang et al., (2021), tras analizar el efecto de la edad a partir de 21 estudios de corte longitudinal, encontraron un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en personas con edades comprendidas entre los 65-75, frente a aquellos con edades entre los 75-85 años. En esta línea, en Wang y colaboradores, la edad modificó la asociación entre el deterioro subjetivo de la memoria y la demencia futura. Tras analizar la presencia de las quejas por subgrupos de edad, 70, 75 y 80 años, encontraron que el riesgo de desarrollar demencia decrecía con la edad, pasando de un cociente de riesgo (en inglés "*Hazard ratio – HR*") de 6,0 a los 70 años a 1,6 a los 80 años. De este modo, si bien el incremento de las quejas cognitivas subjetivas generalmente se encuentra asociado a una mayor edad, los resultados parecen apuntar a la existencia de un punto crítico (situado en torno a los 65-75 años), donde las quejas cognitivas subjetivas parecen tener una mayor relevancia en la predicción del deterioro cognitivo, y a partir del cual comenzaría a decrecer (Wang et al., 2004).

Al contrario que lo que se muestra en otros estudios, dónde se encuentra un mayor riesgo de desarrollo del deterioro cognitivo a medida que aumenta la edad (Mitchell et al., 2014; Snitz et al., 2018), los resultados descritos pueden encontrarse relacionados con una mayor despreocupación en personas más mayores y la expresión de quejas menos

específicas (Cooper et al., 2011; Ginó et al., 2010; Slavin et al., 2010; Jonker et al., 2000). En general, en estos estudios se muestra que la tendencia de las quejas difiere tanto en el tipo como en la frecuencia, a medida que aumenta la edad. No obstante, en etapas iniciales del envejecimiento las personas presentan una menor tendencia a quejarse, lo que aumentaría el valor predictivo de las quejas a edades más tempranas (Wang et al., 2004).

En general, los resultados en estudio de la edad son diversos y señalan la influencia de múltiples procesos en el desarrollo del DCS, que varían a lo largo del proceso de envejecimiento. Por ello, en la actualidad, sigue siendo necesario determinar el rango de edad en el que las quejas cognitivas subjetivas tienen un mayor poder predictivo en el desarrollo de la demencia.

2.1.2. Sexo y género

Con relación al sexo, los resultados son controvertidos. Algunos estudios han encontrado una mayor presencia de quejas cognitivas subjetivas en mujeres (Brucki & Nitirini, 2009; Hao et al., 2020; Lucas et al., 2016). Pérès et al. (2011) analizaron las diferencias de género y el riesgo de desarrollo de demencia, en la presentación de quejas subjetivas de memoria. En una muestra procedente de la comunidad y compuesta por un total de 2901 personas mayores de 65 años, las mujeres expresaron quejas de memoria con mayor frecuencia que los hombres (67,5% en mujeres frente al 56% en hombres). Además, en relación con otro tipo de quejas, también se ha encontrado una mayor presencia de quejas de lenguaje, especialmente en la denominación, en mujeres que en hombres (Kim et al., 2003; Martins et al., 2012). Sin embargo, otros datos apuntan a una relación contraria, de forma que los hombres presentan un mayor número de quejas que las mujeres (Abdulrahman et al., 2022; Wang et al., 2004), mientras que otros no encuentran relación entre el sexo y la presencia de las quejas (Buckley et al., 2013; Mendes et al., 2008; Slavin et al., 2010).

En la relación con otras variables, Pérès et al. estudiaron la influencia del sexo, en presencia de quejas subjetivas de memoria, en el rendimiento cognitivo, en la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y en el riesgo de desarrollar demencia, entre otros. De este modo encontraron que las mujeres presentaban mayores dificultades en la realización de las AIVD, representando un 12,7% de las mujeres, frente a un 6,4% en hombres. Posteriormente, analizaron el riesgo de desarrollar demencia a los 15 años, encontrando que, en hombres, las dificultades para la realización de las AIVD aumentan el riesgo de desarrollar demencia, mientras que las quejas subjetivas de memoria no. En mujeres se observó la tendencia contraria, mientras que la presencia de las quejas subjetivas de memoria duplicaba el riesgo de desarrollar demencia, las dificultades en la realización de las AIVD no incrementaban este riesgo. Posteriormente, analizando el riesgo de progresión en diferentes periodos, tras 5 años desde la línea base (corto plazo), entre 5 y 10 años (medio plazo), entre 10 y 15 años (largo plazo), en hombres, las dificultades en AIVD sólo se asoció con un mayor riesgo de demencia a corto plazo. En las mujeres, las quejas subjetivas de memoria se relacionaron con un mayor riesgo de demencia cualquiera que fuera el periodo de riesgo considerado, incluso a largo plazo (Pérès et al., 2011). Por otro lado, Tomita et al., en esta misma línea y con una muestra de 394 participantes, mayores de 60 años, en hombres, la presencia de las quejas cognitivas subjetivas se relacionó con el rendimiento cognitivo objetivo, mientras que, en mujeres, las quejas se relacionaron con la presencia de sintomatología depresiva (Tomita et al., 2013). Por otra parte, Hesser et al., encontraron que el DCS predecía significativamente la incidencia de demencia en mujeres, pero no en hombres. No obstante, el componente de preocupación asociado a las quejas cognitivas reducía estas diferencias, mostrando igual poder de predicción en ambos sexos (Hesser et al., 2019).

2.1.3. Nivel educativo

La influencia del nivel educativo en la experiencia del DCS ha sido constatada en numerosos estudios, demostrando la capacidad para modificar el riesgo de progresión a enfermedades neurodegenerativas (Jia et al., 2021; Wang et al., 2021). No obstante, en la literatura científica, existe una gran heterogeneidad en los resultados disponibles, reflejando la diversidad conceptual y metodológica para la operativización del nivel educativo, que varía en gran medida dependiendo del sistema educativo de cada país y que se encuentra sometido a numerosos cambios a lo largo del tiempo. A pesar de que algunos resultados apuntan a una mayor presencia de DCS en personas con niveles educativos más bajos (Genziani et al., 2013; Jonker et al., 2000; Stewart et al., 2011), la mayoría indican que las quejas cognitivas subjetivas en personas con alto nivel educativo son más específicas y sensibles a la hora de identificar el riesgo de progresión a demencia (van Oijen et al., 2007). En el año 2019, Mazzeo y colaboradores, estudiaron el efecto de la reserva cognitiva en la progresión desde el DCS hasta el DCL y la demencia, en una muestra compuesta por 263 participantes, de los cuáles 154 presentaban el diagnóstico de DCS. De estos 154 participantes, 44 progresaron a DCL (*DCS-c*), con un tiempo medio de conversión de 9,53 (\pm 4,04) años, mientras que los 110 participantes restantes se mantuvieron estables (*SCD-nc*). Comparando ambos grupos encontraron que los participantes que se mantuvieron estables (*DCS-nc*) presentaban un mayor nivel educativo, en comparación con los que progresaron a DCL (*DCS-c*). Además, en el estudio del rol de la reserva cognitiva (RC) en el DCS encontraron la relación entre la RC y el rendimiento cognitivo difería en función del estado cognitivo inicial y del perfil APOE. Por otra parte, las personas con mayor RC presentaban una edad de inicio del DCS más tardía. En cuanto a la progresión de la enfermedad, la RC redujo el riesgo en aproximadamente un 8%.

Estos resultados podrían explicarse porque, en niveles educativos altos, la capacidad para compensar los cambios a nivel cognitivo se puede prolongar gracias a la reserva cognitiva, incluso en presencia de biomarcadores anormales de patología cerebral. De este modo, las quejas cognitivas subjetivas en niveles educativos altos surgen en etapas preclínicas tardías, cuando la RC ya no es suficiente para compensar los efectos de la patología a nivel cognitivo y funcional (Stern, 2012).

2.2. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con la actividad funcional

Determinar el nivel de independencia o autonomía para el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD), tanto básicas (ABVD) como instrumentales (AIVD) o avanzadas (AAVD), es fundamental a la hora de caracterizar el DCS. Siendo la independencia funcional uno de los criterios propuestos por la *SCD-I* para su diagnóstico (Jessen et al., 2014). Sin embargo, es frecuente que la presencia de las QCS se acompañe de la expresión de cambios en el desarrollo de algunas de las AVD, si bien estas suelen estar más relacionadas con el desempeño de las actividades más complejas, como las AIVD y AAVD (Rotenberg Shpigelman et al., 2019; Ryu et al., 2016) . En este sentido, las dificultades para la realización de AVD de mayor complejidad, como el manejo de las finanzas, pueden aparecer en fases preclínicas de la EA (Amariglio et al., 2015). Esa percepción de cambios en la realización de las AVD es común tanto en personas con DCS como con DCL, considerándose la pérdida de la autonomía funcional uno de los principales criterios para el diagnóstico de la demencia (Albert et al., 2011; Petersen, 2004; Winbland et al., 2004). No obstante, estos cambios se han recogido tradicionalmente a partir de escalas o cuestionarios que parten de la propia percepción de los pacientes o informantes cercanos, constituyendo en sí mismos una medida subjetiva de la ejecución de las AVD y dando lugar a diferencias en la prevalencia y tasas de conversión a demencia (Gainotti, 2010; Rösler et al., 2004).

En un estudio desarrollado por Montejo y colaboradores (Montejo et al., 2012), se analizó la relación entre la presencia de quejas subjetivas de memoria y la funcionalidad, medida a partir de dos cuestionarios, la escala de Lawton o "*Lawton Scale*" (Lawton & Brody, 1969) para las AIVD y índice de Katz o "*Katz Index*" para las ABVD (Katz et al., 1963). Cuando se analizó la escala de Lawton, a partir del criterio de "persona independiente" (no expresan dificultad en ninguna de las AVD) y "persona dependiente" (expresan dificultades en al menos una de las AVD), se encontró que el 52% de las "personas dependientes" presentaban quejas subjetivas de memoria, frente al 25,7% de las "personas independientes". Además, tras analizar el porcentaje de sujetos con quejas de memoria según las diferentes actividades funcionales, se encontró una asociación significativa con cada uno de los ítems de la escala. Siendo los ítems con mayor porcentaje de personas con quejas subjetivas de memoria, utilizar el teléfono (87,1%), tomar la medicación (82,8%) y ocuparse de los asuntos económicos (73,6%). Por otra parte, al analizar el índice de Katz, siguiendo el criterio de dependencia e independencia, en diferentes grados, encontraron que este porcentaje varía según el nivel de dependencia. Las personas totalmente dependientes presentaron más del doble de porcentaje de quejas de memoria (72,5%) que la población general. Así, los resultados mostraron que todas las variables que medían actividad funcional, a través de los diferentes instrumentos, se encontraron relacionadas con las quejas subjetivas de memoria, incluso tras controlar el efecto de la depresión y la presencia de EA.

Posteriormente, en el año 2015, Stogmann et al., analizaron las diferencias en el desempeño de las AVD en personas con DCS, frente a sujetos normales, con diagnóstico de DCS y EA, a través de la escala *Bayer Activity of Daily Living* (BADL). De este modo, encontraron diferencias significativas entre las personas con DCS y los controles en la realización de las AVD, con un incremento de las dificultades en la progresión desde la

normalidad hasta la demencia. Por otra parte, estos autores pusieron de manifiesto la importancia de atender a la sintomatología depresiva como un factor que puede modificar estas relaciones, ya que cuando se tuvieron en cuenta los resultados del inventario de Beck o “*Depression Inventory*” (BDI), las diferencias en funcionalidad entre el grupo de DCS y el grupo control se atenuaban o desaparecían (Stogmann et al., 2015).

En Cedrés et al., 2019, también se demostró la relación entre la presencia de quejas y los cambios en la funcionalidad, medida a partir de las escalas FAQ y BDRS. La información recogida a partir de estas escalas permite determinar los cambios en las AVD, tanto básicas como instrumentales, incluyendo los cambios relativos a la personalidad y conducta que influyen en el funcionamiento diario y en la realización de diferentes AVD. Los resultados aportados en el estudio confirman que la presencia de las quejas cognitivas subjetivas se encuentra asociada a los cambios en la actividad funcional especialmente a los relacionados con los cambios en personalidad y conducta. No obstante, estas relaciones fueron diferentes en función de la edad, de modo que en los menores de 60 años la presencia de quejas se relacionó con los cambios en la actividad funcional relativos a los cambios en personalidad y conducta. Mientras que en mayores de 60 años las quejas se relacionaron con cambios en la realización de las actividades del día a día.

En resumen, si bien los resultados apuntan a que las personas con quejas cognitivas subjetivas expresan mayores dificultades a nivel funcional, existen múltiples factores que afectan a esa relación, partiendo desde la percepción subjetiva de los cambios, hasta influencia de los aspectos sociodemográficos y la sintomatología depresiva.

2.3. Relación del Deterioro Cognitivo Subjetivo con el rendimiento cognitivo objetivo.

Por definición, el DCS cursa sin la evidencia de un deterioro cognitivo objetivado en pruebas neuropsicológicas estandarizadas (Jessen, Amariglio, et al., 2014), reflejando el carácter subjetivo de esta entidad. No obstante, aunque dentro de los límites de la normalidad, el rendimiento cognitivo en las personas con DCS varía individualmente. Por ello, muchos son los estudios que han tratado de esclarecer las relaciones entre la presencia de las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo, a nivel subclínico, tratando de establecer diferentes perfiles asociados a las quejas, así como la progresión a diferentes tipos de demencias.

Teniendo en cuenta el carácter subjetivo del DCS, varios estudios mostraron la ausencia de relaciones entre la presencia de las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo (Caramelli & Beato, 2008; Cedres et al., 2019; Clément et al., 2008). Por otra parte, aunque otros resultados sí muestran una asociación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo, esta podría estar explicada por la presencia de otras variables relacionadas, como aspectos sociodemográficos o el estado de ánimo, dando especial relevancia al papel de la sintomatología depresiva (Buckley et al., 2013; Minett et al., 2008; Zlatar, Muniz, Espinoza, et al., 2018).

En el año 2016, Burmester y colaboradores llevaron a cabo un trabajo de revisión sistemática y metaanálisis con el fin de esclarecer la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo, en influencia de otros factores relacionados. La heterogeneidad entre los trabajos seleccionados arrojó resultados en diferentes direcciones. Mientras que una parte de los estudios demostró una asociación entre la presencia de las quejas y el rendimiento cognitivo. Muchos de estos trabajos se

basaron en la evaluación breve del estado cognitivo general, a través de pruebas de *screening* como el *Mini Mental State Examination* (MMSE) o el “*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*” (CAMDEX) (Calabria et al., 2011; de Jager et al., 2009; Jacinto et al., 2014; Ossher et al., 2013), sin tener en cuenta la influencia de otras variables.

Teniendo en cuenta el efecto de la sintomatología depresiva, otros estudios han mostrado, también, una asociación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo. Sin embargo, estos presentaban claras limitaciones a nivel metodológico, siendo necesario esclarecer aspectos como la interacción entre las diferentes variables (Balash et al., 2013; Fernández-Blázquez et al., 2016; Grambaite et al., 2013; Steinberg et al., 2013). Tras estudiar estas interacciones, a pesar de que algunos autores apuntaron a que la relación existente entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo podría explicarse mejor por la presencia de la sintomatología depresiva (Genziani et al., 2013; Montejo et al., 2014). Otros resultados han demostrado que la relación existente entre la presencia de las quejas y el rendimiento cognitivo es independiente de la sintomatología depresiva (Amariglio et al., 2011; Benito-León et al., 2010). Estos trabajos, a diferencia de los mencionados anteriormente, incluyeron el estudio de las quejas en otros dominios cognitivos, encontrando relaciones significativas entre las quejas cognitivas y el rendimiento a nivel de lenguaje y orientación espacial, además de en la memoria.

En un estudio reciente, Topiwala et al., analizaron las relaciones entre la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, en diferentes dominios, el rendimiento objetivo y la sintomatología depresiva, en una muestra compuesta por 800 participantes procedentes de la comunidad. Sus resultados mostraron que las quejas eran un reflejo de la sintomatología depresiva pero no de marcadores de daño cerebral o de deterioro cognitivo

objetivo, tanto de forma transversal como retrospectiva (Topiwala et al., 2021). No obstante, según Brailean y colaboradores, en una muestra compuesta por 11.092 participantes mayores de 50 años, encontraron que tanto el deterioro cognitivo objetivo como subjetivo se asociaban a un incremento de la sintomatología depresiva, en una muestra poblacional. Sugiriendo que las quejas de memoria permiten identificar cambios en el rendimiento cognitivo objetivo, que no son atribuibles a los síntomas depresivos. Sin embargo, señalan que los síntomas depresivos pueden exacerbar la evaluación subjetiva negativa del propio rendimiento (Brailean et al., 2019).

Esta disparidad de resultados se puede explicar por una parte por el tipo de quejas recogidas, referidas a un único dominio, generalmente en el de la memoria. Por el modo de valorar el rendimiento cognitivo, que en muchos de los trabajos se realiza a través de evaluaciones breves del estado cognitivo general, mediante pruebas de screening. O por el tipo de análisis realizado, pudiendo omitir la influencia de otras variables en dichas relaciones. Por otra parte, estas limitaciones pueden deberse a la propia naturaleza de las pruebas neuropsicológicas en las que se valora el rendimiento cognitivo en un momento concreto, a nivel transversal, y en comparación con la media poblacional. Mientras que la propia naturaleza del DCS, como una entidad dinámica, refleja los cambios percibidos por la persona a lo largo del tiempo, es decir a nivel longitudinal e individual, pudiendo no ser apresados en este tipo de medidas (Jessen, 2014).

2.4. El Deterioro Cognitivo Subjetivo según la procedencia de las muestras: población general frente a población clínica.

En el marco de la investigación actual, aspectos como la procedencia y la selección de muestras suponen un factor determinante para el estudio y la caracterización del DCS, con importantes diferencias en su valoración y operativización que dificultan la generalización de los resultados (Burmester et al., 2016; Rabin et al., 2015). La selección

de muestras, procedentes de clínicas de memoria o de muestras poblacionales o comunitarias, afecta tanto a las características sociodemográficas como clínicas de las personas que las componen, presentando diferencias en las tasas de progresión a diferentes tipos de demencia, no solo a la demencia por Enfermedad de Alzheimer (Paradise et al., 2011; Slot et al., 2019).

Esto se debe a que, la selección de los participantes, en las muestras comunitarias o de voluntarios, se realiza siguiendo criterios probabilísticos y la presencia de las quejas cognitivas subjetivas es incidental u ocasional. Mientras que en las muestras clínicas de existe una búsqueda activa de ayuda médica, “*help seekers*”, motivada por la presencia de las propias quejas cognitivas, pudiendo reflejar diferentes patologías subyacentes (Jessen, Amariglio, et al., 2014; Jessen et al., 2020). De este modo, se asume que la generalización de los resultados obtenidos a partir del estudio de muestras poblaciones será mayor que en las clínicas, ya que comparten más aspectos con la población general.

En este sentido, existen numerosos trabajos que han tratado de determinar las características de las personas con DCS según su procedencia, tanto en muestras clínicas (Eckerström et al., 2017; Ryu et al., 2016; van Harten et al., 2018; Wolfsgruber et al., 2019; Zlatar, Muniz, Galasko, et al., 2018), como procedentes de la población general (Montejo et al., 2011, 2012, 2018; Sánchez-Benavides et al., 2018; Zhao et al., 2021) arrojando gran diversidad de resultados. Sin embargo, una parte de los trabajos se ha dirigido a esclarecer las diferencias en el DCS comparando ambas muestras.

Ya en el año 2000, Jonker y colaboradores, llevaron a cabo un trabajo de revisión sistemática con el objetivo de determinar el valor predictivo de las quejas de memoria en personas procedentes de muestras clínicas frente a las procedentes de la comunidad. Los resultados mostraron que las personas que acudían a clínicas de memoria en busca de ayuda eran más jóvenes y las quejas cognitivas subjetivas presentaban una mayor relación

con la sintomatología depresiva, que con el rendimiento cognitivo. Sin embargo, los individuos procedentes de la comunidad eran mayores y las quejas cognitivas subjetivas se relacionaban con un peor rendimiento en memoria, independientemente del nivel de sintomatología depresiva. Atendiendo al factor de búsqueda activa de ayuda, se ha encontrado que las personas que buscaron ayuda de forma activa presentaban un mayor número de quejas cognitivas subjetivas, niveles más altos de sintomatología depresiva, neuroticismo, menores niveles de conciencia, extraversión y se encontraban menos integrados socialmente, que aquellos que no buscaban ayuda (Goldberg et al., 2022; Lubitz et al., 2020).

En el ámbito del DCS, Kuhn et al., trataron de caracterizar a las personas procedentes de ambas muestras, poblacionales y clínicas, encontrando que ambos grupos de DCS presentaban un rendimiento cognitivo y una carga de amiloide cerebral similar. Sin embargo, los participantes procedentes de muestras clínicas presentaron mayores puntuaciones de depresión, una mayor progresión de la atrofia cerebral a lo largo del tiempo y un mayor número de cambios autoinformados en la realización de la AVD. No obstante, en muestras comunitarias se encontró un aumento significativo de sintomatología depresiva, a lo largo del tiempo. Destacando la importancia de prestar atención a los factores relacionados con el estado de ánimo en ambas muestras (Kuhn et al., 2019).

Recientemente, en Diaz-Galvan (2021), se operacionalizó el concepto de DCS, en una muestra extraída de la población general, a través de diferentes aproximaciones, dos guiadas por hipótesis previas y dos guiadas por los datos. Los resultados revelaron dos fenotipos principales, un fenotipo amnésico caracterizado por un patrón de atrofia cerebral propio de la enfermedad de Alzheimer (EA); y un fenotipo anómico, asociado principalmente con la patología cerebrovascular. Además, las quejas relacionadas con las

funciones lingüísticas, cuando no se refieren a la denominación, ayudaron a identificar un subgrupo con deterioro cognitivo subclínico, dificultades en las actividades de la vida diaria y un patrón de atrofia propio de la EA. La identificación de diferentes fenotipos de DCS, pone de manifiesto la necesidad de atender a los diferentes aspectos relacionados con la naturaleza o el número de quejas expresadas, en relación con factores cognitivos, clínicos y neuroanatómicos.

En ese mismo año, la revisión desarrollada por Pini y Wennberg, recogía los resultados disponibles de 44 estudios de Resonancia Magnética (RM) en personas con DCS, procedentes de muestras clínicas y de la comunidad. De forma general, los resultados reflejan un patrón de atrofia cerebral en personas con DCS en comparación con el grupo control, reafirmando la condición cognitiva de esta entidad. Sin embargo, se encuentran claras diferencias dependiendo de la procedencia de los participantes. Nueve de once estudios seleccionados, mostraron un patrón de atrofia cerebral en regiones típicas de EA (hipocampo, corteza temporal y parietal) en personas procedentes de la comunidad, representando una mayor proporción que en los procedentes de clínicas de memoria, cerebral. Los participantes procedentes de clínicas de memoria presentaban un patrón de atrofia cerebral más generalizado y heterogéneo, implicando diferentes áreas cerebrales, entre las que se encuentran el tálamo, corona radiata y Núcleo Basal de Meynert (NBM). Además, a pesar de que algunos estudios encontraron un menor volumen de la amígdala en muestras poblacionales, las muestras clínicas representan un grupo más heterogéneo, con mayor probabilidad de presentar sintomatología depresiva comórbida y un patrón de neurodegeneración más complejo (Pini & Wennberg, 2021).

En resumen, existen importantes diferencias en función de la selección de los participantes y su procedencia, resaltando la importancia de atender a los diferentes

patrones de afectación cerebral y el riesgo de progresión a diferentes tipos de demencia, no solo EA.

2.5. El Deterioro Cognitivo Subjetivo en el riesgo de progresión a demencia.

Como hemos visto, la comunidad científica ha mostrado gran interés por determinar el rol del DCS para predecir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en un futuro y/o demencia (Abdulrahman et al., 2022; Anatolevich Parfenov et al., 2020; Jessen, Wolfsgruber, et al., 2014; Mendonça et al., 2016; Mitchell et al., 2014; Neto & Nitrini, 2016; Parnetti et al., 2019; Pike et al., 2021; van Harten et al., 2018). Entre ellos, los estudios de revisión sistemática incluyen investigaciones de corte longitudinal que estudian el riesgo de progresión a enfermedades neurodegenerativas, tanto DCL como demencia (Mendonça et al., 2016; Neto & Nitrini, 2016; Parnetti et al., 2019; Pike et al., 2021). Los resultados más recientes, recogidos en la revisión de Pike et al. (2021) y extraídos de un total de 59 estudios que determinan el riesgo de progresión a demencia y DCL, señalan que las personas con DCS presentan el doble de riesgo para el desarrollo tanto de demencias como de DCL, que las personas sin DCS. Resaltando la importancia del estudio de los factores que modulan el riesgo de desarrollar DCL o demencia, en personas con DCS, como la edad, la selección de la muestra y la preocupación por el diagnóstico del DCS en el desarrollo del deterioro cognitivo. No obstante, tras esta revisión, los autores resaltan la carencia de resultados disponibles hasta el momento en la literatura científica, que impidieron la identificación de diferentes tipos de demencia y la elaboración de diferentes subgrupos en el riesgo de progresión.

En la actualidad, son muchos los estudios, que tratan de determinar el riesgo de progresión a demencia sin especificar el tipo de demencia, mientras que otros se centran en un tipo de demencia concreto, normalmente EA (Abdulrahman et al., 2022; Eckerström et al., 2017). En este aspecto, Slot et al. (2019) trataron de determinar tanto

la incidencia como las tasas de progresión a de diferentes tipos de demencia en DCS, resaltando la importancia de atender a la selección de los participantes y su procedencia. Los resultados mostraron que en personas con DCS las tasas de incidencia de demencia alcanzaban un 17,7 por mil personas al año. De las cuáles un 11,5 se deben a EA, frente a un 6,1 por otro tipo de demencias no EA. En cuanto a las tasas de progresión a demencia, las muestras procedentes de clínicas de memoria presentaron un mayor porcentaje de casos de Demencia por Cuerpos de Lewy y Demencia Frontotemporal, mientras que en las muestras comunitarias fue más frecuente el diagnóstico de Demencia Vasculare. No se encontraron diferencias en el diagnóstico de demencia por EA según la procedencia de las muestras, siendo el diagnóstico más frecuente tanto en muestras clínicas como poblacionales.

Por otra parte, dada la importancia de la detección de biomarcadores fisiopatológicos de la EA para el diagnóstico temprano, son varios los estudios que han su relación con las quejas cognitivas y el DCS, para determinar el riesgo de progresión tanto a DCL como a EA (Chipi et al., 2019; Parnetti et al., 2019). En la revisión y posterior metaanálisis desarrollado por Parnetti et al. (2019) concluyeron que en presencia de biomarcadores positivos prototípicos de EA existe un riesgo alto de desarrollar DCL o demencia en las diferentes fases del continuo de la EA, desde la normalidad cognitiva y el DCS hasta el DCL. Concretamente se identificaron un total de 2792 artículos que estudiaban el riesgo de progresión a EA en presencia de Amiloide- β 1-42 en líquido cefalorraquídeo (LCR), t-tau y p-tau, o relación $A\beta$ 42/tau, o PET-amiloide incluida cualquier evaluación del trazador de amiloide a través de escalas visuales o medidas cuantitativas. No obstante, los estudios arrojan diferencias en la prevalencia de los biomarcadores descritos debido a las inconsistencias metodológicas existentes entre investigaciones, que dificultan la extracción de conclusiones.

En el trabajo desarrollado por Eckerström et al., se estudió el riesgo de progresión clínica, en el continuo de EA, desde el DCS. Para ello, clasificaron a los participantes con DCS en diferentes grupos en función de la duración del DCS (*SCDplus*) y la presencia de biomarcadores y APOE (*SCDplusbio*). Además, en función de la presencia de los diferentes biomarcadores se clasificó a los participantes según los estadios (de 0 a 3) propuestos por la NIA-AA, donde uno de los criterios es la presencia de normalidad cognitiva: a) NIA-AA estadio 0, niveles normales de A β 42 y tau; b) NIA-AA estadio 1, valores de A β 42 patológicos y tau normal; c) NIA-AA estadio 2, valores anormales de A β 42 y tau y d) NIA-AA estadio 3, valores anormales de A β 42 y tau en presencia de deterioro cognitivo subjetivo. De forma general, encontraron que el 39% de las personas con DCS presentaron deterioro cognitivo en el seguimiento, incrementándose hasta el 43% en el grupo *SCDplus* y hasta un 48% en el grupo *SCDplusbio*. En cuanto al riesgo de desarrollar demencia, el 10% de las personas con DCS progresaron a demencia, frente a un 13% en el grupo *SCDplusbio*. Siendo el grupo NIA-AA estadio 2 el que presentó la mayor tasa de progresión tanto del deterioro cognitivo (81%) como de desarrollar demencia (24%) (Eckerström et al., 2017). Por otro lado, según Liew (2022), el DCS y la presencia de APOE se asociaron de forma independiente con el riesgo de desarrollar DCL o demencia, encontrándose el mayor riesgo cuando ambas condiciones coincidían. Además, el riesgo de progresión clínica fue mayor en mujeres mayores. Así el 50% de las mujeres mayores desarrolló DCL o demencia a los 12,1 años, en ausencia de DCS y APOE, reduciéndose este periodo a 8,1-10,3 años cuando se daba al menos una de las condiciones, DCS o APOE, y a 4,4 años cuando se dieron ambas condiciones, DCS más APOE (Liew, 2022).

Teniendo en cuenta la combinación diferentes factores, se ha estudiado la influencia de variables sociodemográficas, estado de salud física y factores psicosociales en el riesgo

de desarrollar demencia. Encontrando que, en comparación con aquellos participantes que se mantuvieron estables, los que progresaron a DCL presentaban historia de accidentes cerebrovasculares, menor nivel educativo, peor rendimiento cognitivo, menor volumen de la amígdala y mayor número de lesiones en sustancia blanca (Yue et al., 2020).

En relación con el estado de ánimo, la revisión y posterior metaanálisis desarrollado por Desai y colaboradores muestra el resultado de 12 trabajos sobre el riesgo de progresión del deterioro cognitivo, así como el desarrollo de DCL o demencia. Sus resultados mostraron que la depresión no incrementó el riesgo de progresión clínica o patología, mientras que la sintomatología ansiosa y la preocupación relacionada con el DCS sí incrementó este riesgo, tanto para el desarrollo de DCL como de demencia (Desai et al., 2021). No obstante, otros estudios, como el desarrollado por Liew en el año 2019, muestran que el DCS y la sintomatología depresiva se asocia de forma independiente con el desarrollo de DCL o demencia, incrementándose este riesgo cuando ambas condiciones concurren. La mitad de las personas con ambas condiciones presentaron un periodo de conversión a DCL o demencia de 7,2 años, frente a 12,2 años en personas sin DCS o sin depresión (Liew, 2019).

La mayoría de los resultados disponibles apuntan a un aumento del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencias en presencia de DCS. Destacando la importancia de atender a los factores relacionados que pueden incrementar este riesgo, como aspectos sociodemográficos, presencia de biomarcadores de neurodegeneración y genéticos, la procedencia y la selección de los participantes y los factores emocionales o relativos al estado de ánimo. Así como la necesidad de estudiar las interacciones de estos factores en el riesgo de progresión a otros tipos de demencia, no solo EA.

3. Neurodegeneración en el DCS: más allá del Alzheimer.

3.1. Medidas de la anatomía cerebral a partir de imágenes de resonancia magnética (RM).

La necesidad de establecer marcadores objetivos en el contexto del DCS ha sido uno de los principales retos de la investigación en este campo. Por ello, muchos de los trabajos han tratado de identificar biomarcadores, a nivel fisiológico o de neuroimagen, que permitan el diagnóstico temprano de la enfermedad. Esclarecer las relaciones entre la presencia de las quejas cognitivas subjetivas y los diferentes biomarcadores de patología facilitaría el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas incluso años antes de que aparezcan los primeros signos de deterioro objetivo. En el siguiente apartado describiremos los principales resultados, disponibles en la literatura científica, en relación con los biomarcadores de neuroimagen, medidos a nivel de sustancia gris (SG) y de sustancia blanca (SB).

El estudio de la anatomía cerebral, tanto de la SG como de la SB, a través de medidas obtenidas mediante imágenes de Resonancia Magnética (RM), aportan información fundamental para determinar el grado de atrofia cerebral, presente tanto en el envejecimiento normal como en procesos neurodegenerativos. El uso de este tipo de técnicas permite objetivar, de una forma no invasiva e *in vivo*, la disminución del volumen y el grosor de la corteza cerebral, como reflejo de la pérdida neuronal y sináptica, entre otros procesos, como la afectación de la glía o de los vasos sanguíneos. Esto posibilita la delimitación de diferentes patrones de afectación, el establecimiento de diagnósticos más precisos e incluso la monitorización de la progresión de la atrofia, especialmente relevante en procesos patológicos (Weiner et al., 2017).

3.1.1. Estudio de la sustancia gris en el DCS: medidas de volumen y grosor cortical.

La obtención de imágenes a través de RM, es uno de los principales métodos elegidos para el diagnóstico temprano de la enfermedad, demostrando su utilidad, para el diagnóstico en las fases iniciales de la demencia, especialmente en la EA (Habib et al., 2017; Jack et al., 2010; Mak et al., 2017) y su capacidad para clasificar correctamente a personas con EA, frente a personas sanas (Klöppel et al., 2008). Además, en el continuo de la EA, el análisis del volumen de estructuras temporomediales ha conseguido predecir de manera fiable la progresión de DCL a demencia (Devanand et al., 2008). Por otra parte, otros estudios volumétricos se han centrado en el análisis de las estructuras que conforman el sistema colinérgico, por su implicación en el deterioro cognitivo (Cai et al., 2012; Harati et al., 2008), asociado al envejecimiento (Bartus et al., 1982; Drachman & Leavitt, 1974) y el desarrollo de demencia por EA (Kilimann et al., 2014). En general, los resultados confirman la relación entre el volumen del cerebro basal anterior del sistema colinérgico y el rendimiento cognitivo global en el envejecimiento (Lammers et al., 2018).

En el ámbito de las quejas cognitivas subjetivas y el DCS se ha estudiado la relación con diferentes marcadores de patología cerebral, medidos a través de RM (Rabin et al., 2017; Wang et al., 2020). Concretamente, en presencia de quejas subjetivas de memoria se ha encontrado una disminución tanto del volumen como del grosor cortical, en áreas generalmente relacionadas con la demencia tipo Alzheimer (Jessen et al., 2006; Meiberth et al., 2013; Scheef et al., 2012; Striepens et al., 2010).

En el año 2006, Saykin y colaboradores, tratando de establecer una base neural para las personas con quejas cognitivas subjetivas. Estudiaron las diferencias en SG entre personas con DCS, personas con DCL y personas sanas sin quejas. Las personas con

quejas cognitivas subjetivas presentaron un patrón de afectación similar a las personas con DCL, encontrándose una menor densidad en el lóbulo temporal medial y un menor volumen hipocampal, que situó a las personas con quejas en un nivel intermedio entre las personas sin quejas y con DCL (Saykin et al., 2006). Posteriormente, Peter et al., analizaron la relación entre los patrones de sustancia gris y el rendimiento en memoria, en una muestra de 24 personas con quejas subjetivas de memoria. Los resultados mostraron que las personas con quejas subjetivas de memoria diferían significativamente de los controles, mostrando un patrón de afectación de la SG similar al característico de la EA, especialmente en las áreas del hipocampo y parahipocampales (Peter et al., 2014). En esta misma línea, a nivel longitudinal, se demostró que la asociación entre la atrofia hipocampal y las quejas de memoria estaba presente de forma persistente durante los seguimientos realizados a lo largo de 4 años. Además, esta relación podía explicarse, solo de forma parcial, por variables relacionadas con el estado de ánimo (Cherbuin, Sargent-Cox, et al., 2015).

En el trabajo de revisión realizado por Wang y colaboradores, en el año 2020 se recogen los principales hallazgos sobre los avances de la neuroimagen en el DCS, dentro del contexto de la EA, disponibles en la literatura científica hasta el momento. A través de la información extraída a partir de 114 artículos, los resultados obtenidos sobre los cambios de la SG en el DCS son heterogéneos y en algunos casos contradictorios. Algunos estudios han observado una disminución del volumen del hipocampo en individuos con DCS a nivel transversal y longitudinal, con una disminución anual del 1,9%, mientras que otros estudios no encontraron cambios significativos (Wang et al., 2020).

Más recientemente, Cedrés et al., (2021) analizaron la neurodegeneración de la SG, a través de las medidas de grosor cortical y el volumen del hipocampo, en personas con

DCS. En primer lugar, analizaron estos cambios en relación con la edad de las personas y posteriormente se analizó su interacción con la neurodegeneración de la SB. Los resultados mostraron que un mayor número de quejas cognitivas subjetivas se relacionó con un menor grosor cortical en áreas frontales, la ínsula y el área temporal lateral del hemisferio derecho. Además, se pudo confirmar que una mayor edad se asoció a una mayor disminución del grosor cortical a lo largo de toda la corteza cerebral, con una tendencia a evitar las áreas occipitales. Por otra parte, en relación con el deterioro de la SB, en si bien ambos procesos se encuentran asociados a un incremento de las quejas cognitivas subjetivas, los cambios en SG parecían tener una mayor contribución en los procesos de neurodegeneración presentes en el DCS, destacando la afectación en regiones no implicadas en la EA (Cedres et al., 2021).

En general, la mayoría de los resultados destacan la capacidad de las técnicas de neuroimagen para discriminar a las personas con DCS, entre personas sanas, con DCL o demencia. Lo cual apoya al valor de las quejas cognitivas subjetivas como predictores del deterioro cognitivo futuro, contribuyendo a la detección temprana de procesos neurodegenerativos, antes de que aparezcan los primeros signos de deterioro cognitivo o funcional. La evidencia muestra que las personas con DCS presentan patrones de afectación de sustancia gris que los diferencian de otros dentro del continuo de la EA, desde la normalidad. Sin embargo, la mayor parte de los resultados centran sus esfuerzos en esclarecer estos patrones en presencia de quejas específicas de memoria o se centran en el análisis de aquellas regiones cerebrales relacionadas con la demencia tipo Alzheimer. De este modo, se descuidan las relaciones con otro tipo de quejas y/o regiones cerebrales que puedan reflejar otro tipo de procesos neurodegenerativos en relación con otros tipos de demencia.

3.1.2. Estudio de la sustancia blanca en el DCS: análisis a nivel macro y microestructural.

Los cambios cerebrales a nivel anatómico, medidos a través de imágenes de RM, no se restringen al deterioro de la SG, reflejando también cambios a nivel de sustancia blanca (SB), como resultado de otros procesos subyacentes, que afectan por una parte a nivel vascular (Cedres et al., 2021; Maillard et al., 2012) y por otra a nivel de conexiones sinápticas y dendríticas (Song et al., 2003; Weiner et al., 2017)

3.1.2.1. Análisis de la sustancia blanca a nivel macroestructural.

En los estudios de neuroimagen, los cambios en la sustancia blanca pueden ser medidos a nivel macroestructural, a través de anomalías en la señal del tejido cerebral “*White matter signal abnormalities*”, (WMSA) (Riphagen et al., 2018). Dependiendo de los parámetros determinados y las secuencias de RM seleccionadas para su medida, los cambios pueden ser apreciados en las imágenes como hipointensidades o hiperintensidades en el tejido que comprende la SB. Las hipointensidades son objetivables en las imágenes obtenidas mediante las secuencias de RM ponderadas en T1, mientras que las hiperintensidades son observables en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR (Cedres et al., 2019; Leritz et al., 2014; Riphagen et al., 2018).

Algunos datos muestran cambios a nivel de SB, en el transcurso del envejecimiento normal, hasta el desarrollo de procesos patológicos (Habes et al., 2018; Morrison et al., 2022). Observándose un deterioro del tejido relacionado con el deterioro cognitivo, que es objetivado a través de la cantidad y/o volumen de las lesiones, medidas como hiper e hipointensidades (Debette et al., 2018; Maillard et al., 2012; Riphagen et al., 2018; Yeung et al., 2022). En el año 2000, De Groot y colaboradores estudiaron la relación entre la presencia de lesiones en SB en diferentes regiones, periventricular y subcortical, y la

disfunción cognitiva, medida a través de una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. Para ello, seleccionaron una muestra compuesta por 1077 participantes mayores de 60 años, procedentes de la comunidad. Sus resultados mostraron diferentes patrones de afectación cognitiva en función de la localización de las lesiones, especialmente en relación con la velocidad de procesamiento. Además, las lesiones situadas en las áreas periventriculares presentaron una mayor relación con el deterioro cognitivo, que aquellas situadas en regiones subcorticales (de Groot et al., 2000). Más tarde, Godin et al., (2010), en un estudio longitudinal, analizaron la relación entre la presencia de lesiones en SB y la gravedad del deterioro cognitivo, en una muestra compuesta por 1701 participantes, sin demencia y con edades comprendidas entre los 65 y 80 años. Demostrando que el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo grave, así como la tasa de deterioro cognitivo, aumentaban de forma significativa en aquellas personas que presentaban un mayor volumen de lesiones en SB y menor volumen hipocampal.

Todo ello conllevó un aumento de los estudios que centraron sus esfuerzos en analizar las relaciones entre la neurodegeneración del a SB en relación con envejecimiento patológico y las demencias. En este sentido, el trabajo desarrollado por, Hu y colaboradores en el año 2021, recoge los principales hallazgos en el estudio de la relación entre la presencia de hiperintensidades en SB y el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y/o demencia. Para ello, seleccionaron un total de 36 estudios de corte transversal, de los cuáles cinco estudiaban la relación entre las hiperintensidades de SB y el rendimiento cognitivo y el resto la relación con la demencia característica por EA. Tras su posterior metaanálisis encontraron que la presencia de hiperintensidades en SB suponía un aumento del riesgo de desarrollar tanto deterioro cognitivo como demencia. En este sentido, los resultados indicaban un riesgo de desarrollar tanto demencia tipo Alzheimer como Demencia Vascular (DV). Asimismo, el riesgo de desarrollar EA aumentaba en relación

con la severidad de las hiperintensidades de SB, especialmente de áreas periventriculares (Hu et al., 2021).

A pesar de que algunos estudios han tratado de esclarecer las relaciones entre las anomalías de la señal en SB en el contexto de la EA (Hu et al., 2021; McAleese et al., 2021; Rizvi et al., 2021), la mayoría de ellos han destacado su utilidad como indicadores de posible patología cerebrovascular subyacente, en relación con otros tipos de demencia como la DV (Bos et al., 2018; Cedres et al., 2021; Frey et al., 2019; Hilal et al., 2017; Maillard et al., 2012; Schiffmann & van der Knaap, 2009). De este modo, las lesiones de SB se asocian frecuentemente con alteraciones del flujo sanguíneo y, por ende, con diferentes factores de riesgo cardiovascular (Miwa et al., 2014; Wegener et al., 2021). En general, se relacionan con la presencia de diferentes patologías cerebrovasculares y son consideradas como un indicador de la enfermedad de pequeño vaso (Pantoni, 2010; Pavlovic et al., 2014; Rizvi et al., 2021; Wardlaw et al., 2013), de los accidentes cerebrovasculares (Miwa et al., 2014) y de una mayor mortalidad (Ghaznawi et al., 2021; Rensma et al., 2018).

En esta línea, Pavlovic et al., (2014) trataron de determinar los predictores del deterioro cognitivo y el desarrollo de demencia, en un estudio de corte longitudinal, con una muestra compuesta por 294 participantes con enfermedad de pequeño vaso (EPV). Los resultados mostraron que el rendimiento cognitivo se encontraba asociado a una mayor severidad de las hiperintensidades de sustancia blanca, así como un mayor número de infartos lacunares en la línea base, resultando los mejores predictores del deterioro cognitivo en presencia de EPV. Por otra parte, en relación con las variables relacionadas con el estado de ánimo, este estudio sugiere una posible asociación entre el grado de las lesiones de SB, en el contexto de la EPV y el desarrollo de sintomatología depresiva.

En el estudio del DCS, se han encontrado evidencias de que las personas con quejas cognitivas subjetivas presentan un mayor número de lesiones en sustancia blanca (Dhana et al., 2022; Stewart et al., 2011), relacionados con la patología cerebrovascular (Benedictus et al., 2015; Kearney-Schwartz et al., 2009). En un estudio desarrollado por van Rooden et al., 2018 trataron de esclarecer la relación entre la EPV, medida a través de diferentes marcadores de patología vascular, en 67 personas de mediana edad con y sin DCS. Los resultados mostraron que una mayor carga de hiperintensidades de SB se asociaba a un mayor número de quejas cognitivas subjetivas, demostrando su capacidad para predecir el DCS, independientemente del rendimiento cognitivo, la presencia de sintomatología depresiva, rasgos de personalidad y del APOE. Además, destacaron la influencia de los factores de cerebrovasculares en la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, en relación con el desarrollo de demencias de tipo vascular (van Rooden et al., 2018). Posteriormente, en 2021, en una muestra de 200 personas con DCS, se encontró que el aumento de la carga de hiperintensidades de la SB y de A β se asociaron, de forma independiente, con un peor rendimiento de la memoria episódica en el DCS. Mostrando un efecto acumulativo de ambos factores en el empeoramiento cognitivo (Ortega et al., 2021).

En esta línea, Yue et al., (2020) estudiaron, en una muestra compuesta por 76 participantes con DCS, las variables relacionadas su progresión. Para ello, analizaron las diferencias entre aquellas personas con DCS que progresaron a DCL y aquellas que se mantuvieron estables, en relación con diferentes variables sociodemográficas, de neuroimagen y de riesgo cardiovascular. Encontrando que las personas con DCS que progresaron a DCL un menor rendimiento cognitivo global en la línea de base, presentaban antecedentes de accidentes cerebrovasculares, un nivel educativo más bajo,

un menor volumen de amígdala izquierda y de los tractos de SB del área derecha del surco temporal superior derecho.

Más recientemente, Diaz-Galvan y colaboradores (2021), analizaron diferentes perfiles cognitivos en personas con DCS, en relación con diferentes biomarcadores de patología cerebral. Sus resultados muestran que las quejas de escritura, producción y comprensión del lenguaje se asocian al deterioro de la memoria verbal episódica y se encuentran relacionadas con un patrón de atrofia característico de la EA. Mientras que las quejas relacionadas con la búsqueda de palabras se asociaron con el deterioro subclínico de las funciones ejecutivas y premotoras. Aunque también mostraron encontrarse relacionadas con el funcionamiento en memoria, la búsqueda de palabras parecía estar más estrechamente relacionada con la presencia de WMSA que con la atrofia característica de la EA.

No obstante, otros estudios señalan que, aunque las quejas se relacionaron como una mayor cantidad de lesiones en SB en la línea base, estas relaciones no se observaron a nivel longitudinal, en su posterior seguimiento (Blom et al., 2019). En la revisión y posterior metaanálisis, desarrollado por Clancy y colaboradores en el año 2021, no encontraron una relación en la presencia de las hiperintensidades de la SB con las quejas subjetivas de memoria, a diferencia de otros factores como la apatía, la fatiga y el delirio (Clancy et al., 2021).

Si bien los resultados en el ámbito del DCS, en relación con los cambios de SB medidos a nivel macroestructural, reflejan resultados diversos y, en ocasiones, contradictorios, la tendencia general pone de manifiesto la importancia atender a estos cambios en el contexto de posible enfermedad cerebrovascular subyacente. No obstante, la heterogeneidad de los resultados obtenidos destaca la necesidad de desarrollar estudios

longitudinales que confirmen la capacidad predictiva de los cambios en la señal de SB, como biomarcadores de patología cerebrovascular subyacente.

3.1.2.2. Análisis de la sustancia blanca a nivel microestructural.

Cada vez son más las investigaciones dirigidas al estudio de las alteraciones de la sustancia blanca a nivel microestructural, en relación con el deterioro cognitivo y la demencia, cuyo número ha crecido de forma considerable en los últimos años (Mak et al., 2017; Tae et al., 2018; Yap et al., 2013). El análisis de los cambios en la microestructura de la SB se realiza habitualmente mediante la secuencia de Tensor de Difusión, “*diffusion tensor imaging*” (DTI), cuyo uso como medida de neurodegeneración ha mostrado ser útil para la detección en las fases iniciales de procesos neurodegenerativos (Hong et al., 2019; Torres-Aleman et al., 2020; Wang et al., 2021) .

La secuencia DTI permite detectar cambios en la difusión del agua en los tejidos cerebrales. En la difusión difiere en función de los tejidos, pudiendo considerarse como isotrópica o anisotrópica en función de la dirección del movimiento. En la difusión isotrópica el agua se mueve libremente en el espacio, en todas las direcciones. Mientras que en la difusión anisotrópica existe una dirección dominante del movimiento en un determinado tejido, condicionado por la presencia de barreras anatómicas y fisiológicas, como ocurre a lo largo de los tractos y fibras de la SB. El movimiento del agua transcurre en una determinada dirección a lo largo de los axones y vainas de mielina (Martín Noguero & Martínez Barbero, 2017) (ver Figura 3). De este modo, los cambios en el desplazamiento del agua en estos tejidos son utilizados como una medida de la integridad de las fibras y tractos de la SB a nivel microestructural, estimando la direccionalidad del agua en tres ejes (Song et al., 2003).

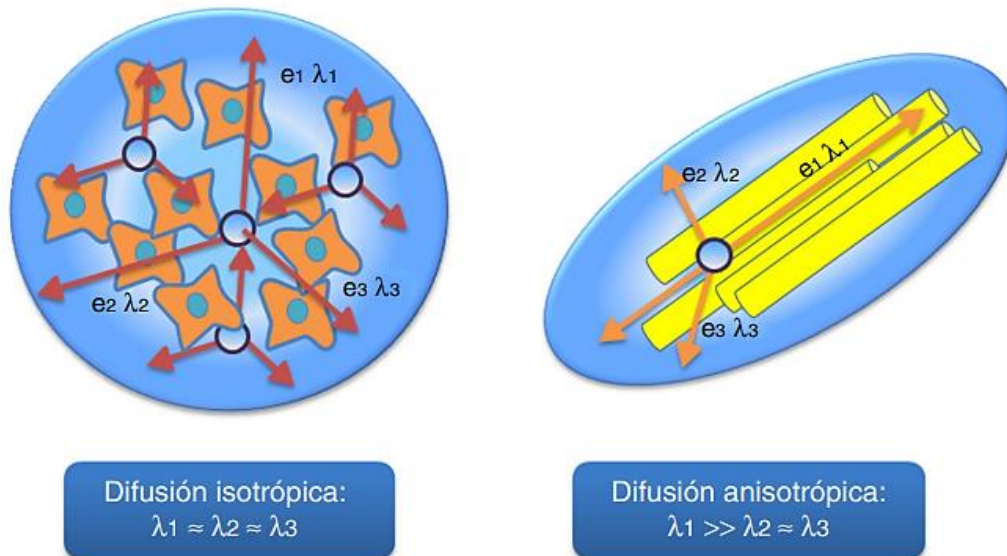


Figura 3. Tipos principales de movimiento del agua en los tejidos. Difusión isotrópica y difusión anisotrópica. En el caso de la difusión isotrópica no encontraremos diferencias significativas entre la magnitud de los 3 ejes principales ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$). Si existe una difusión anisotrópica del agua, encontraremos una dirección dominante axial del movimiento del agua a lo largo del eje mayor del axón ($\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$) con respecto a los 2 ejes menores (perpendiculares). Tomada de Martín y Martínez, 2017.

A través del estudio de la direccionalidad del agua a partir de los diferentes ejes se pueden extraer diferentes índices o parámetros, relacionados con diferentes procesos fisiopatológicos, contribuyendo a la realización de diagnósticos más precisos. El índice más utilizado en los estudios de DTI es la Anisotropía Fraccional (AF), que refleja el grado de anisotropía del tejido. Aporta información sobre la dominancia en la dirección del movimiento del agua, y varía desde 1 hasta 0, siendo 1 el nivel máximo de anisotropía y 0 el nivel máximo de isotropía. La AF puede ser considerada como un biomarcador de integridad axonal, siendo muy sensible a cualquier alteración en el tejido de la SB y encontrándose afectada en diversas patologías. Sin embargo, precisamente por este motivo, el índice de AF parece tener una menor especificidad, resultando ser sensible a un gran número de condiciones patológicas y dependiente de los cambios en la DR y DA. Además, existen diferentes condiciones que pueden afectar a la interpretación del índice de AF, especialmente en los cruces de fibras y tractos de la SB. Esto es debido a que

existen numerosas áreas cerebrales en las que se producen cruces entre los haces de fibras que componen los tractos de la SB donde la AF es baja, pudiendo reflejar cambios significativos en la AF sin que existan alteraciones en la sustancia blanca (Alexander et al., 2007; Riphagen et al., 2018; Winston, 2012).

A partir de la difusión del agua en los tres ejes principales se pueden extraer los parámetros de Difusividad Media (DM), Difusividad Axial (DA) y Difusividad Radial (RD). La DM se obtiene a partir del valor medio de los tres ejes principales y refleja cambios en la microestructura de los tejidos, siendo uno de los índices más utilizados en los últimos años. Por su parte, la DA refleja el movimiento del agua a través del eje principal, de forma longitudinal, cuya alteración indica una pérdida de integridad de la conducción axonal o una lesión neuronal que afecta, principalmente, al flujo a través de los axones, con un mecanismo similar al que ocurriría en la degeneración walleriana. La DR se obtiene a partir de los dos ejes menores, perpendiculares al eje principal, y viene determinada por las vainas de mielina, proporcionando información sobre la integridad de estas (Fox et al., 2011; Martín Noguero & Martínez Barbero, 2017).

En el ámbito del envejecimiento y las demencias, la investigación de los cambios en la microestructura de la SB, a través de los diferentes parámetros de la secuencia de DTI, no ha parado de crecer. En el estudio de las relaciones entre los diferentes parámetros y la edad, Yap y colaboradores encontraron que desde el nacimiento hasta la década de los 50, la AF incrementa y mientras que la DM, la DA y la DR decrecen. A partir de entonces esa tendencia se invierte, observándose un decremento de la AF y un incremento de la DM, DA y DR, que se ve acelerado durante el envejecimiento y aumenta cada año (Yap et al., 2013). Algunos estudios apuntan a que estos cambios, en ausencia de patología, muestran un patrón de afectación antero-posterior, siendo los sistemas frontales los más afectados por el efecto de la edad (Sullivan et al., 2010; Sullivan, Zahr, et al.,

2010). Mientras que otros resultados encuentran un deterioro en regiones parietales, occipitales y temporales, en menor medida (Sexton et al., 2014).

En relación con el envejecimiento patológico, en el continuo de la demencia por EA y en línea con la hipótesis de la cascada amiloide, los cambios a nivel microestructural precederían a los cambios a nivel macroscópico (Hardy & Higgins, 1992; Jack et al., 2010). Existiendo datos que demuestran la asociación entre la presencia de amiloide cerebral y las medidas de DTI, en el contexto de EA y encontrando relaciones entre los niveles de AF y MD con la carga de amiloide en múltiples regiones, generalmente implicadas en la EA (Racine et al., 2014; Teipel et al., 2019). En este sentido, algunos resultados apuntan a que, en presencia de quejas cognitivas subjetivas, los cambios en SB son independientes y preceden a los cambios en SG, demostrando la importancia de prestar atención a los diferentes factores que contribuyen a incrementar la capacidad predictiva del DCS (Hong et al., 2015, 2016). Mientras que otros señalan que, en el DCS, los procesos de neurodegeneración de la SG y la SB se encuentran relacionados, afectando a áreas diversas, probablemente en relación con otras patologías no EA (Cedres et al., 2021).

En un estudio desarrollado por Agosta y colaboradores encontraron que, en comparación con controles, las personas con EA presentaban un aumento de la DM global de la SB, incluyendo los tractos límbicos, y un decremento de la AF restringida al tracto parahipocampal, el fórnix y regiones parietales inferiores. Además de un incremento de la difusividad axial y radial, únicamente en los tractos que conectan con la corteza frontal y el esplenio del cuerpo calloso. Encontrándose una relación anatómica entre las lesiones de SB en pacientes con EA y la atrofia objetivada en SG (Agosta et al., 2011). Más tarde, Mayo et al., (2017) llevaron a cabo un estudio longitudinal con una muestra compuesta por 34 participantes con EA, donde encontraron que los cambios en AF se producían de

forma anual, tanto en los controles como en EA, aunque en estos últimos los cambios afectaban a áreas más amplias y se relacionaban de forma más específica con regiones temporomediales.

No obstante, el DTI también han mostrado ser una técnica eficaz para la detección de cambios en la sustancia blanca en relación con otro tipo de patologías, como la enfermedad cerebrovascular y en relación con otro tipo de demencias, como la demencia vascular (Black et al., 2009; Salat et al., 2012; Zhou et al., 2008). Además, el análisis topológico de los cambios en los diferentes índices ha permitido diferenciar los patrones de afectación de la SB en personas con EA y personas con demencias de tipo vascular. Encontrando que estas últimas presentan un patrón de afectación global, que afecta a gran parte de la SB cerebral, mientras que el patrón de afectación en la EA se restringe a áreas más relacionadas con este tipo demencia, como los lóbulos temporales y el hipocampo (Salat et al., 2012). Más recientemente, esta secuencia ha sido utilizada para el estudio de la integridad de los tractos involucrados en el sistema colinérgico, en relación con la patología cerebrovascular y el rendimiento cognitivo (Liu et al., 2017; Nemy et al., 2020). En el estudio desarrollado por Nemy y colaboradores, analizaron las proyecciones de la SB del NBM, a través de la secuencia de DTI, en personas cognitivamente sanas, procedentes de la comunidad. Así como su relación con las hipointensidades de SB, presentes en la EPV, y las funciones cognitivas relacionadas con el sistema colinérgico. Sus resultados muestran que la pérdida de la integridad de los tractos que conforman el sistema colinérgico y la edad, se encuentran fuertemente asociadas al rendimiento cognitivo en memoria y atención, a diferencia de la EPV y el volumen del NBM (Nemy et al., 2020).

Los estudios de DTI han mostrado su eficacia a la hora de la detección temprana en fases preclínicas de demencia, existiendo datos que señalan que los cambios de la SB,

a nivel microestructural, serían mejores predictores del deterioro cognitivo que los marcadores extraídos del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (Selnes et al., 2013). En este estudio, de corte longitudinal, analizaron los cambios en SB medidos a través de los diferentes índices de DTI. Los resultados demostraron la capacidad predictiva de los índices de DM, DR en relación con el rendimiento cognitivo y la atrofia del lóbulo temporomedial en pacientes en estados preclínicos de demencia, tanto DCS como DCL. El análisis de los diferentes índices ha permitido distinguir a aquellas personas con DCS, situándolas entre la normalidad y el DCL y la demencia, generalmente en el continuo de EA (Brueggen et al., 2019; Li et al., 2016).

En un estudio reciente de Venneri et al., (2022), estudiaron los cambios en SB medidos a través de DTI en 23 personas con DCS, en comparación con 30 controles sanos. Encontraron que las personas con DCS presentaban una peor integridad de la SB, en el giro frontal superior izquierdo, en la corteza cingulada anterior derecha y en el giro lingual izquierdo, que los controles. En relación con las quejas cognitivas subjetivas, generalmente, se ha encontrado un decremento en la AF, un incremento de la DM y la DR, que afectan a áreas extensas de SB e implican regiones relacionadas con la EA en fases iniciales, como el hipocampo, el lóbulo temporomedial, la corteza cingulada posterior (Li et al., 2016; Ohlhauser et al., 2019). Sin embargo, los resultados en este ámbito son diversos y muestran diferentes patrones de afectación de la SB (Brueggen et al., 2019; Hong et al., 2015 Ryu et al., 2018).

Por otra parte, a pesar de que muchos de los estudios en DCS se han centrado en el análisis de la AF, otros muestran que los índices de DM y DR podrían ser mejores predictores del deterioro cognitivo futuro (Selnes et al., 2013). En este sentido, Archer et al., (2021) encontraron que el índice de DTI que mostró una mayor relación con el DCS

fue la DR, incluso por encima del marcador de A β 42. Estas relaciones se encontraron especialmente en el fascículo longitudinal superior y el fascículo uncinado.

A modo de resumen, gran parte de los estudios de DTI se han dirigido al estudio de los cambios de SB en de regiones prototípicas de la EA (Racine et al., 2014; Ryan et al., 2013), sesgando la posibilidad de identificar cambios compatibles con otros tipos de demencias, como la demencia vascular. Además, la mayoría de ellos han utilizado el índice de AF, como medida principal, existiendo estudios que demuestran que otros índices, como la Difusividad Media (DM) podrían ser más sensibles a la hora de predecir el deterioro cognitivo (Archer et al., 2021; Selnes et al., 2013).

4. El rol de la sintomatología depresiva en el Deterioro Cognitivo Subjetivo.

A lo largo de las últimas décadas, la evidencia científica ha resaltado la importancia de atender a las alteraciones del estado de ánimo por su implicación en el rendimiento cognitivo y el desarrollo de demencia (Herbert & Lucassen, 2016). En el estudio de la depresión tardía, con inicio en la vejez, se ha encontrado un mayor riesgo para el desarrollo de demencias (Gracia-García et al., 2016; Ownby et al., 2006; Saczynski et al., 2010; Santabárbara et al., 2019), y cambios a nivel neuroanatómico en regiones cerebrales, generalmente implicadas en la EA (Donovan et al., 2015), existiendo datos que demuestran la presencia de mecanismos fisiopatológicos compartidos entre la depresión clínica y la EA (da Silva et al., 2013; Diniz et al., 2013). En esta línea, Li et al., (2011) en un estudio de corte longitudinal, encontraron que la depresión tardía implicaba un incremento en el riesgo de desarrollar demencia, con independencia del rendimiento cognitivo. Además, estos resultados situaban a la sintomatología depresiva como un síntoma temprano de demencia, es decir como una consecuencia más del proceso neurodegenerativo, más que como un factor que contribuye a su desarrollo.

Sin embargo, otros resultados apuntan a diferentes patrones de afectación que podrían relacionarse con otros tipos de demencia, como la DV (Cherbuin, Kim, et al., 2015; Invernizzi et al., 2021; Lebedeva et al., 2013). En relación con los factores vasculares, la depresión ha sido considerada como un síntoma temprano de neurodegeneración, en reflejo de la patología cerebrovascular subyacente y conocida bajo el término de “*depresión vascular*”. (Alexopoulos, 1997; Taylor et al., 2013). Los trabajos realizados en la línea de esta hipótesis consideran que la patología cerebrovascular podría predisponer, precipitar o perpetuar algunos síndromes depresivos en la vejez. Un ejemplo de ello es el estudio desarrollado por Aizenstein et al., (2011), donde demuestran que la patología cerebrovascular, objetivada a través de la carga de hiperintensidades de la SB, es un potencial contribuyente a la desregulación afectiva y la hiperactivación límbica presente en la depresión tardía.

En la revisión desarrollada por Taylor y colaboradores, trataron de esclarecer los mecanismos fisiopatológicos por los que las enfermedades vasculares influyen en la progresión y el curso de la depresión, estableciendo diferentes hipótesis. Por una parte, propusieron la “hipótesis de desconexión,” en la que el daño vascular focal de la SB y su localización afectaría a la conectividad neuronal, contribuyendo a la presencia de sintomatología depresiva. Por otro lado, según las “hipótesis inflamatorias y de hipoperfusión”, los procesos vasculares subyacentes a estos mecanismos estarían vinculados con los cambios en el funcionamiento cerebral, influyendo en el desarrollo de la depresión. Las vías que subyacen a los mecanismos descritos podrían proceder de forma independiente, complementaria o interrelacionada, contribuyendo al desarrollo de la depresión (Taylor et al., 2013).

En esta línea, en la revisión desarrollada por Da Silva y colaboradores en el año 2013, algunos de los estudios muestran que las personas con presencia de síntomas

depresivos presentan un mayor riesgo de desarrollar demencias de tipo vascular o mixto. Sin embargo, otros resultados que confirman las asociaciones entre la depresión, los factores cerebrovasculares y el rendimiento cognitivo, no encuentran relación con el deterioro cognitivo. Estos resultados resaltan el hecho de que la relación entre la depresión y la demencia todavía no se encuentra bien definida, y que podría entenderse como una relación dinámica, en la que la depresión podría actuar como un factor de riesgo, un síntoma prodrómico y/o una condición comórbida (Leggett et al., 2013).

Como hemos visto, la mayor parte de la investigación en el ámbito de la depresión se ha centrado en el estudio de los cambios en relación con la depresión mayor, sin embargo, una parte ha destacado la importancia de dilucidar las implicaciones de la sintomatología depresiva a nivel subclínico, estableciendo diferentes subtipos de depresión, en relación con el deterioro cognitivo y la neurodegeneración (Brevik et al., 2013; Jamieson et al., 2019).

En este sentido, el estudio de la influencia de las variables relacionadas con el estado de ánimo en la presencia de las quejas cognitivas subjetivas ha sido uno de los aspectos más relevantes a la hora de determinar la validez del DCS como etapa preclínica de demencia (Jessen et al., 2020; Molinuevo et al., 2017). Muchas son las investigaciones que han tratado de esclarecer esas relaciones y determinar el papel que juegan estos aspectos en el desarrollo del DCS, prestando especial atención a la influencia de la sintomatología depresiva (Burmester et al., 2016; Cedres et al., 2019; Genziani et al., 2013). Desde el año 2000, Jonker y colaboradores pusieron de manifiesto la influencia de aspectos como la depresión, la ansiedad y las características de personalidad en el desarrollo de las quejas subjetivas de memoria, que han seguido estudiándose en la actualidad.

Como ya hemos descrito en apartados previos, en la investigación del DCS, una gran parte de los esfuerzos se ha dirigido a determinar la relación entre la presencia de las

quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo (Amariglio et al., 2011; Buckley et al., 2013; Burmester et al., 2016), así como el riesgo existente para el desarrollo del deterioro cognitivo y la demencia (Abdulrahman et al., 2022; Pike et al., 2021). A pesar de que algunos resultados confirman que un mayor número de quejas se asocia a un empeoramiento en el rendimiento cognitivo (Benito-León et al., 2010), y a un mayor riesgo de desarrollar neuropatologías futuras (Fernández-Blázquez et al., 2016). Otros destacan la influencia de la sintomatología depresiva en dichas relaciones y sitúan a las quejas cognitivas subjetivas como un reflejo del estado de ánimo (Burmester et al., 2016; Schweizer et al., 2017).

En la revisión desarrollada por Hill et al., (2016) encontraron que los resultados, extraídos de 58 artículos, mostraban una relación consistente entre la presencia de las quejas subjetivas de memoria y la sintomatología depresiva. Entre ellos, los estudios longitudinales, a pesar de que arrojaron resultados dispares, generalmente sugerían una relación recíproca entre la presencia de las quejas y la sintomatología depresiva. Por el contrario, los resultados obtenidos posteriormente Desai y colaboradores, tras una revisión de la literatura científica disponible hasta febrero de 2021, y posterior extracción de resultados para su metaanálisis, mostraron que, en personas con DCS, los síntomas de depresión no aumentaron el riesgo de desarrollar DCL o demencia, a diferencia de la sintomatología ansiosa. Así, uno de los principales retos de la investigación actual es determinar el tipo de influencia que la sintomatología depresiva ejerce en el desarrollo del DCS (Desai et al., 2021).

En este contexto, una parte de los resultados descritos en la comunidad científica apunta a la sintomatología depresiva como la causa principal del DCS, de modo que las quejas cognitivas subjetivas serían consideradas como un reflejo del estado de ánimo y no de un proceso neurodegenerativo subyacente (Balash et al., 2013; Genziani et al.,

2013; Yates et al., 2015, 2017; Zlatař, Muniz, Galasko, et al., 2018). En esta línea, en el trabajo desarrollado por Topiwala et al. en el año 2021, concluyeron que las quejas cognitivas subjetivas eran un reflejo de la sintomatología depresiva, pero no de marcadores de daño cerebral o de deterioro cognitivo objetivado. Desde este punto de vista, se considera que las personas con sintomatología depresiva presentan una hipersensibilidad frente a la presencia de los cambios cognitivos autopercebidos que, aunque presentes de forma general en la vejez, se traducen en una sobreexpresión de las quejas (Peckham et al., 2010).

Por el contrario, otros estudios no encontraron relaciones entre la presencia de quejas cognitivas subjetivas y la sintomatología depresiva (Burmester et al., 2016). En Clément et al., (2008), analizaron las relaciones de las quejas cognitivas subjetivas con la sintomatología depresiva, en 26 personas con EA, 68 con DCL y 81 cognitivamente normales, no encontrando relaciones significativas en ninguno de los grupos. Más tarde, en el año 2016, Lucas et al., analizaron las relaciones entre las quejas subjetivas de memoria, el rendimiento cognitivo y la presencia de la sintomatología depresiva y ansiosa, entre otras variables como la eficacia autopercebida en memoria en una muestra de 72 participantes con edades entre 61 y 78 años. Encontraron una ausencia de relaciones entre las quejas y la sintomatología depresiva y ansiosa, que se encontraba directamente relacionada con el rendimiento cognitivo, mostrando un empeoramiento en su progresión (Lucas et al., 2016).

No obstante, los resultados en este campo generalmente reflejan relaciones independientes, aunque interrelacionadas, entre las quejas cognitivas subjetivas, el rendimiento cognitivo objetivo y la sintomatología depresiva (Burmester et al., 2016). En el estudio de Montejó et al., (2014) analizaron, en una muestra compuesta por 269 participantes, con edades comprendidas entre los 65 y los 87 años, la relación existente

entre la presencia de quejas subjetivas de memoria, el estado de salud autopercebido, el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo en memoria episódica. Encontrando que tanto el estado de salud autopercebido, la sintomatología depresiva y el rendimiento en memoria diario, contribuían de forma independiente a la presencia de las quejas subjetivas de memoria, en ese orden.

En la misma línea, Cedres y colaboradores estudiaron la relación entre las quejas cognitivas subjetivas con el rendimiento cognitivo, la sintomatología depresiva, las variables sociodemográficas y un amplio número de variables de neuroimagen, en personas menores y mayores de 60 años procedentes de la comunidad. Sus resultados mostraron que la sintomatología depresiva se asociaba a un mayor número de quejas, independientemente de la edad de las personas (Cedres et al., 2019).

Esclarecer la influencia de estos aspectos en las etapas preclínicas de demencia ha supuesto uno de los principales retos para la detección temprana del deterioro cognitivo y la demencia. Generalmente se han propuesto dos hipótesis principales para explicar la asociación de la sintomatología en el DCS donde: a) la sintomatología depresiva se asocia con el desarrollo de la demencia como un síntoma temprano y paralelo al DCS, consecuencia de la patología subyacente; y (b) la presencia de sintomatología depresiva contribuye a la percepción de peor rendimiento cognitivo, estableciéndose como una causa del DCS. Si bien los resultados no son concluyentes y destacan la necesidad de abordar aspectos relacionados con el desarrollo de otros tipos de demencia, prestando atención diferentes patrones de afectación a nivel neuroanatómico y fisiopatológico en relación con otros factores, como los vasculares.

III. APARTADO EXPERIMENTAL

1. Planteamiento del problema

El Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) se caracteriza por la presencia de quejas cognitivas subjetivas y ha demostrado su potencial en la detección temprana de personas en riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, suscitando un gran interés dentro comunidad científica en el estudio del envejecimiento y las demencias (Jessen, 2014; Jessen, Amariglio, et al., 2014). De este modo, se propone el concepto de DCS como una entidad preclínica de demencia, especialmente de la demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA). En 2014, el grupo internacional de trabajo que conforma la iniciativa “*Subjective Cognitive Decline-Initiative*” (SCD-I), lo definía como la presencia de quejas cognitivas persistentes, en ausencia de deterioro objetivo tras la realización de evaluaciones neuropsicológicas formales (Jessen, 2014; Jessen et al., 2020). Tras la publicación de dicho marco conceptual, un gran número de investigaciones se centraron en la caracterización de las personas con DCS y su riesgo asociado al desarrollo futuro de deterioro cognitivo.

A pesar de que el DCS tiene lugar en ausencia de deterioro cognitivo objetivo, diversos estudios han demostrado que existe asociación entre la presencia de quejas cognitivas subjetivas y neurodegeneración (Anatolevich Parfenov et al., 2020; Jessen, Wolfsgruber, et al., 2014; Mendonça et al., 2016; Mitchell et al., 2014; Neto & Nitrini, 2016; Parnetti et al., 2019; Pike et al., 2021; van Harten et al., 2018), presentando incluso el doble de riesgo en el desarrollo de demencias futuras, que las personas sin quejas (Pike et al.2021) Sin embargo, muchos estudios se han limitado a explorar la asociación entre DCS y atrofia en zonas características de EA, prestando atención principalmente a las quejas de memoria (Abdulrab & Heun, 2008, Perrotin et al., 2015; Saykin et al., 2006) En la actualidad, el número de investigaciones que evalúan las quejas sobre otros dominios cognitivos ha aumentado, atendiendo a aspectos como el tipo de queja o la

gravedad de las mismas, para facilitar su clasificación (Amariglio et al., 2011; Diaz-Galvan et al., 2021; Jessen et al., 2020; Rabin et al., 2015). Sin embargo, continúa siendo necesario esclarecer las relaciones que existen entre las quejas, en diferentes dominios cognitivos, no solo memoria, y otros factores relacionados. Además, la selección de muestras con personas procedentes de clínicas de memoria, donde existe una búsqueda de ayuda motivada por la presencia de cambios autopercebidos en el rendimiento cognitivo (Jessen, et al., 2014), es un aspecto que puede comprometer la representatividad de los resultados, ya que en ellas existe una mayor prevalencia de buscadores de ayuda (“*help seekers*”) o personas con quejas cognitivas subjetivas y un mayor riesgo de desarrollo de demencia por Enfermedad de Alzheimer (Abdulrab & Heun, 2008; Jessen et al., 2020). Por ello, mientras que en las personas procedentes de muestras clínicas podrían presentar un mayor riesgo de desarrollar demencia por EA, en las muestras poblacionales no existe un patrón definido. En este sentido, en población general, se ha demostrado que las quejas podrían ser un reflejo de procesos relacionados tanto con la presencia de taupatías asociadas al envejecimiento (Buckley et al., 2017) , como con factores cerebrovasculares (Diniz et al., 2013) y un mayor riesgo de desarrollar otros tipos de demencia, como la Demencia Vascular (DVa) (Slot et al., 2019), que probablemente no estén siendo detectados en la población general.

Dada la heterogeneidad de las quejas cognitivas subjetivas, el interés por el estudio del rendimiento cognitivo y de los factores clínicos y sociodemográficos que contribuyen a su presencia se ha incrementado. Por lo que muchos de trabajos se han centrado en proporcionar información que facilite su operativización y aplicación, tratando de esclarecer su naturaleza (Molinuevo et al., 2017). Destacando la contribución de aspectos emocionales, anímicos o de personalidad en su presencia y cuestionando su validez como marcador clínico. Muchos son los estudios que se han centrado en estudiar la asociación

de las quejas cognitivas subjetivas con el estado de ánimo y especialmente con la presencia de sintomatología depresiva, encontrando gran disparidad en sus resultados (Balash et al., 2013; Burmester et al., 2016; Cedres et al., 2019; Hill et al., 2016; Montejo et al., 2014). Algunos apuntan a que las quejas cognitivas subjetivas podrían ser un reflejo del estado de ánimo, más que del rendimiento cognitivo (Balash et al., 2013; Burmester et al., 2016; Genziani et al., 2013; Rodríguez et al., 2021; Yates et al., 2015, 2017; Zlatar et al., 2014). Mientras que en otros se ha demostrado que las quejas cognitivas subjetivas se encuentran relacionadas con el rendimiento cognitivo objetivo, incluso tras controlar el efecto de la sintomatología depresiva (Fernández-Blázquez et al., 2016; Jonker et al., 2000).

Por otra parte, existen datos que demuestran que la depresión clínica comparte mecanismos fisiopatológicos con enfermedades neurodegenerativas (Diniz et al., 2013), constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de la demencia, especialmente de tipo vascular (Lebedeva et al., 2013), apuntando a la sintomatología depresiva como un síntoma más del proceso neurodegenerativo. Además, en el estudio de la depresión tardía, en la vejez, se han encontrado relaciones entre la depresión, la enfermedad cerebrovascular y el rendimiento cognitivo, apoyando la hipótesis de la “depresión vascular”, que muestran como una progresión de la sintomatología depresiva se asocia con la presencia de patologías de naturaleza cerebrovascular, en relación con el desarrollo de la enfermedad vascular y demencias. (Alexopoulos, 1997; Butters et al., 2008; da Silva et al., 2013; Diniz et al., 2013; Murphy et al., 2007; Taylor et al., 2013). Esta disparidad de resultados resalta la necesidad de esclarecer cuál es el papel que juega la sintomatología depresiva en presencia de las quejas cognitivas subjetivas y en el proceso de demencia.

El estudio de los cambios anatómicos en las fases preclínicas de demencia a través de pruebas de neuroimagen, especialmente mediante estudios resonancia magnética (RM), ha mostrado ser un aspecto relevante para el diagnóstico temprano, especialmente en la EA (Habib et al., 2017; Jack et al., 2010; Mak et al., 2017). En este sentido, se ha enfatizado el estudio de las quejas cognitivas subjetivas a través de resonancia magnética (RM), siendo muchas las investigaciones que demuestran la presencia de cambios neuroanatómicos en DCS, utilizando diferentes marcadores de patología cerebral (Rabin et al., 2017; Wang et al., 2020). No obstante, la mayoría se han centrado en el estudio de los cambios anatómicos propios de la Enfermedad de Alzheimer, sesgando la posibilidad de identificar otros patrones de afectación relacionados con otros tipos de demencia. La mayoría de los estudios que encuentran cambios en la sustancia gris (SG), revelan asociaciones entre las quejas cognitivas subjetivas y patrones de atrofia cerebral prototípicos de la demencia por EA (Perrotin et al., 2015; Saykin et al., 2006), como un menor volumen hipocampal y de la corteza entorrinal, (Cantero et al., 2016; Cedres et al., 2021; Cherbuin et al., 2012; Jessen et al., 2006; Stewart et al., 2011; van der Flier et al., 2004), y un menor grosor cortical en áreas temporomediales (Cedres et al., 2021; Meiberth et al., 2013; Schultz et al., 2015; Verfaillie et al., 2018). No obstante, otros hallazgos señalan que no existen diferencias en los patrones de afectación cerebral entre personas sanas y personas con quejas, resaltando la heterogeneidad en el DCS (Kiuchi et al., 2014). Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de atender a otras regiones y marcadores que permitan apresar cambios asociados a otro tipo de demencias, como la demencia vascular.

Además, en el estudio de los cambios anatómicos a nivel cortical, en fases preclínicas de demencia, también se ha destacado la importancia del estudio de los cambios en la sustancia blanca (SB), a través de RM, como marcadores tempranos de patología cerebral

y neurodegeneración (Cedres et al., 2021; Riphagen et al., 2018; Wang et al., 2020), que podrían preceder a los cambios de SG (Hong et al., 2016). En los estudios de neuroimagen, los cambios en la sustancia blanca pueden revelarse como anomalías de señal del tejido cerebral (*white matter signal abnormalities, WMSA*), a nivel macroestructural, que pueden ser apreciadas en la imagen como hipointensidades o hiperintensidades, dependiendo del tipo de secuencia de RM que se utilice para su medición. Los cambios en SB pueden ser observados como hipointensidades en las secuencias de RM ponderadas en T1, mientras que secuencias ponderadas en T2 y FLAIR revelan esos cambios como hiperintensidades (Cedres et al., 2020, 2021; Leritz et al., 2014; Riphagen et al., 2018). Generalmente las anomalías de la señal en SB se han señalado como indicadores de posible patología cerebrovascular subyacente (Cedres et al., 2021; Hilal et al., 2017; Maillard et al., 2012), siendo incluso propuestas como un indicador de la enfermedad de pequeño vaso (Wardlaw et al., 2013) y mostrando asociaciones con un aumento del riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares futuros, así como de mortalidad (Ghaznawi et al., 2021). En el estudio del DCS, se han encontrado evidencias de que las personas con quejas cognitivas subjetivas presentan un mayor número de lesiones en sustancia blanca (Dhana et al., 2022; Stewart et al., 2011), relacionados con la patología cerebrovascular (Benedictus et al., 2015; Kearney-Schwartz et al., 2009).

Por otra parte, en las últimas décadas el estudio de las alteraciones de la sustancia blanca no se ha limitado al abordaje de los cambios a nivel macroestructural, proliferando las investigaciones que indagan en los cambios a nivel microestructural. a través de la secuencia de Tensor de Difusión (*diffusion tensor imaging, DTI*). El uso de esta secuencia como medida de neurodegeneración ha mostrado su relevancia para la detección temprana de la enfermedad, existiendo datos que apuntan a que los cambios a nivel

microestructural, medidos a través de DTI, serían mejores predictores del deterioro cognitivo, incluso que los marcadores extraídos del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (Selnes et al., 2013). En el campo del DCS algunos estudios demuestran la presencia de patrones de neurodegeneración de la SB, medidos a través de la secuencia de DTI, aunque existe una gran heterogeneidad en los resultados obtenidos (Brueggen et al., 2019; Hong et al., 2015, 2016; Li et al., 2016; Ryu et al., 2018). Además, la mayor parte de los estudios de DTI se han centrado en el estudio de regiones de interés, seleccionadas previamente como estructuras prototípicas de la EA, sesgando la posibilidad de identificar cambios compatibles con otros tipos de demencias (Racine et al., 2014; Ryan et al., 2013). Si bien este índice ha sido propuesto como un posible marcador de patología cerebrovascular, demostrando su relación con las lesiones de SB objetivadas a nivel macroestructural, los resultados muestran la necesidad de investigar en profundidad estas relaciones (Agosta et al., 2011; Cedres et al., 2021). Por otra parte, en su mayoría se ha utilizado el índice de Anisotropía Fraccional (AF), como medida principal de estos cambios, existiendo estudios que demuestran que otros índices, como la Difusividad Media (DM) podrían ser más sensibles a la hora de predecir el deterioro cognitivo (Selnes et al., 2013). Además, la AF es un índice muy cuestionado por resultar inespecífico y muy sensible al cruce de fibras (Alexander et al., 2007; Winston, 2012).

En síntesis, dada la heterogeneidad del DCS, se evidencia la necesidad de abordar las quejas cognitivas subjetivas desde una perspectiva holística, atendiendo a las diferencias individuales de cada persona y prestando atención tanto a aspectos biomédicos como emocionales, permitiendo así la generalización de los resultados a la población general y su aplicación clínica.

2. Objetivos generales

El objetivo general de este trabajo ha consistido en avanzar en la definición de la relación entre las quejas cognitivas subjetivas, factores clínicos y emocionales y biomarcadores de patología cerebrovascular en una muestra de la población general. Por lo tanto, se persigue:

- Definir la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y diferentes biomarcadores de patología cerebrovascular a partir de resonancia magnética. Tanto a nivel macroestructural, mediante el estudio del volumen de lesiones en sustancia blanca, como microestructural, mediante el estudio de la integridad de la sustancia blanca.
- Determinar la implicación de la sintomatología depresiva en personas con quejas cognitivas subjetivas y su posible asociación con patología cerebrovascular.

De este modo, se llevarán a cabo modelos de mediación estadística, para definir los efectos mediadores de las variables que interactúan en la relación. Los análisis de mediación nos permitirán determinar, principalmente, el papel que desempeña la sintomatología depresiva en la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular. Cabe destacar, que en estos análisis se delimitará el efecto de la edad, siendo conocida la influencia de esta en la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los marcadores de patología cerebrovascular. En primer lugar, se analizarán las dinámicas de asociación entre los biomarcadores de patología cerebrovascular: las lesiones y la integridad de la SB. Todo ello se llevará a cabo en la muestra comunitaria procedente de la base de datos

de GENIC, conformada por participantes voluntarios sanos, seleccionados estrictamente cumpliendo criterios de normalidad cognitiva y en un amplio rango de edad.

3. Estudio I: “ESTUDIO DE BIOMARCADORES DE PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR EN PRESENCIA DE QUEJAS COGNITIVAS SUBJETIVAS”.

3.1. Objetivos específicos e hipótesis.

En este primer estudio de la tesis se analizan las relaciones entre los biomarcadores de patología cerebrovascular (a nivel macro y microestructural) y la presencia de quejas cognitivas subjetivas, en una muestra poblacional, en un amplio rango de edad y siguiendo los criterios de DCS propuestos en el marco conceptual de la SCD-I (Jessen et al., 2014):

1. Estudiar la presencia de lesiones en sustancia blanca a través de la secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D, en participantes sanos con quejas cognitivas subjetivas, como marcador de patología cerebrovascular a nivel macroestructural.
2. Analizar la variabilidad de la integridad de la sustancia blanca asociada a las quejas cognitivas subjetivas medida a partir del índice de Difusividad Media (DM) de DTI, como marcador de patología cerebrovascular a nivel microestructural en presencia de quejas cognitivas subjetivas.
3. Estudiar la interacción entre ambos marcadores de patología cerebrovascular, lesiones de sustancia blanca e integridad, en presencia de quejas cognitivas subjetivas.

Ante los objetivos descritos nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. En nuestra muestra hipotetizamos la presencia relaciones significativas entre el número de quejas cognitivas subjetivas y la cantidad de marcadores de patología cerebrovascular:
 - a. Por una parte, hipotetizamos una relación directa entre el volumen de lesiones en sustancia blanca, y las quejas cognitivas subjetivas. En este

sentido, un mayor volumen de lesiones en SB se asociará con un mayor número de quejas cognitivas subjetivas.

- b. La variabilidad del índice de DM asociada con la presencia de lesiones de sustancia blanca hace que sea considerado como marcador microestructural de neurodegeneración de origen vascular.
- c. El volumen de lesiones de sustancia blanca mediará en la asociación entre la integridad de la sustancia blanca y la presencia de quejas cognitivas subjetivas.

3.2. Método

3.2.1. Participantes

Los participantes seleccionados proceden de la base de datos poblacional del Grupo de Estudios Neuropsicológicos de las Islas Canarias (GENIC) (Ferreira et al., 2017; Gonzalez-Burgos et al., 2019). Estos datos conforman la línea base de un amplio proyecto prospectivo, que viene desarrollándose desde 2014 y que continúa llevándose a cabo en la actualidad, en la fase de seguimiento. Se centra en el estudio de los cambios cognitivos y neuroanatómicos que se producen dentro del envejecimiento normal y patológico (González-Burgos et al., 2019; Machado et al., 2018).

La base de datos actual consta de un total de 557 participantes voluntarios, desde los 30 hasta los 86 años, procedentes de diferentes municipios de la isla de Tenerife (principalmente de San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz, Icod de los Vinos, Puerto de la Cruz, La Orotava, Santa Úrsula, La Victoria de Acentejo, La Matanza de Acentejo, Güímar, Adeje y Arona), aunque también de otras islas del archipiélago canario, de otras regiones de España y, minoritariamente, de origen extranjero. De todos ellos, se recoge información sociodemográfica, clínica y del rendimiento cognitivo, así como datos de neuroimagen de un 77% de los participantes. En el estudio de Cedrés et al. (2019) utilizando los datos de la muestra GENIC se comparó la submuestra de participantes con datos de neuroimagen con la muestra global, encontrando que difieren en algunos aspectos. De este modo, los participantes de la muestra de neuroimagen se caracterizan por ser más jóvenes, tienen un mayor nivel educativo y obtienen puntuaciones más altas en el subtest de Información de WAIS-III y MMSE (ver Tabla 3, tomada de Cedrés et al. 2019).

Tabla 3. Comparación entre la submuestra del estudio con y sin datos de RMN.

	Con datos de neuroimagen (n=237)		Sin datos de neuroimagen (n=179)		p- valor
	Media (DT) / porcentaje	Min-Max.	Media (DT) / porcentaje	Min-Max.	
Edad	54.63 (10.19)	35 - 77	63.69 (11.18)	33 - 86	<0.001
Sexo (% mujeres)	45	-	47	-	0.656
Nivel educativo (0/1/2/3/4) ¹	0/1.69/20.72/13.73/.20.96	-	1.2/10.12/14.22/8.92/8.43	-	<0.001
Información (WAIS-III)	16.75 (6.02)	5 - 27	13.53 (6.03)	5 - 27	<0.001
MMSE	28.89 (1.20)	24 - 30	28.04 (1.62)	24 - 30	<0.001
BDRS	0.58 (0.91)	0 - 3.5	0.71 (0.91)	0 - 3.5	0.131
FAQ	0.30 (0.67)	0 - 5	0.42 (0.85)	0 - 5	0.122
BDI-GDS ²	0.00 (1.00)	-1.25 - 3.74	0.00 (1.00)	-1.25 - 3.78	0.557
Quejas Cognitivas subjetivas ³	0.89 (1.09)	0 - 6	1.07 (1.31)	0 - 6	0.144

¹ Nivel educativo: analfabeto (0); lecto-escritura (1); estudios primarios (2); estudios secundarios (3); estudios universitarios (4). ² Las puntuaciones del BDI y del GDS se transformaron en puntuaciones z y se combinaron en una sola variable. ³ Las quejas cognitivas subjetivas se estudiaron a través de nueve preguntas de sí/no como se explica en el método y en la Tabla 4. WAIS = Escala de inteligencia para adultos de Wechsler; MMSE = Mini-Mental State Examination; BDRS = Blessed Dementia Rating Scale; FAQ = Functional Activity Questionnaire; BDI = Beck Depression Inventory; GDS = Geriatric Depression Scale.

La participación fue totalmente voluntaria y desinteresada, previa firma de un consentimiento informado. El contacto se ha establecido a través de diferentes vías: centros de salud de atención primaria de los respectivos municipios, talleres de estimulación cognitiva impartidos por el propio grupo de trabajo de GENIC, familiares y conocidos de alumnos de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, o del propio personal investigador.

A todos ellos se les realizó una breve entrevista telefónica dónde se recoge información personal y de salud, para posteriormente ser citados para la realización de una entrevista semiestructurada más exhaustiva. En esta se recoge información sobre los datos personales y sociodemográficos, estado de salud general, historial médico y antecedentes familiares. En este momento, se recoge la presencia de factores de riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen el colesterol, la hipertensión arterial y la diabetes. A continuación, se valora la presencia de quejas cognitivas subjetivas en los

diferentes dominios cognitivos, a través del cuestionario de quejas cognitivas subjetivas. Posteriormente se realiza la correspondiente evaluación neuropsicológica, recogiendo información sobre el rendimiento cognitivo, la funcionalidad y el estado de ánimo, sintomatología depresiva.

Estos datos se complementan con la recogida de datos de neuroimagen, mediante la realización de un estudio de Resonancia Magnética (RM), a través un equipo General Electric 3.0 T Signa Excite HD, de las dependencias del Hospital Universitario de Canarias y gestionado por el Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna (SEGAI). En colaboración con el grupo de investigación de GENIC, el Dr. Lucio Díaz-Flores Varela adaptó el protocolo de adquisición de las imágenes de RM siguiendo las directrices del European NeuroImaging Repository (ENIR, Final Book, 2007) (Frisoni, 2007).

La selección de la muestra se ha llevado a cabo siguiendo estrictamente los criterios inclusión y exclusión propuestos por el *SCD-Initiative working group* (Jessen et al., 2014):

1. Normalidad en el estado cognitivo general y en la independencia funcional: objetivados con una puntuación ≥ 24 en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein et al., 1975), como medida del estado cognitivo general. Además, de puntuaciones ≤ 4 en la escala de dependencia funcional *Blessed Rating Dementia Scale* (BDRS) y una puntuación ≤ 5 en el *Functional Activity Questionnaire* (FAQ).
2. Rendimiento cognitivo normal, objetivado a través de los resultados obtenidos en las diferentes pruebas neuropsicológicas administradas, aplicando valores normativos ajustados por edad, sexo y/o nivel educativo.

3. Ausencia de diagnóstico de proceso neurodegenerativo, siendo excluidos los casos que cumplan criterios de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y/o demencias.
4. Ausencia de antecedentes de enfermedades psiquiátricas, neurológicas y/o sistémicas, abuso de sustancias o uso de medicamentos que puedan explicar la presencia de las quejas cognitivas.
5. Datos de resonancia magnética, de las secuencias T1 FSPGR 3D y tensor de difusión para cada uno de los participantes que, tras someterse al correspondiente control de calidad, han sido correctamente procesados.

Tras aplicar los mencionados criterios de inclusión, para el presente estudio, de corte transversal, fueron seleccionados un total de 225 voluntarios, con edades comprendidas entre 35 y 77 años.

3.2.2. Material

3.2.2.1. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas

La presencia de las quejas cognitivas subjetivas fue recogida a partir de 9 preguntas abiertas, que son codificadas de forma dicotómica, como presencia o ausencia, por investigadores experimentados. A través de la información recogida en ellas, se pretende identificar la presencia de cambios autopercebidos en el funcionamiento cognitivo, en los últimos 6 meses, en diferentes dominios cognitivos: orientación, memoria, funciones ejecutivas, gnosias visuales y lenguaje (producción, comprensión, denominación, lectura y escritura). En la Tabla 4 se presentan las preguntas que conforman en el cuestionario de quejas cognitivas subjetivas. A través de estas preguntas, se recoge información sobre los cinco dominios incluidos en escaladas validadas como la “*Everyday Cognition*” (*ECog*) (Farias et al., 2011) y el Cuestionario de Deterioro Cognitivo Subjetivo (SCD-Q)16 (Rami et al., 2014).

Ambas escalas se encuentran avaladas por la iniciativa *SCD-I* y la *Ecog* es la escala más utilizada a nivel mundial. La correspondencia ítem por ítem de las tres escalas se recoge en la Tabla 5. Las respuestas fueron codificadas como 0 (ausencia de queja) y 1 (presencia de queja). Posteriormente, se calculó una variable correspondiente al total de quejas sumando las respuestas positivas de cada participante a las nueve preguntas, en un rango de 0 (ausencia total de quejas cognitivas subjetivas) a 6 (número máximo de quejas cognitivas subjetivas).

Tabla 4. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas en GENIC.

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

Tabla 5. Correspondencia entre dominios cognitivos ítem por ítem entre el Cuestionario de Quejas Cognitivas Subjetivas en GENIC, Ecog y SCD-Q.

GENIC	Ecog	SCD-Q
<i>Orientación</i>		
¿Tiene dificultades para orientarse?	<p>Seguir un mapa para encontrar una nueva ubicación.</p> <p>Leer un mapa y ayudar con las direcciones cuando otra persona está conduciendo.</p> <p>Encontrar su coche en un aparcamiento.</p> <p>Encontrar el camino de vuelta a un punto de encuentro en el centro comercial u otro lugar.</p> <p>Encontrar su camino alrededor de un barrio familiar.</p> <p>Encontrar su camino alrededor de una tienda familiar.</p> <p>Encontrar su camino alrededor de una casa visitada muchas veces.</p>	NO SE RECOGE
<i>Memoria</i>		
¿Tiene problemas de memoria?	<p>Recordar algunos artículos de la compra sin una lista.</p> <p>Recordar cosas que han sucedido recientemente (como salidas recientes, acontecimientos en las noticias).</p> <p>Recordar conversaciones unos días más tarde.</p> <p>Recordar dónde ha colocado objetos.</p> <p>Repetir historias y/o preguntas Recordar la fecha actual o el día de la semana.</p> <p>Recordar que ya ha contado algo a alguien.</p> <p>Recordar citas, reuniones o compromisos.</p>	<p>Me cuesta más recordar los detalles de un acontecimiento familiar reciente.</p> <p>Me cuesta más recordar el resultado de un acontecimiento deportivo reciente.</p> <p>Me cuesta más recordar los detalles de una conversación.</p> <p>Me cuesta más recordar cosas sin utilizar estrategias (listas, agenda, etc.).</p> <p>Me cuesta más recordar los detalles de una noticia reciente.</p> <p>Me cuesta más recordar los nombres de personas famosas.</p> <p>Me cuesta más recordar los nombres de personas que he conocido recientemente.</p> <p>Me cuesta más recordar los nombres de calles y ciudades.</p> <p>Me cuesta más describir los argumentos de las películas</p>
<i>Gnosia visual</i>		
¿Tiene dificultades para reconocer a sus familiares o personas que hace tiempo que no ve?	NO SE RECOGE	NO SE RECOGE
<i>Funciones ejecutivas</i>		
¿Tiene dificultades para manejar el dinero o hacer cuentas?	<p>La capacidad de hacer dos cosas a la vez.</p> <p>La capacidad de volver a una tarea después de haber sido interrumpida.</p> <p>La capacidad de concentrarse en una tarea sin que le distraigan las cosas externas del entorno.</p> <p>Cocinar o trabajar y hablar al mismo tiempo</p> <p>Planificar la secuencia de paradas en un viaje de compras.</p> <p>La capacidad de anticiparse a los cambios de tiempo y planificar en consecuencia.</p>	<p>Me cuesta más aprender nuevos números de teléfono.</p> <p>Me cuesta más encontrar las pertenencias personales (llaves, teléfono, utensilios, etc.).</p> <p>Me cuesta más recordar las citas con el médico.</p> <p>Me cuesta más concentrarme en lo que estoy haciendo.</p>

	<p>Desarrollar un horario antes de los acontecimientos previstos. Pensar con antelación Pensar las cosas antes de actuar. Mantener el espacio de vida y de trabajo organizado. Hacer el balance de la chequera sin errores. Mantener los registros financieros organizados. Priorizar las tareas según su importancia. Utilizar una estrategia organizada para gestionar un horario de medicación. Mantener el correo y los papeles organizados.</p>	<p>Me cuesta más recordar los nombres de los lugares que he visitado recientemente. Me cuesta más planificar cosas que no forman parte de mi rutina diaria (viajes, excursiones, etc.). Me cuesta más utilizar dispositivos electrónicos. Me cuesta más empezar cosas nuevas o diferentes. Me cuesta más iniciar conversaciones. Me cuesta más hacer cálculos mentales. Me cuesta más hacer más de una cosa a la vez sin agitarse. Me cuesta más recordar sumas de dinero (pagos o deudas).</p>
<i>Lenguaje</i>		
<p>¿Le cuesta trabajo seguir una conversación? ¿Comprende bien lo que la gente le dice? ¿Le cuesta trabajo encontrar una palabra? ¿Tiene problemas para leer? ¿Tiene problemas para escribir? ¿Ha notado que últimamente habla menos o se expresa peor?</p>	<p>Dar instrucciones verbalmente a otros. Seguir una historia en un libro. Entender el sentido de lo que otras personas están tratando de decir. Describir un programa que ha visto en la televisión. Entender direcciones o instrucciones habladas Olvidar los nombres de los objetos. Encontrar las palabras correctas para usar en una conversación. Recordar el significado de palabras comunes. Comunicar pensamientos en una conversación.</p>	<p>Me cuesta más seguir la trama de un libro. Me cuesta más encontrar la palabra que quiero usar en una conversación. Me cuesta más entender las cosas la primera vez que alguien las dice.</p>

3.2.2.2. Evaluación neuropsicológica

El protocolo de evaluación neuropsicológica de GENIC se conforma de diferentes instrumentos clasificados según el dominio cognitivo o función principal que valoran (Lezak et al., 2012). Si bien algunos de ellos pueden medir, paralelamente, más de una característica o función cognitiva. A continuación, se presenta un listado de los instrumentos recogidos en el protocolo de evaluación neuropsicológica, así como el dominio cognitivo que valoran (ver Tabla 6).

Tabla 6. Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación neuropsicológica de GENIC.

Instrumento-dominio cognitivo	Componente cognitivo
<i>Estado cognitivo general, actividad funcional y estado de animo</i>	
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i> (Folstein et al., 1975).	Estado cognitivo general.
<i>Blessed Dementia Rating Scale (BDRS)</i> (Blessed et al., 1968).	Actividad funcional.
<i>Functional Activity Questionnaire (FAQ)</i> (Pfeiffer et al., 1982).	Actividad funcional.
<i>Geriatric Depression Scale (GDS)</i> (Yesavage et al., 1982)	Estado de ánimo.
<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i> (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961).	Estado de ánimo.
<i>Subtest de Información (WAIS-III; Wechsler, 1997a).</i>	Inteligencia cristalizada.
<i>Edinburgh Handedness Inventory (EHI)</i> (Oldfield, 1971).	Dominancia manual.
<i>Velocidad de procesamiento y atención</i>	
<i>PC-Vienna System (PCV)</i> (Schuchfried, 1992).	Tareas de tiempo de reacción motor y cognitivo.
<i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i> (Lezak et al., 2012).	Mantenimiento atencional.
<i>Trail Making Test - Parte A (TMT-A)</i> (Reitan, 1958).	Capacidad de focalizar la atención y tracking visual.
<i>Color Trails Test – Parte 1 (CTT-1)</i> (D’Elia & Saltz, 1989).	Capacidad de focalizar la atención y tracking visual.
<i>Memoria de trabajo, funciones ejecutivas y premotoras</i>	
Test de Dígitos (WMS-III, Wechsler, 1997b)	Memoria de trabajo verbal: amplitud (dígitos directos) y manipulación (dígitos inversos).
Test de Localización Espacial(WMS-III, Wechsler, 1997b)	Memoria de trabajo visual: amplitud (dígitos directos) y manipulación (dígitos inversos).
<i>Color Trails Test – Parte 2 (CTT-2)</i> (D’Elia & Saltz, 1989).	Flexibilidad mental y control ejecutivo.
Test de Stroop (Golden, 1978),	Inhibición cognitiva.
<i>Controlled Oral Word Test (COWAT)</i> (COWAT; Benton, Hamsher, & Sivan, 1989).	Fluidez fonética (letras) y semántica (animales).
Fluidez de acciones (Piatt, Fields, Paolo, Koller, & Troster, 1999).	Fluidez de acciones.
Luria’s Premotor Functions (Luria’s) (Christensen, 1979).	Movimientos alternos, coordinación e inhibición motora de las manos.
Torre de Hanoi (Simon, 1975)	Planificación, flexibilidad y resolución de problemas (funciones ejecutivas).

Tabla 6 (continuación). Listado de pruebas neuropsicológicas incluidas en el protocolo de evaluación neuropsicológica de GENIC.

Instrumento-dominio cognitivo	Componente cognitivo
<i>Aprendizaje y memoria</i>	
Subtest de Textos I y II (WMS-III, Wechsler, 1997b).	Recuerdo inmediato y demorado (30 mins.) y tarea de reconocimiento de ambos textos (A y B).
Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC) (Benedet y Alejandre, 1998)	Curva de aprendizaje de 16 palabras (5 ensayos), recuerdo libre inmediato y demorado, recuerdo tras clave semántica inmediato demorado y tarea de reconocimiento.
8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT) - Modificación del 7/24 SRT (Rao, Hammeke, McQuillen, Khatri, & Lloyd, 1984).	Curva de aprendizaje (5 ensayos), recuerdo inmediato y demorado, y tarea de reconocimiento.
Subtest de Dibujos I y II (WMS-III, Wechsler, 1997b).	Recuerdo inmediato y demorado (30 mins.) y tarea de reconocimiento.
Torre de Hanoi (Simon, 1975)	Aprendizaje motor (memoria procedimental)
<i>Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas</i>	
Subtest de Dibujos II. Tarea de copia (WMS-III, Wechsler, 1997b).	Capacidad visoconstructiva con elementos 2-D.
Subtest de Cubos (WAIS-III) - modificación (WAIS-III; Wechsler, 1997a).	Capacidad visoconstructiva con elementos 3-D.
Facial Recognition Test (FRT)– versión corta (Lezak et al., 2012).	Capacidad visoperceptiva de reconocimiento de caras.
Judgement of Line Orientation Test (JLOT) (Benton, 1983).	Capacidad visoespacial.
<i>Lenguaje</i>	
Boston Naming Test (BNT) (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 2001).	Acceso léxico por confrontación visual.

Seguidamente, describimos los instrumentos seleccionados para la presente investigación.

3.2.2.3. Estado cognitivo general y actividad funcional.

Con el fin de determinar el estado cognitivo y detectar un posible deterioro en el funcionamiento de los participantes, 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 para la valoración del estado cognitivo general. La versión utilizada es 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 llevó a cabo 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.

- *Blessed Dementia Rating Scale – BDRS.*

La BDRS es una prueba de cribado clínico que valora el nivel de autonomía funcional de una persona. La escala original fue publicada por (Blessed et al., 1968). Esta puede ser autoadministrada o respondida por un informador fiable y valora los cambios en tres ámbitos diferentes en tres subescalas: a) ejecución de actividades de la vida diaria; b) hábitos de autocuidado y autorregulación; c) cambios en personalidad y conducta. El rango de puntuaciones va de 0 a 28, estableciéndose tres tramos en el estado del deterioro funcional: una puntuación de 0 a 3 indicaría normalidad; una puntuación entre 4 y 9 es sugestiva de ligero deterioro funcional; y una puntuación superior a 9 sugiere una alteración funcional de moderada a severa. 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 de forma breve la independencia funcional atendiendo a diferentes actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Puede ser autoadministrado o contestado por un informador fiable. La versión original de esta escala fue publicada por Pfeiffer et al., (1982) y está formado por un total de 11 ítems puntuables de 0 a 3, en función del grado de dependencia para realizar diferentes tareas cotidianas. Una puntuación igual o superior a 6 podría ser indicativa de dependencia funcional.

3.2.2.4. Resonancia magnética

Las imágenes de resonancia magnética fueron obtenidas en un equipo General Electric 3.0 T Signa Excite HD, el cual se encuentra situado en las dependencias del Hospital Universitario de Canarias, dentro del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna y gestionado por el Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna (SEGAI).

3.2.3. Procedimiento

Los participantes fueron evaluados, en su mayoría, en las dependencias de la Unidad de Neuropsicología ubicadas en la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. No obstante, también se recogieron datos en otras zonas. Las valoraciones realizadas fuera de las dependencias universitarias se llevaron a cabo en salas cuyas condiciones fueron previamente adaptadas en los centros. Algunas de ellas se llevaron a cabo en los centros escolares IES Agustín de Betancourt del Puerto de la Cruz, CEO Príncipe Felipe de la Victoria de Acentejo, centros cívicos y/o socioculturales de Punta del Hidalgo, Tejina, La Matanza, La Victoria, Icod de los Vinos y Adeje. La recogida de

datos se ha desarrollado en diferentes fases, a lo largo de 9 años, tratando de cubrir distintos tramos de edad (ver Figura 4):

- Entre los años 2010 y 2013 se recogieron los datos correspondientes a participantes menores de 63 años.

- La recogida de datos en participantes mayores de 63 años se realizó en dos etapas: la primera entre marzo de 2005 y diciembre de 2008, y la segunda desde noviembre de 2011 hasta abril de 2014.

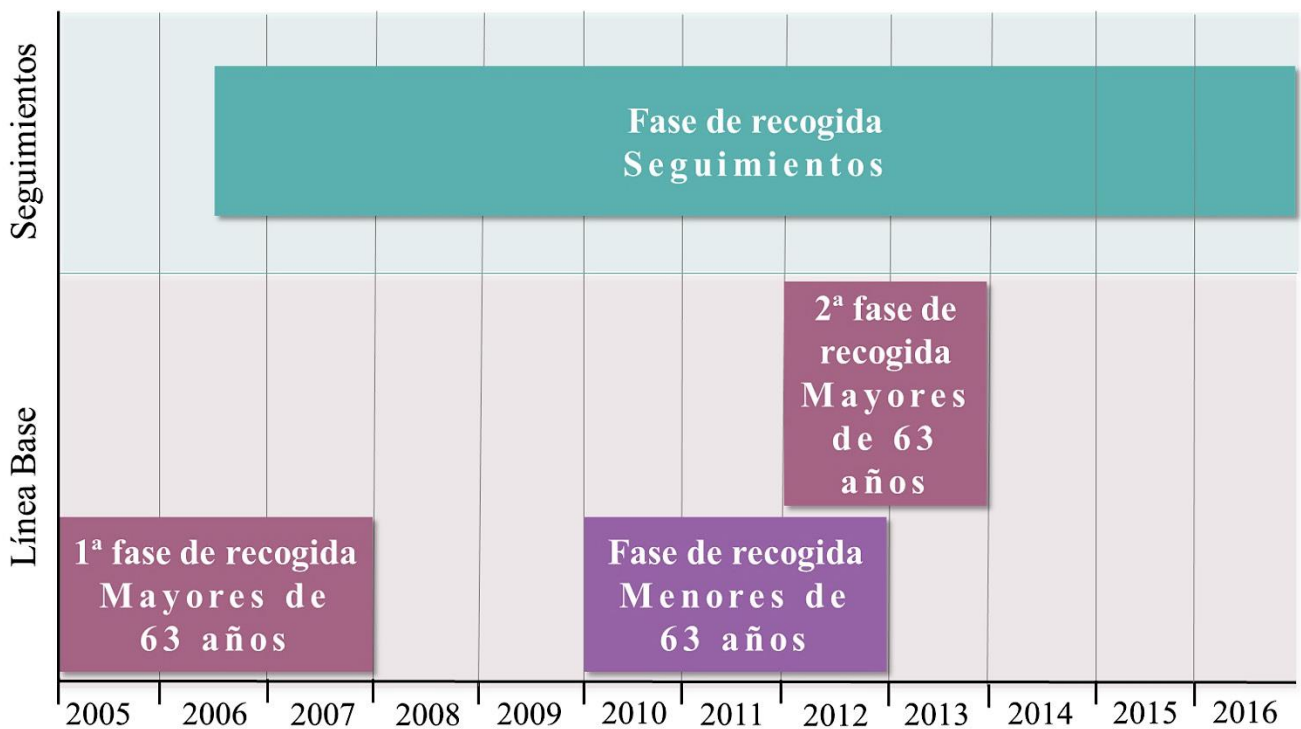


Figura 4. Fases de la recogida de datos en GENIC.

El protocolo de evaluación neuropsicológica fue administrado siguiendo dos órdenes alternativos (forma A y B), con el fin de contrabalancear la administración de las tareas (ver Tabla suplementaria 1). En todos los casos, la evaluación se llevó a cabo en dos sesiones realizadas en diferentes días. La duración de cada sesión fue de tres horas

aproximadamente, realizándose una pausa de 30 minutos transcurrida la primera hora y media de evaluación.

3.2.4. Metodología empleada

3.2.4.1. Resonancia Magnética (RM)

- Protocolo de adquisición

El protocolo para la adquisición de las imágenes de resonancia magnética (IRM) fue elaborado siguiendo las directrices del European NeuroImaging Repository (Frisoni, 2007). En colaboración con nuestro grupo de investigación, el neuroradiólogo Dr. Lucio Díaz-Flores Varela realizó las modificaciones necesarias para adaptar el protocolo a las características de la máquina de RM disponible. El protocolo implementado, en cada sesión de RM, permite la obtención de las siguientes secuencias cada sesión de resonancia magnética se obtienen varias secuencias (T1 Fast Spoiled Gradient Echo 3D, T2 FLAIR 3D, Tensor de Difusión (DTI), RMf resting-state). Para el presente estudio las secuencias seleccionadas fueron la secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D, para medir las posibles lesiones de sustancia blanca; y la secuencia de Tensor de Difusión, “*Diffusion Tensor Imaging*”(DTI), para el análisis de la integridad de la sustancia blanca.

Todas las imágenes adquiridas fueron almacenadas en formato DICOM y organizadas en carpetas independientes para cada participante. Posteriormente, se localizaron las secuencias FSPGR y se convirtieron a formato Niftii (Nii), preparándolas así para su procesamiento. Para garantizar la calidad de las imágenes e identificar posibles patologías neurológicas, se siguió un exhaustivo protocolo de revisión de imágenes, realizándose un primer examen visual. En los casos en los que existía sospecha de presencia de patología neurológica, se informó al citado Dr. Lucio Díaz-Flores Varela, quién tras revisar las imágenes pudo confirmar la existencia de patología en algunos casos. Siguiendo el protocolo ético de investigación, los participantes que se encontraron en estas circunstancias fueron debidamente informados y excluidos del estudio. Posteriormente,

se llevó a cabo el control de calidad de las imágenes comprobando, en primer lugar, que tanto el estudio y las secuencias se completaron correctamente y se aplicaron los mismos parámetros en todas las secuencias adquiridas. A continuación, se comprobó que las imágenes eran válidas según los criterios aplicados por (Simmons et al., 2011): 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.

Las lesiones de sustancia blanca se segmentaron a través de la secuencia ponderada en T1 FSPGR 3D, (*Fast Spoiled Gradient Echo*), en plano sagital. Para su obtención, se realizan cortes contiguos de 1 milímetro de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=8,728/1,74 ms., TI=650 ms., FOV=25x25, matriz de 250x250, *flip angle* 12°).

- *Procesamiento y análisis de las lesiones de sustancia blanca*

Para el procesamiento de las imágenes se utilizó el paquete de análisis de imágenes FreeSurfer 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), siguiendo los pasos realizados en estudios previos de nuestro grupo de investigación (Cedres et al., 2019a, 2021; Diaz-Galvan et al., 2021; Ferreira et al., 2014, 2015, 2017; Machado et al., 2018).

En primer lugar, se realizó el preprocesamiento de las imágenes siguiendo los siguientes pasos (ver Figuras 5 y 6): 1) Corrección del movimiento (Reuter et al., 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 calloso) (Fischl et al., 2002; Fischl, Salat, et al., 2004); 5) Normalización de la intensidad (Sled et al., 1998); 6) Teselado del límite entre sustancia blanca y sustancia gris; 7) Corrección topológica

automática (Fischl et al., 2001; Ségonne et al., 2007); 8) Deformación de las superficies siguiendo los gradientes de intensidad para localizar los límites gris/blanca y gris/líquido cefalorraquídeo, detectando las zonas donde el mayor cambio de intensidad define la transición de una clase de tejido a otra (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2000). Una vez se completan los modelos corticales, se pueden ejecutar varios procedimientos de deformación para el procesamiento y análisis, incluyendo el inflado de las superficies (Fischl et al., 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.

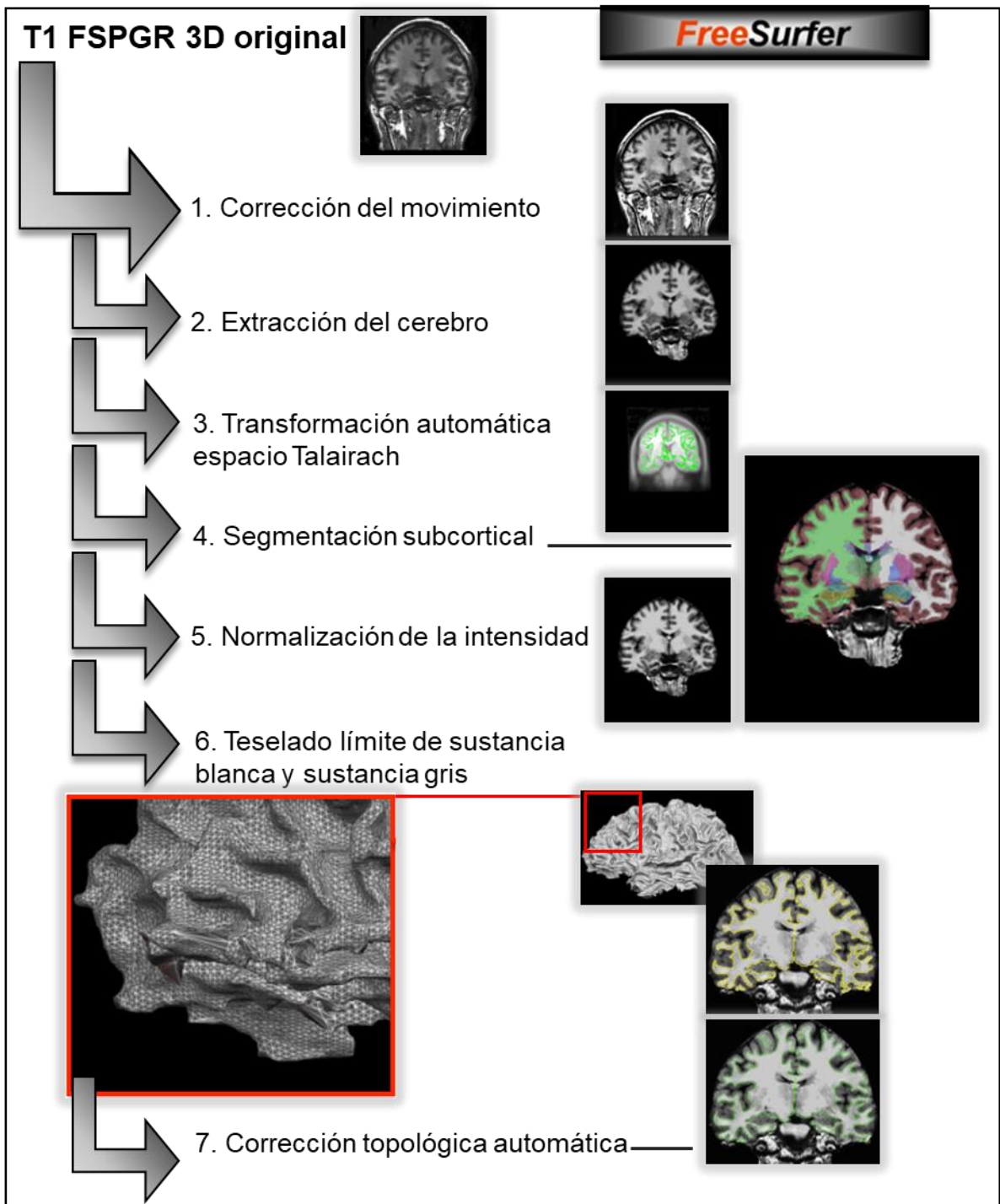


Figura 5. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomado de Ferreira (2012).

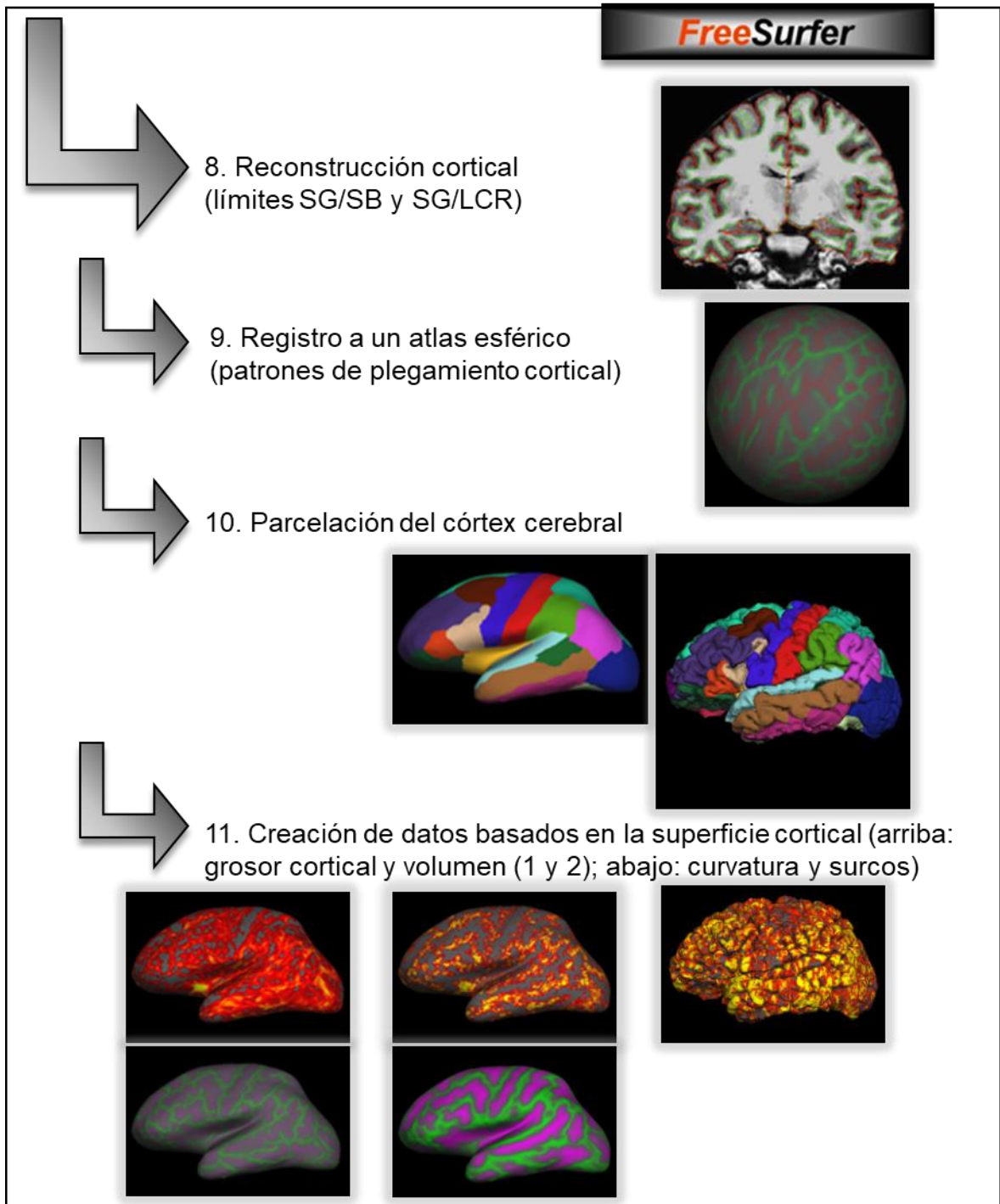


Figura 6. Protocolo de reconstrucción cortical y segmentación subcortical. Tomada de Ferreira 2012.

Una vez finalizado el procesamiento se revisó cuidadosamente el output obtenido para cada participante, prestando especial atención a la extracción cerebral, la transformación a Talairach, la reconstrucción de las superficies y la segmentación subcortical. Se

realizaron modificaciones manuales en los casos en los que se identificaron errores evidentes en el procesamiento. Los errores detectados fueron los siguientes:

- Extracción cerebral deficiente. En algunos de los casos la extracción automática del cerebro podía incluir tejido no cerebral, mientras que en otros se omitían áreas cerebrales excluyéndolas de la extracción. Una vez identificados se procedió a su corrección manual mediante edición de la `brainmask.mgz`, siguiendo las recomendaciones de los diseñadores del programa.
- Errores topológicos producidos por una reconstrucción deficiente del límite de sustancia gris/sustancia blanca. Las intervenciones manuales se hacen a partir de las imágenes de segmentación de sustancia blanca creadas por el propio programa para cada sujeto (`wm.mgz`). Se aplican “control points” para incluir áreas de sustancia blanca 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 reprocesamiento una vez aplicados los “control points” siempre resolvió el error satisfactoriamente.

Una vez procesadas las imágenes se obtuvieron las medidas procedentes de la rutina de segmentación. Esta rutina 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 Figura 7) (Fischl et al., 2002; Fischl, Salat, et al., 2004). En esta rutina se detecta la distribución de hipointensidades de materia blanca, etiquetando automáticamente los volúmenes de lesiones de sustancia blanca para cada participante (Fischl et al., 2002), denominadas como WMSA, anomalías de la señal de sustancia blanca del inglés “*white signal abnormalities*”. En este estudio, se seleccionaron las medias de volumen de la sustancia

blanca global de ambos hemisferios, así como de diferentes zonas del cuerpo caloso, obtenidas en la rutina de segmentación. Además, se seleccionó el volumen intracraneal total estimado (VIT) para el ajuste del volumen de las lesiones de sustancia blanca (WMSA). Este ajuste se realizó dividiendo el volumen WMSA por el TIV de cada individuo (Voevodskaya et al., 2014). Posteriormente, los datos numéricos se extrajeron tal y como indican los diseñadores del programa y se exportaron al programa R para su análisis estadístico.

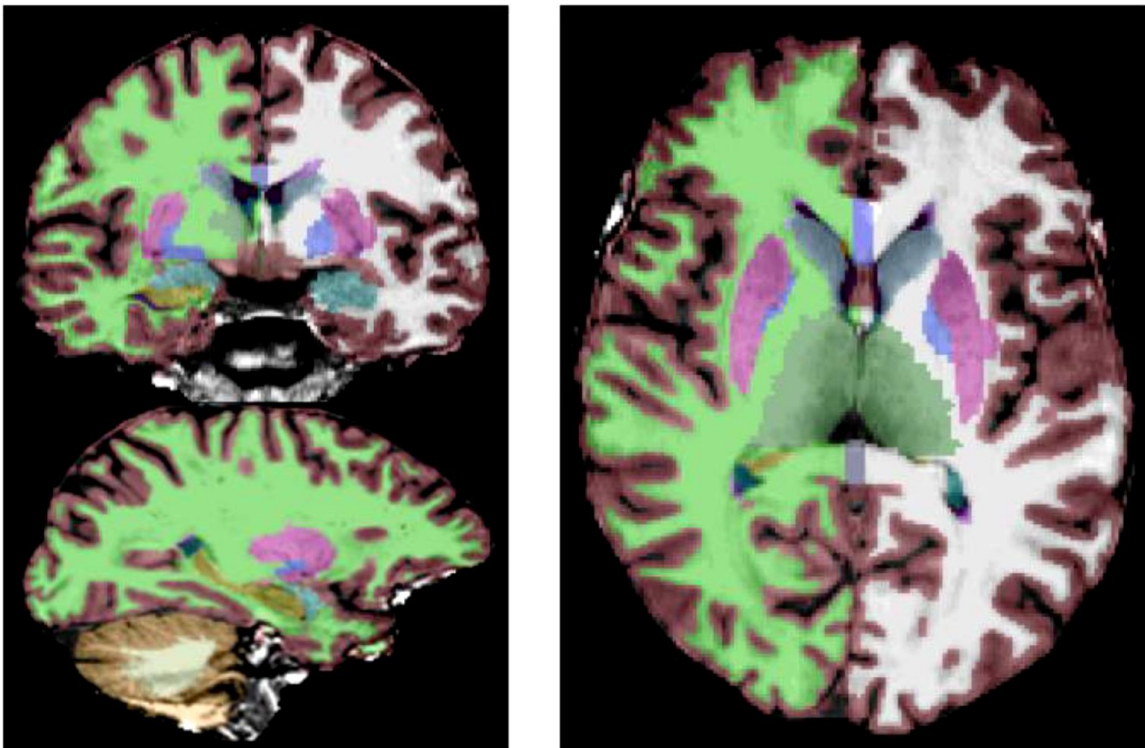


Figura 7. Medidas basadas en la segmentación (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a).

Para el estudio de la integridad de la sustancia blanca se adquirió una secuencia de Tensor de Difusión, en plano axial. Para su obtención se realizan cortes contiguos de 2,4 milímetros de grosor hasta completar el volumen total del cerebro. Los parámetros de adquisición utilizados para esta secuencia fueron: TR: 15.000-17.000, FOV: 25.6, matriz: 128x128, direcciones: 32, B: 1000. Todas las imágenes adquiridas son almacenadas en

formato DICOM y organizadas en carpetas independientes para cada sujeto. Una vez localizada la secuencia de Tensor de Difusión (DTI), se convierten las imágenes a formato Niftii (Nii), preparándolas así para su posterior procesamiento. Se detalla a continuación el procesamiento de las imágenes.

- *Procesamiento y análisis de DTI*

Las secuencias de DTI fueron analizadas mediante el paquete informático FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>). En este caso utilizamos las herramientas FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox, (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fdt/>) y TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) (Smith et al., 2006). Para la selección y posterior preprocesamiento de las imágenes se revisó cada una de las imágenes, con el fin de excluir aquellas que pudieran estar artefactadas, siguiendo los criterios de (Simmons et al., 2011). El preprocesamiento se llevó a cabo con el módulo FDT (ver Figura 8) que incluye la corrección de distorsiones producidas durante la adquisición de las imágenes y de los artefactos de movimiento (*eddy current correction*), la separación del volumen T2 de los volúmenes restantes correspondientes a las direcciones de la secuencia de Tensor de Difusión (fslroi), la extracción del cerebro mediante la herramienta *brain extraction tool* (BET) (Smith, 2002) y, por último, la extracción de los mapas de Anisotropía Fraccional (AF) mediante DTIFIT. El resultado obtenido en de cada una de las fases fue revisado visualmente con el fin de detectar cualquier tipo de error durante el procesamiento. De este modo, las imágenes que presentaban errores fueron excluidas del estudio.

Una vez completado el preprocesamiento de las imágenes y obtenidos los mapas de AF de cada participante, se prepararon los datos para su posterior análisis estadístico. Para ello, se utilizó el módulo TBSS (ver Figura 9) realizándose, en primer lugar, un registro no lineal de los datos individuales de AF en un espacio estándar común y permitiendo la

posterior creación de una imagen de AF media de toda la muestra. A continuación, se generó un esqueleto de AF media, que representa el centro de los tractos comunes y los voxels compartidos por todos los participantes. El esqueleto resultante para cada participante fue revisado para confirmar que los tractos estaban bien alineados con respecto al esqueleto medio, y se decidió utilizar el valor del *threshold* de 0,2 para el siguiente paso. También se llevó a cabo la proyección de los datos de AF individuales registrados previamente sobre el esqueleto de AF medio. Mediante este paso, los datos de AF de todos los sujetos se encontrarán en un espacio común, permitiendo así el análisis estadístico basado en el vóxel. El único objetivo de obtener los valores de AF en este estudio fue el posibilitar la obtención posterior de los valores de DM, que es nuestro parámetro de interés. Seguidamente se obtuvieron por tanto los valores para el índice de DM, para cada sujeto, a partir de dicho esqueleto de FA. Por último, se realizó el análisis estadístico de las diferentes medidas de difusión mediante el Modelo Lineal General, utilizando pruebas no paramétricas basadas en las permutaciones (ver apartado 3.2.4.2).

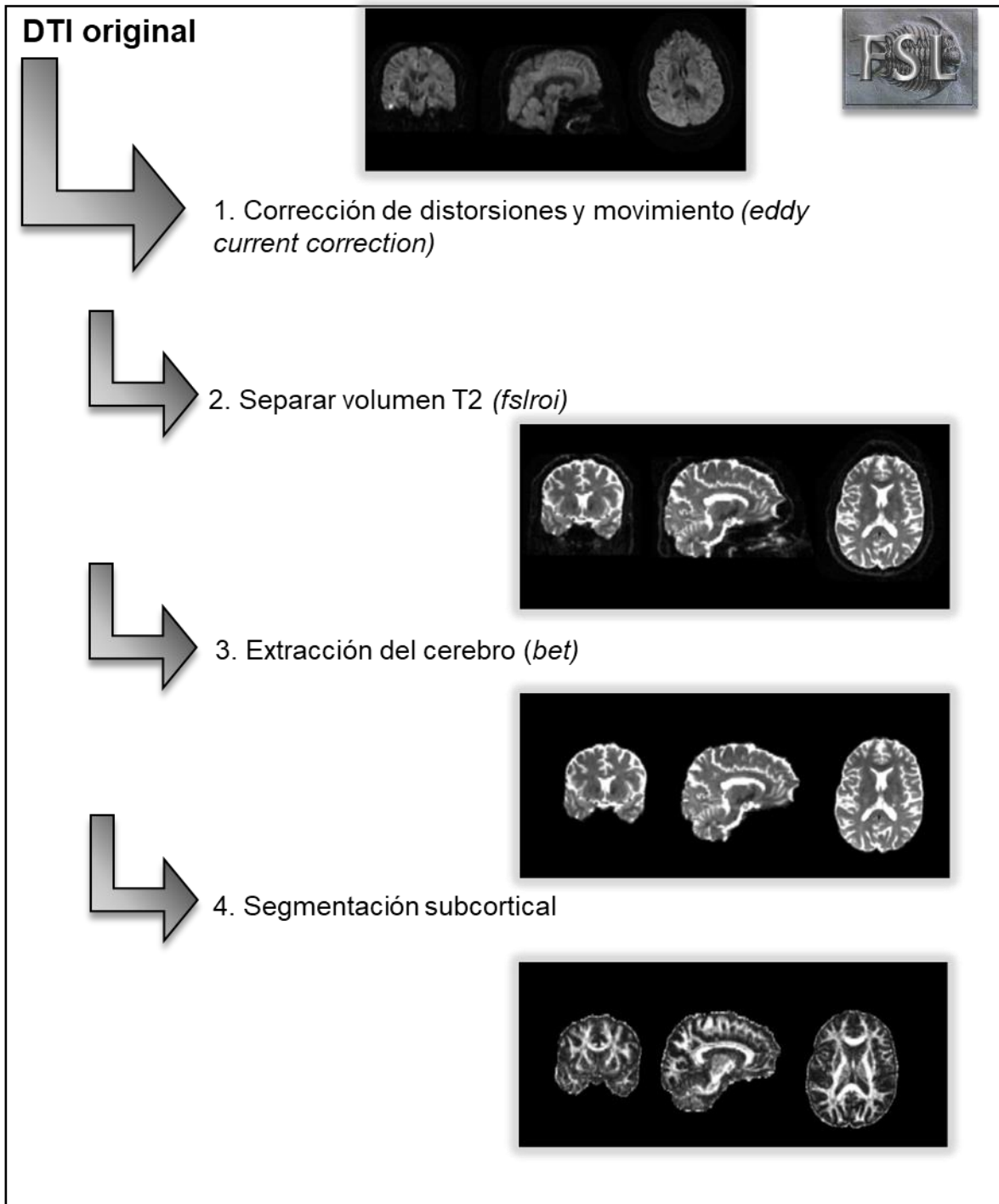


Figura 8. Protocolo DTI: módulo FDT. Tomada de Ferreira 2012.

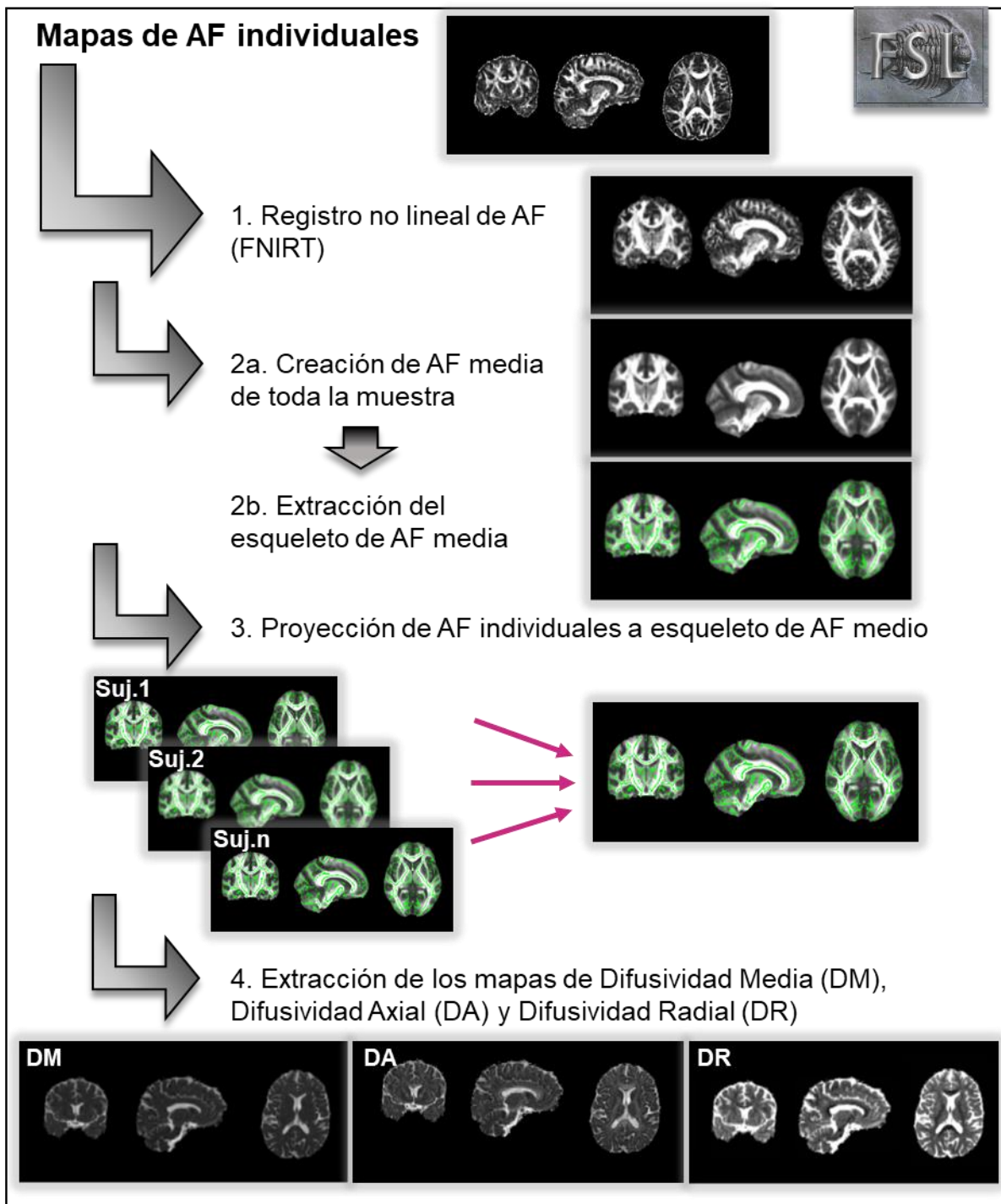


Figura 9.. Protocolo DTI: módulo TBSS. Tomada de Ferreira 2012.

3.2.4.2. Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos realizados en este estudio combinan técnicas de análisis univariado y multivariado, lo cuáles se han desarrollado en su mayoría mediante el programa de análisis estadístico y programación *The R Project* (The R Development Core

Team, 2008). El análisis de los datos de neuroimagen se llevó a cabo en FSL utilizando el Modelo Lineal General (GLM) para pruebas no paramétricas y permutaciones a nivel de voxel.

De este modo, para el análisis de los datos de neuroimagen, se ajustaron GLM separados a nivel de vóxel con DM como variable dependiente y quejas cognitivas subjetivas, WMSA o edad como variables independientes. Se utilizaron pruebas no paramétricas basadas en permutaciones con 5000 iteraciones y el nivel de significación establecido fue de $p=0,01$ (bilateral), corrigiendo el error de las comparaciones múltiples mediante el estadístico TFCE (*threshold-free cluster enhancement*) y el error familiar para pruebas múltiples, *family wise error* (FWE). Para la corrección mediante el estadístico TFCE se toma una imagen estadística primaria que se somete a un algoritmo produciendo otra imagen de salida en la que los valores voxelwise representan los datos similares del *cluster* al que pertenece, disminuyendo así el ruido generado por las regiones no pertenecientes a la sustancia blanca. Esta corrección se apoyaba en los valores del espacio local. Además, se seleccionaron únicamente aquellos *clusters* con un número superior a 100 vóxeles significativos. Cuando no se encontraron resultados significativos mediante la corrección TFCE, se llevó a cabo un análisis de las relaciones entre las variables, sin corregir el efecto de las comparaciones múltiples, a modo exploratorio.

Además, con el fin de obtener nuevas medidas para posteriores análisis, se obtuvieron los valores promedio de *clusters* significativos de DM a partir de los esqueletos de cada participante. Por otra parte, se extrajo la DM global, como una medida de los valores medios de DM en todo el esqueleto de la sustancia blanca.

De forma complementaria, se analizaron las diferencias en los valores de DM y el volumen de lesiones de SB, WMSA, en función del sexo de los participantes, mediante la comparación de medias realizada a través del contraste t.

Por otra parte, para explorar las relaciones entre las diferentes variables, la principal técnica multivariada utilizada fue el análisis de mediación estadística, propuesto y definido por Baron & Kenny (1986). El abordaje metodológico propuesto por estos autores supone un importante avance en el marco de la investigación en las ciencias sociales y especialmente en el estudio del comportamiento y la conducta humana, realizando una distinción entre las variables intervinientes en una relación, como terceras variables y diferenciando entre los conceptos de **mediación** y **moderación**:

- Los **moderadores** (Mo) son variables, cuantitativas o cualitativas, que afectan a la dirección y/o a la fuerza de la relación entre una variable independiente (X) y una variable dependiente (Y), reduciéndola, incrementándola, anulándola o invirtiéndola. En términos estadísticos, un moderador es una tercera variable que afecta a la correlación de orden cero entre otras dos variables. Asimismo, se puede entender como la interacción entre una variable independiente (Y) y un factor (Mo) que determina las condiciones adecuadas para su funcionamiento (ver figura X).

En una relación, entre una variable independiente (X) y una variable dependiente (Y), el moderador (Mo) puede presentar relaciones significativas con la variable independiente, si bien estas no son necesarias para probar el efecto moderador de la tercera variable. De hecho, para poder apresar de una manera más clara el efecto moderador, es recomendable que la variable moderadora (Mo) no correlacione con las variables independiente (X) y dependiente (Y). A diferencia de en la mediación, el moderador permanece al mismo nivel y tiempo que las variables

predictoras (X) y criterio (Y), actuando de forma independiente en la relación. Por otra parte, las variables moderadoras arrojan información sobre *cuándo* se producirán ciertos efectos en la relación.

- Los **mediadores** (Me) son definidos como variables que intervienen en la relación entre una variable independiente (X) y una variable dependiente (Y). En este sentido, una variable es considerada mediadora en la medida en que ésta da cuenta

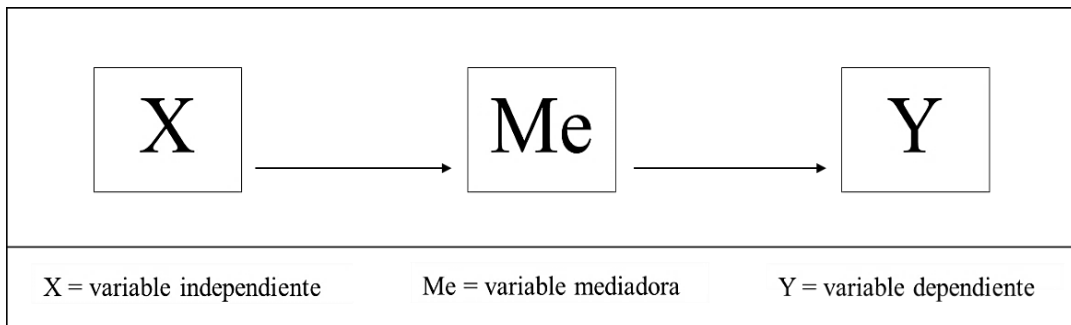


Figura 10. Modelo de la función de una variable mediadora.

de la relación entre una variable independiente (X) y una variable dependiente (Y). Los mediadores ofrecen una explicación a como diferentes eventos físicos pueden adquirir un significado psicológico interno y aportan información sobre *cómo o porqué* ocurren determinados efectos (ver Figura 10).

Para que una variable sea considerada un mediador debe cumplir las siguientes condiciones (ver Figura 11):

- a. Pasaje a: Debe existir una relación significativa entre la variable independiente (X) y la variable mediadora (Me). Los cambios producidos en la variable independiente (X) explican de forma significativa las variaciones en el supuesto mediador (Me).
- b. Pasaje b: Del mismo modo, debe existir una relación significativa entre la variable independiente (X) y la variable dependiente (Y).

- c. Pasaje c: Por último, debe existir una relación significativa entre la variable dependiente (Y) y el mediador (Me), cuando la variable independiente (X) se encuentra en el modelo. Por tanto, las variaciones en el mediador (Me) explican las variaciones en la variable dependiente (Y).

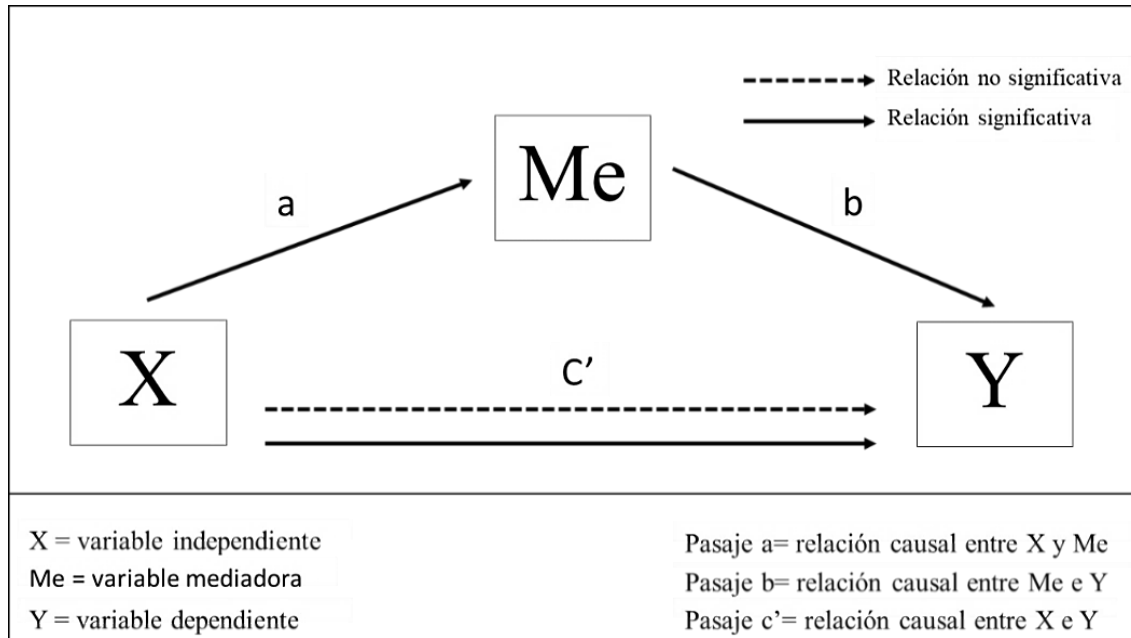


Figura 11. Modelo estadístico de mediación propuesto por Baron & Kenny, 1986.

Para confirmar estas condiciones se llevaron a cabo análisis de correlación bivariada, testando las relaciones para cada una de las condiciones.

De este modo, los análisis de mediación desarrollados se basaron en el efecto directo promedio, *average direct effect* (ADE), el efecto de mediación causal promedio, *average causal mediation effect* (ACME) y el efecto total. El ADE representa el efecto directo de la variable independiente sobre la variable dependiente, mientras que el ACME representa el efecto indirecto de la variable independiente sobre la variable dependiente, a través de la variable mediadora. El efecto total representa la suma del ACME y el ADE (ver Figura 12). Cuando el ACME es estadísticamente significativo (junto con un efecto total significativo) existe un efecto de mediación que puede ser de dos tipos: mediación plena, cuando el ACME es significativo pero el ADE no significativo; y mediación parcial,

cuando tanto el ACME como el ADE son significativos (Tingley et al., 2014). El ACME y el ADE se calcularon utilizando intervalos de confianza basados en el muestreo bootstrap no paramétrico (1.000 simulaciones).

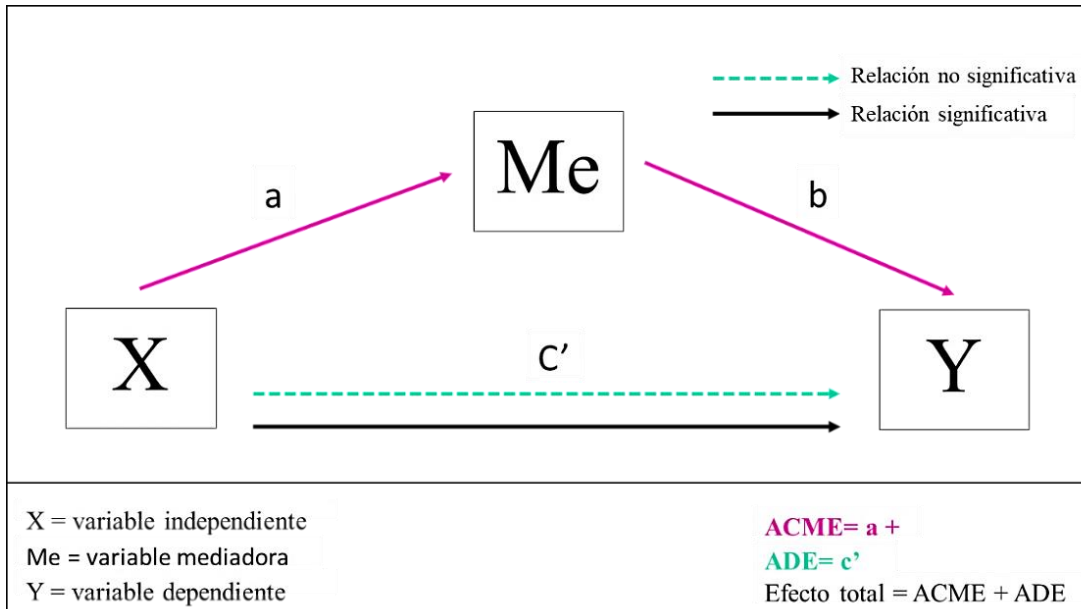


Figura 12. Efectos ACME, ADE y efecto total del modelo de mediación estadística, según Tingley et al. 2014.

3.3. Resultados

En primer lugar, procederemos a caracterizar la muestra en función de la cantidad de quejas cognitivas subjetivas expresadas, analizando las relaciones con los diferentes aspectos sociodemográficos, el rendimiento cognitivo general, la actividad funcional y factores de riesgo cardiovascular. Seguidamente, con fin de cubrir los objetivos específicos 1 y 2 de este estudio procederemos a describir los resultados obtenidos del análisis de los cambios en sustancia blanca, medidos a través de imágenes de RM, en las secuencias T1 y DTI, determinando la carga de lesiones en sustancia blanca (WMSA) y la integridad de la misma (DM), en personas con quejas cognitivas subjetivas. De forma complementaria, dando respuesta al objetivo específico 3 describimos los resultados

obtenidos del estudio de las interacciones entre la carga de WMSA y la DM, en la expresión de cambios autopercebidos en la función cognitiva.

3.3.1. Análisis descriptivos de la muestra.

Las características demográficas y clínicas de la muestra se encuentran descritas en la Tabla 7. La media de edad de los participantes fue de 54,64 años, con un amplio rango de edad que se encuentra entre los 35 y 77 años. La muestra GENIC se encuentra equiparada en sexo desde el diseño, por lo que no se encontraron diferencias significativas en la proporción de hombres y mujeres (mujeres: 55%, $\chi^2 = 1,96$; $p = 0,162$).

El nivel educativo en esta muestra se midió, atendiendo al máximo nivel de estudios que la persona ha alcanzado dentro del sistema educativo reglado, clasificándose 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 universitarios (36%), primarios (35%) o secundarios (25%). Ninguno de los participantes fue clasificado como analfabetismo y el grupo con lectoescritura representa una proporción significativamente menor (3%) ($\chi^2 = 64,12$; $p < 0,001$). Además, las puntuaciones totales del subtest de Información del WAIS-III fueron utilizadas como una medida complementaria del nivel educativo o inteligencia cristalizada. Los participantes de esta muestra obtuvieron puntuaciones situadas entre los 5 y los 27 puntos y una puntuación media de 16,08.

Las puntuaciones obtenidas en el MMSE, FAQ y BDRS, como medidas del estado cognitivo general y la funcionalidad se encuentran dentro de la normalidad cumpliendo con los criterios de DCS propuestos por el *SCD-Initiative working group* (Jessen, Amariglio, van Boxtel, et al., 2014). (ver Tabla 7)

Para facilitar la lectura e interpretación de los datos relativos a los biomarcadores de patología cerebrovascular, tanto de WMSA como de DM, los valores fueron multiplicados por 10.000.

Tabla 7. Características demográficas y clínicas.

	Muestra total (n=225)	Personas con DCS (n=123)	Personas sin DCS (n=102)	p
Edad	54,6 (10,2)	56,9 (11,0)	51,9 (8,3)	<0,001
Sexo (%mujeres)	55	64	43	0,002
Nivel educativo (% 0/1/2/3/4) ^a	0/3/35/25/37	4/42/26/29	2/28/25/45	0,07
Información (WAIS-III)	16,8 (6,0)	15,6 (6,0)	18,3 (5,7)	<0,001
MMSE	28,9 (1,2)	28,7 (1,3)	29,1 (1,0)	0,018
BDRS	0,6 (0,9)	0,7 (1,0)	0,4 (0,8)	0,017
FAQ	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,3 (0,8)	0,357
Quejas cognitivas subjetivas ^b	0,9 (1,1)	1,7 (1,0)	0 (0)	-
Colesterol, n(%)	41 (18)	30 (73)	11 (27)	0,017
Hipertensión arterial, n(%)	51 (23)	35 (69)	16 (31)	0,041
Diabetes, n (%)	5 (2)	4 (3)	1 (1)	0,507
DM global ^d	7,4 (0,2)	7,5 (0,2)	7,4 (0,2)	0,018
Volumen de WMSA ^d	14,9 (13,1)	16,9 (15,6)	12,5 (8,7)	0,01

Los valores corresponden a la media (desviación típica), excepto para Sexo y Nivel de educación, en los que los valores corresponden al porcentaje (%). Los valores *p* corresponden a los resultados de las comparaciones de grupo entre los individuos sin Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) y el grupo de personas con DCS. .a.Nivel de educación: analfabeto (0); habilidades adquiridas de lectura y/o escritura (1); nivel primario (2); nivel secundario (3); nivel universitario (4). b.Las quejas cognitivas subjetivas se estudiaron a través de nueve preguntas de sí/no, como se explica en los métodos. c.La sintomatología de la depresión se estimó transformando las puntuaciones del BDI y del GDS en puntuaciones *z* y combinándolas después en una sola variable. d.Los valores del DM y WMSA se multiplicaron por 10.000. WAIS, Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDRS, Blessed Dementia Rating Scale; FAQ, Functional Activity Questionnaire; BDI, Beck Depression Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; WMSA, White Matter Signal Abnormalities; DM, Difusividad Media

Por otra parte, cuando analizamos las diferencias en los valores de DM y las WMSA en hombres y mujeres. No encontramos diferencias significativas en función del sexo ni en la DM ($t= -0,178$; $p=0,859$), ni en las WMSA ($t=-1,828$; $p=0,069$).

3.3.2. Análisis de las quejas cognitivas subjetivas

Atendiendo al número de quejas cognitivas subjetivas expresadas individualmente, un total de 123 participantes, un 55% de la muestra total, expresaron 1 o más quejas en un rango de 0 a 6, mientras que el 45% de los participantes no expresaron ninguna queja

(media= 0.92; Dt= 1.1). En la Figura 13 se muestra la frecuencia del número total de quejas expresadas por cada participante, reflejando una distribución asimétrica positiva. De los participantes con quejas, la mayor parte presentan 1 queja (29%) o 2 quejas (17%), mientras que las personas que expresan entre 5 y 6 quejas representan menos del 1% de la muestra total. Atendiendo al tipo de dominio cognitivo de la queja, la queja más frecuente fue la queja anómica (36,9%), seguida del dominio mnésico (25,8%). El resto de las quejas acumularon un 28,8% del total (ver Figura 14).

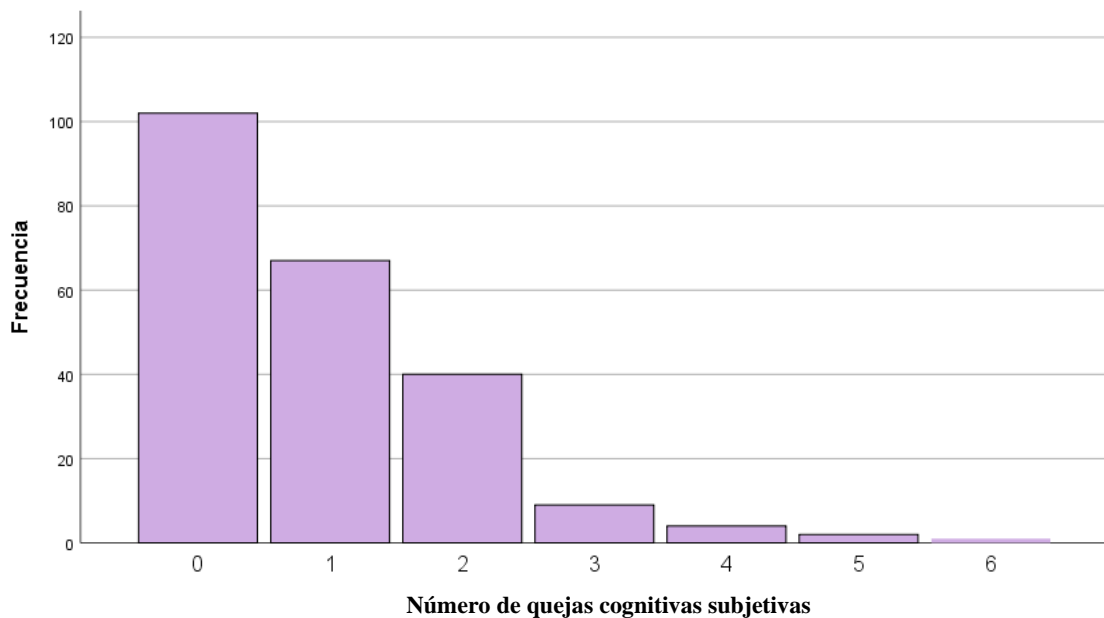


Figura 13. Distribución del número de quejas cognitivas subjetivas (QCS) en GENIC.

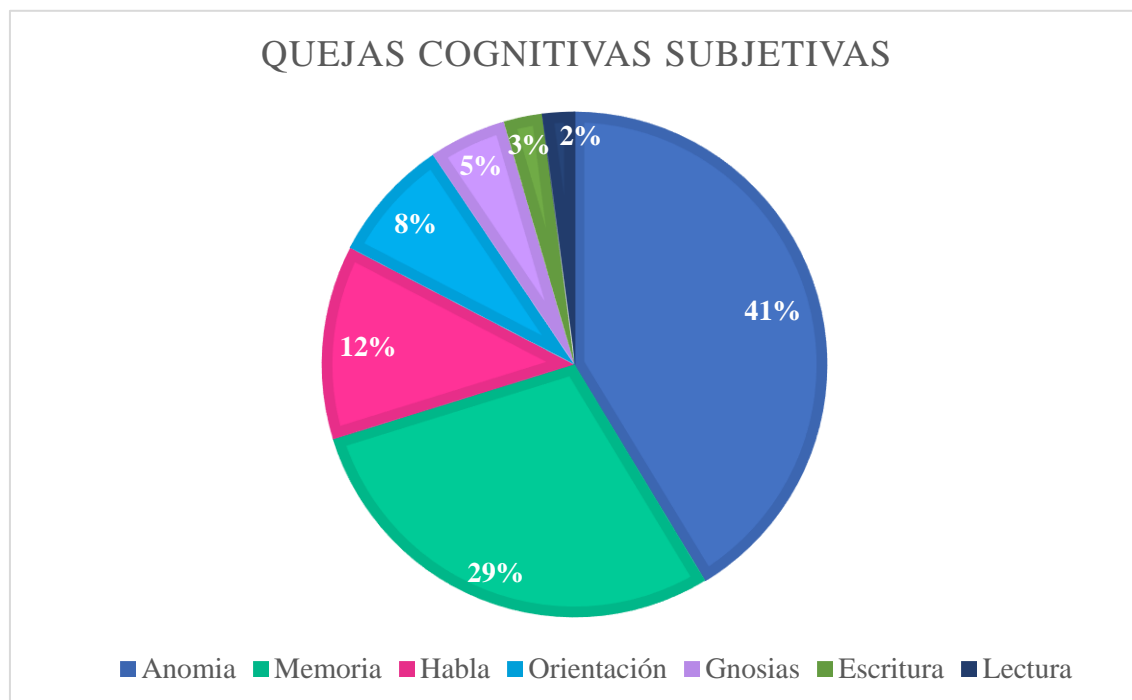


Figura 14. Frecuencia de las quejas cognitivas subjetivas por dominios cognitivos en GENIC.

Posteriormente, cuando comparamos a las personas con quejas cognitivas subjetivas y aquellas sin quejas observamos que de los participantes con DCS el 64% fueron mujeres, siendo una proporción significativamente mayor en comparación con aquellos que no expresaron ninguna queja ($\chi^2 = 9,96$; $p = 0,002$). Además, los participantes con DCS presentaron menores puntuaciones en el subtest de Información de WAIS-III, como estimador de la reserva cognitiva, teniendo en cuenta el sexo. También obtuvieron menores puntuaciones en el MMSE, mayor puntuación en BDRS y mayor sintomatología depresiva, que las personas sin quejas. Estas diferencias se observan incluso tras controlar en efecto del sexo y reserva cognitiva. En cuanto a los factores de riesgo vascular los participantes con DCS presentaron mayor presencia de niveles de colesterol alto y presión arterial alta que aquellos sin quejas (ver Tabla 7).

3.3.3. Relación entre las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular.

3.3.3.1. Relación entre las quejas cognitivas subjetivas y el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA).

En relación con el primer objetivo específico, el estudio de las correlaciones entre la variable número total de quejas cognitivas subjetivas y WMSA muestran una asociación positiva y significativa, de modo que un mayor volumen de lesiones en sustancia blanca implica un mayor número total de quejas cognitivas subjetivas ($r= 0.216$; $p= 0.001$) (ver

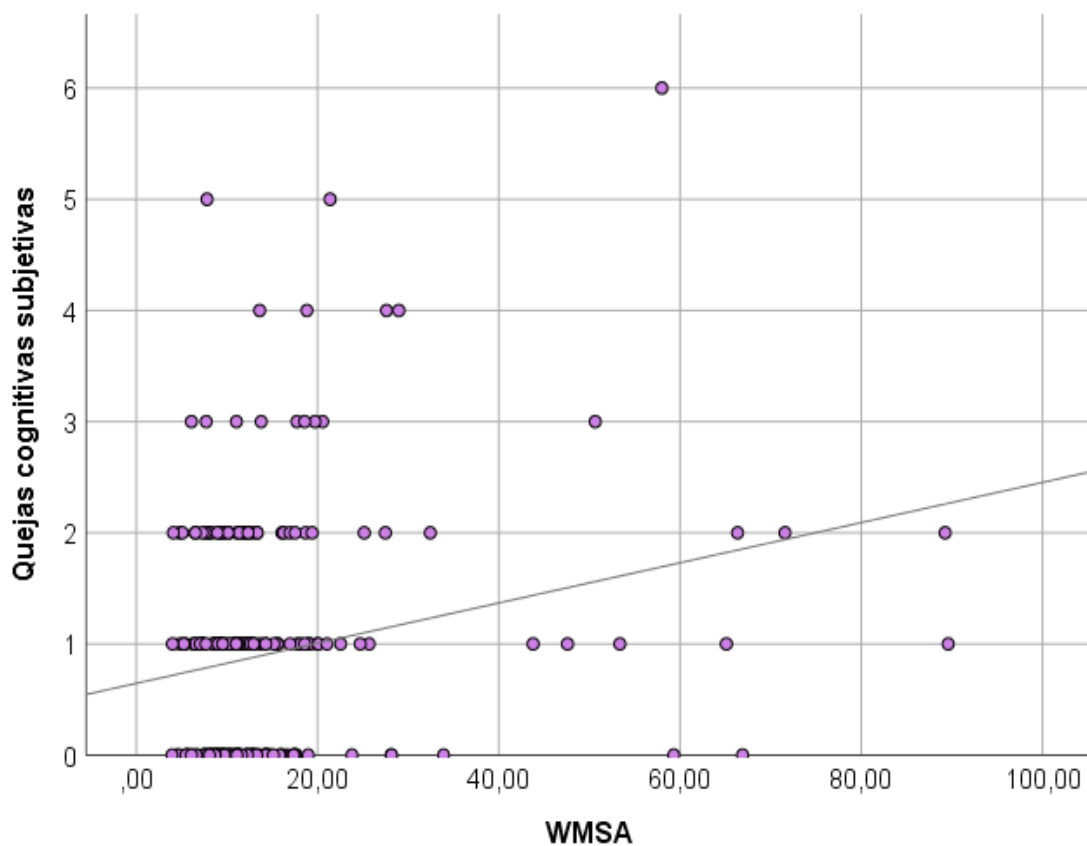


Figura 15. Relación entre el número total de quejas cognitivas subjetivas (QCS) y el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA).

Figuras 15 y 19).

3.3.3.2. Relación entre las quejas cognitivas subjetivas con el índice de difusividad media (DM).

Atendiendo al segundo objetivo específico de este estudio, tras analizarla relación entre la variable número total de quejas cognitivas subjetivas y DM, se observa una relación positiva significativa. Lo que indica que una mayor DM conlleva un mayor número total de quejas cognitivas subjetivas, es decir a peor integridad de la sustancia blanca, mayor cantidad de quejas cognitivas subjetivas ($r=0.210$; $p=0,002$) (ver Figuras

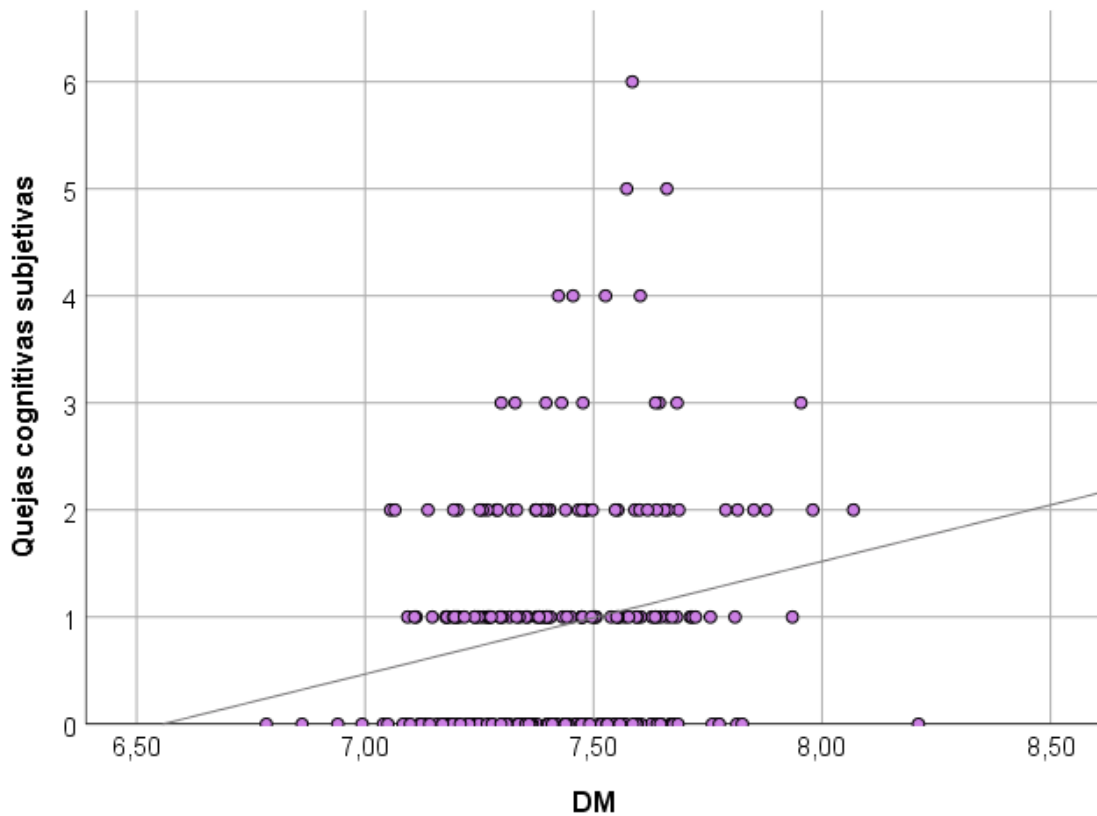


Figura 16. Relación entre el número total de quejas cognitivas subjetivas (QCS) y el índice de difusividad media (DM).

16 y 19).

El análisis basado en el vóxel mostró que la asociación entre valores altos de DM y un mayor número de quejas cognitivas subjetivas afectaba a la mayor parte del esqueleto de la SB, exceptuando la sustancia blanca occipital y la parte anterior del haz del péndulo

(ver Figura 17). De los vóxeles en las que los valores de DM se encuentran relacionados con la presencia de quejas cognitivas subjetivas se extrajo el valor medio codificándose una nueva variable “*DM media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas*” para su posterior análisis.

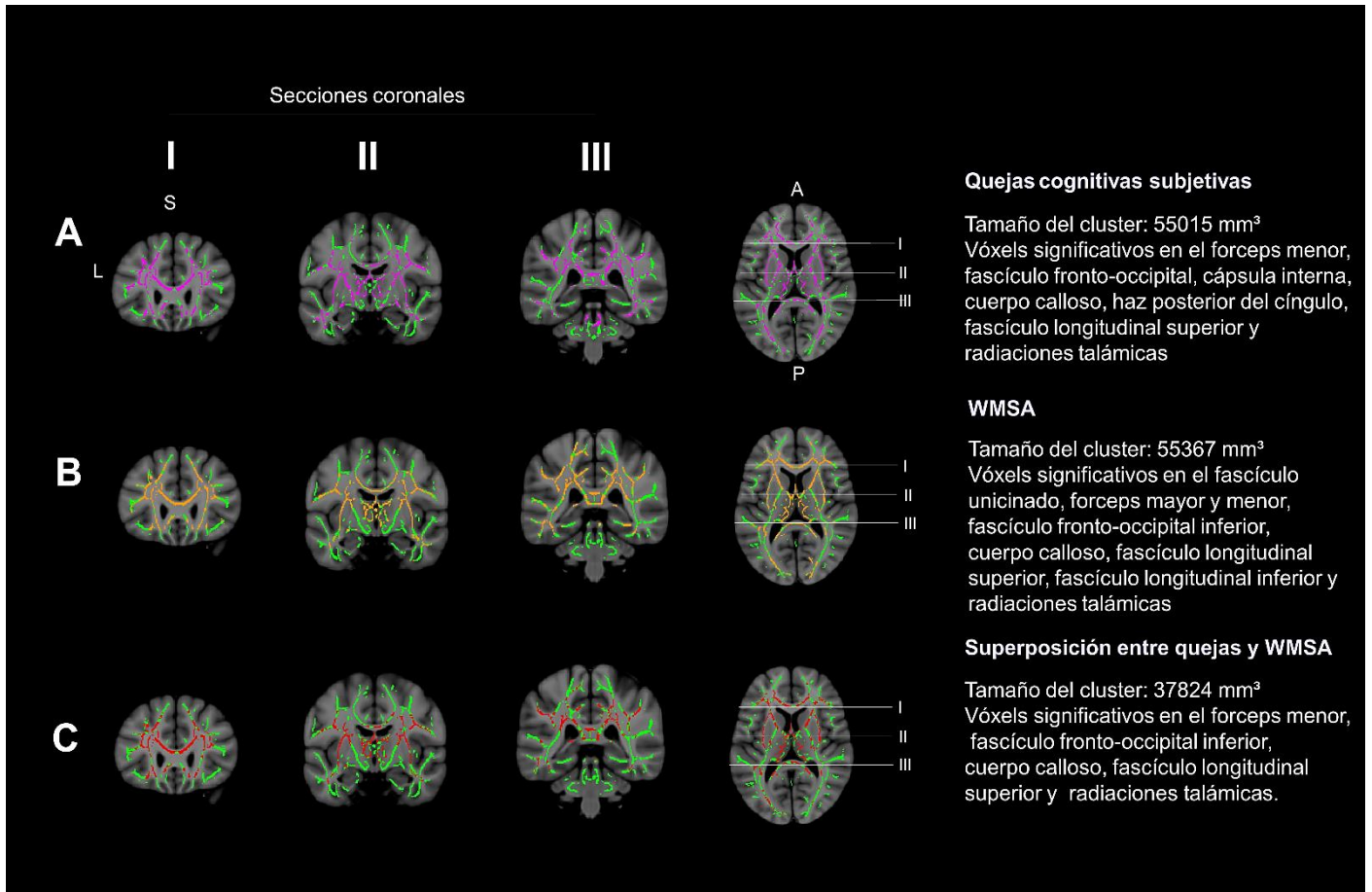


Figura 17. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con las QCS y WMSA. El esqueleto de sustancia blanca (SB) se representa en verde. Los vóxel significativos muestran en color rosa [(A) la asociación entre los valores de DM y las QCS], en naranja [(B) asociación entre los valores de DM y WMSA], en rojo [(C) la superposición de la asociación entre los valores de DM y las QCS, y los valores de la DM y WMSA]. L, izquierda; R, derecha; S, superior; I, inferior; A, anterior; P, posterior; DM, difusividad media; QCS, quejas cognitivas subjetivas; WMSA, anomalías de la señal de la sustancia blanca; mm, milímetros.

3.3.3.3. Relación entre el índice de difusividad media (DM) y el volumen de lesiones de sustancia blanca (SB).

En cuanto al tercer objetivo específico, las correlaciones muestran una asociación positiva y significativa entre DM y WMSA, indicando que un mayor volumen de WMSA se asocia con mayor DM, es decir, que mayor carga de lesiones de sustancia blanca se asocia con peor integridad de los tractos de la sustancia blanca ($r= 0,370$, $p<0,001$) (ver Figuras 18 y 19).

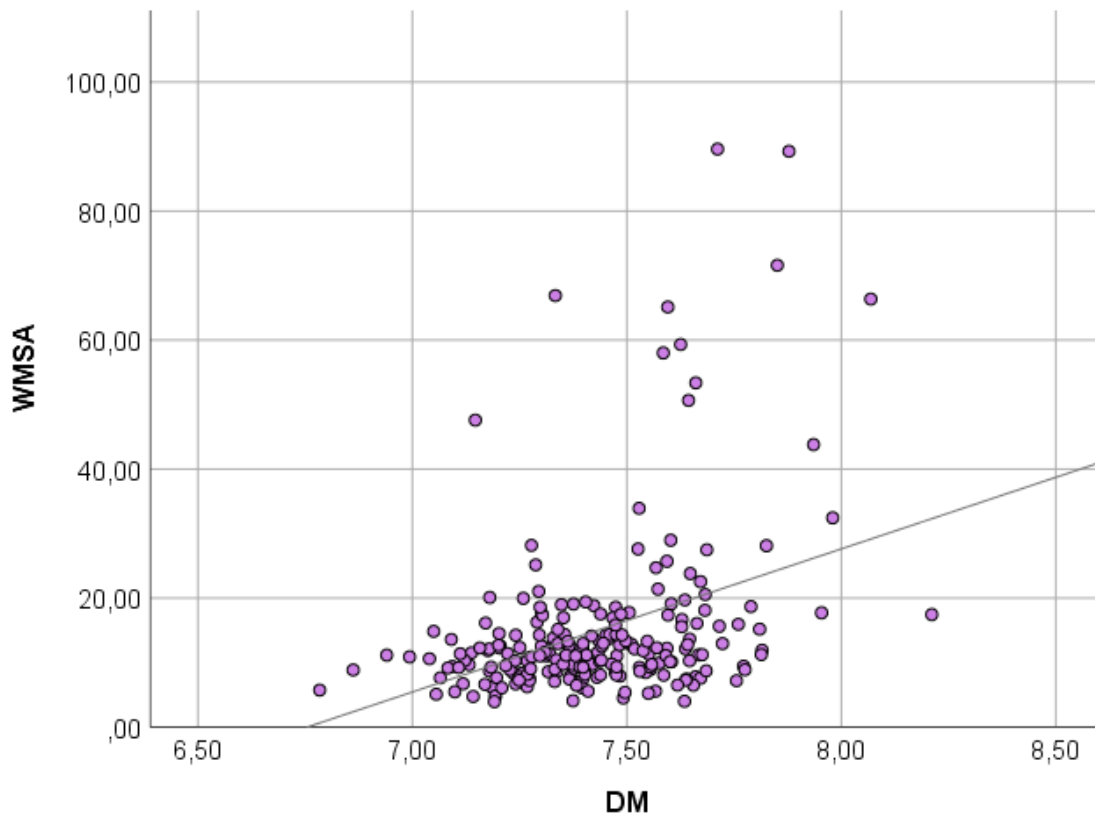


Figura 18. Relación entre el volumen de lesiones de sustancia blanca (WMSA) y el índice de difusividad media (DM).

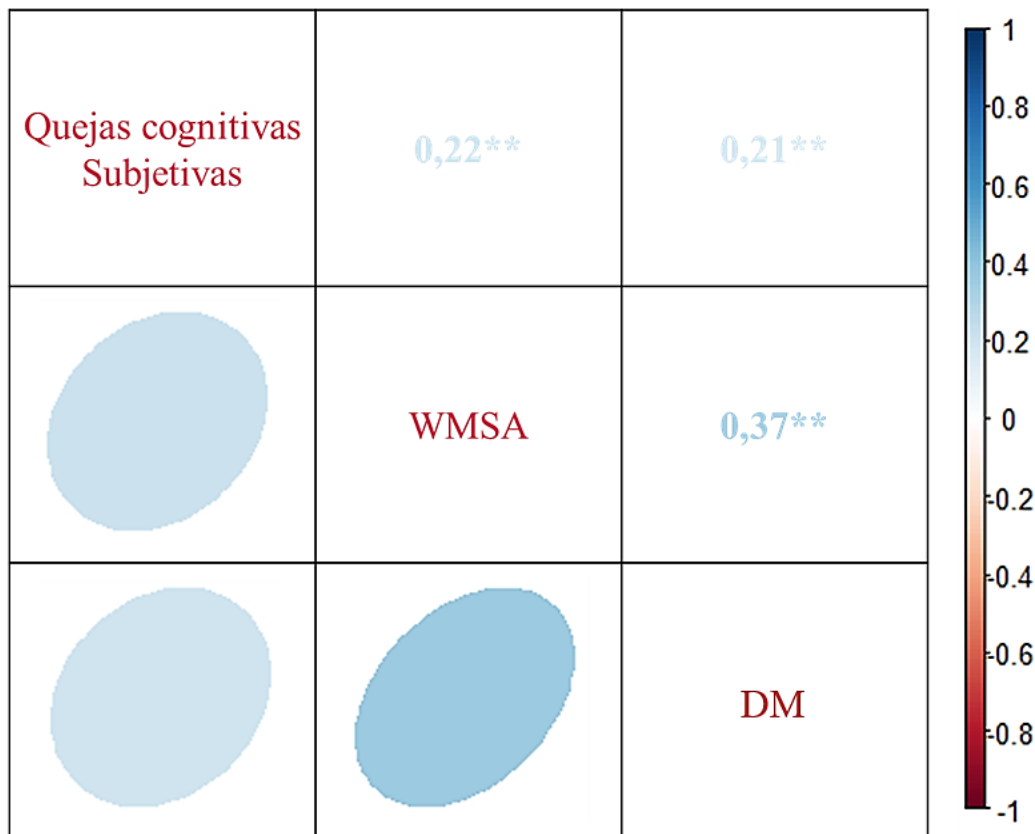


Figura 19. Matriz de correlaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA) y la integridad de la sustancia blanca (DM).

Además, se observa que una mayor DM en áreas específicamente asociadas con las quejas cognitivas subjetivas ("DM media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas") presentan una correlación más fuerte cuando existe una mayor carga de WMSA ($r=0,492$, $p<0,001$). A nivel del vóxel, la asociación entre una mayor DM y una mayor carga de WMSA no se restringe a regiones concretas, distribuyéndose ampliamente por todo el esqueleto de SB. Sin embargo, se observa una tendencia a evitar regiones como la cápsula interna, la sustancia blanca occipital y el haz cingular (ver Figura 17). Los valores promedios de los vóxeles en los que la DM se encuentra relacionada con las WMSA fueron extraídos y codificados en una nueva variable ("media de DM asociada a WMSA"), para su posterior análisis (ver Tabla 8). Los resultados mostraron que el coeficiente de correlación en la relación entre las quejas cognitivas

subjetivas y la DM relacionada con las WMSA ($r=0,267$) era mayor que el coeficiente de correlación de la asociación entre las quejas cognitivas subjetivas y la DM global ($r=0,210$).

Tabla 8. Descripción de las variables de Difusividad Media (DM).

Variabes de DM	Descripción	Figura
DM global	Media de los valores de DM en todo el esqueleto de SB.	Figura X
DM relacionada con las quejas cognitivas subjetivas	Media de los valores de DM en los voxels asociados a las quejas.	Figura X. A
DM relacionada con las WMSA	Media de los valores de DM de los voxels asociados a las WMSA.	Figura X. B
DM relacionada con las quejas y con las WMSA	Media de los valores de DM de los voxel asociados tanto con las quejas como con las WMSA.	Figura X. C

WMSA, *White Matter Signal Abnormalities*; DM, Difusividad Media.

Cuando se estudia la relación combinando valores de DM con las quejas cognitivas subjetivas y las WMSA, mediante la superposición de los dos mapas, los valores de DM en el fórceps menor, el cuerpo caloso, el fascículo longitudinal superior, el fascículo fronto-occipital inferior y la radiación talámica se asociaron tanto con la carga de quejas cognitivas subjetivas como de WMSA (ver Figura 17). La medida "DM media relacionada con las quejas y las WMSA" fue calculada como una combinación de esos dos mapas.

Finalmente, se llevaron los análisis de mediación estadística para investigar si las WMSA mediaba en la relación entre la DM global y las quejas cognitivas subjetivas. En este análisis, encontramos que las WMSA mediaba significativamente en la asociación entre la DM global y las quejas cognitivas subjetivas (ACME=2960,825; $p=0,026$). Sin embargo, este efecto de mediación fue parcial dado que el efecto directo de la DM global

sobre las quejas cognitivas subjetivas también se mantuvo significativo ($ADE=7590,678$; $p=0,032$).

3.4. Discusión

En este estudio el objetivo fue analizar la relación entre los cambios en SB, como posibles biomarcadores de patología cerebrovascular subyacente, y la presencia de quejas cognitivas subjetivas en diferentes dominios cognitivos. Nuestros resultados establecieron la presencia de cambios neuroanatómicos en el DCS medidos a partir de biomarcadores de neurodegeneración de la sustancia blanca *in vivo*, esclareciendo la naturaleza de esos cambios y los mecanismos que los subyacen. Todo ello, en una muestra extraída de la comunidad, con un amplio rango de edad, demostrando la presencia de estas relaciones a lo largo de diferentes etapas evolutivas, no restringidas a la vejez.

El análisis de la sustancia blanca aplicando técnicas avanzadas, generalmente, se ha visto limitado en el ámbito de la investigación. En nuestro estudio, en primer lugar, analizamos la carga de lesiones en SB, utilizando la medida proporcionada por el paquete de análisis estadístico FreeSurfer, que permite la detección de las hipointensidades de la SB y su etiquetado como lesiones de SB, denominadas como WMSA en esta tesis. Este procedimiento probabilístico, descrito por Fischl et al., en el año 2002, ha demostrado ser sensible para medir el deterioro de la SB, tanto en personas sanas como en aquellas con demencias (Leritz et al., 2014; D. Salat et al., 2010), resaltando el interés por el estudio de las lesiones de SB y las patologías que las subyacen (Cedres et al., 2020; Riphagen et al., 2018). Además, dado que las WMSA ponderadas en T1 se correlacionan con los volúmenes de hiperintensidad medidos en T2/FLAIR, así como con los cambios microestructurales de la sustancia blanca medidos, a través de las imágenes obtenidas mediante la secuencia de DTI (Cedres et al., 2020; Leritz et al., 2014; Nemy et al., 2020;

Riphagen et al., 2018). Su medición permite una evaluación más precisa sobre estado de la SB, proporcionando información adicional útil para el diagnóstico y la detección temprana en los procesos neurodegenerativos. Por otra parte, el análisis de la integridad de la sustancia blanca, a través de las medidas proporcionadas por secuenciade DTI, como una herramienta frecuentemente utilizada para el análisis de la SB, ha demostrado su utilidad en el estudio del deterioro cognitivo y las demencias (Hong et al., 2019; Torres-Aleman et al., 2020; Wang et al., 2021). En este sentido, la elección de los parámetros de DTI como medidas de la integridad de las fibras a nivel microestructural ha suscitado controversia debido a la falta de especificidad de algunos de los índices. Por ello, como medida de interés para el presente estudio utilizamos el índice de difusividad media (DM), como un indicador más temprano y específico de neurodegeneración, en comparación con otras medidas de difusividad (Liu et al., 2013; Li et al., 2015).

Nuestros resultados confirman que ambos biomarcadores de patología cerebrovascular, tanto las WMSA como la DM, se encuentran fuertemente asociadas a la presencia y la expresión de las de quejas cognitivas subjetivas, en el DCS. Estos resultados están en consonancia con lo expuesto en otros estudios de cohorte comunitaria, donde se ha observado una mayor cantidad de lesiones en sustancia blanca (Dhana et al., 2022; van Rooden et al., 2018) y un deterioro de la integridad de esta (Cedres et al., 2019, 2021), en personas con DCS. Y contrastan con otros, como la revisión y metaanálisis desarrollados por Clancy et al., (2021), donde encontraron que las lesiones de la SB se asociaban a la presencia de factores relacionados con alteraciones del estado de ánimo y síntomas neuropsiquiátricos, pero no a la presencia de quejas cognitivas subjetivas.

Si bien estas discrepancias se explicarían por las diferencias en los criterios de selección del tipo de población y su procedencia, que en algunos casos podría no cumplir con los criterios de DCS propuestos por la iniciativa *SCI* (Jessen, 2014; Jessen, Amariglio,

et al., 2014a). Por lo general, la valoración de las quejas se ha restringido al ámbito de la memoria y podría estar influida por la presencia de otros procesos o patologías, generalmente en relación con la EA (Hu et al., 2021; Rizvi et al., 2021). Según nuestros resultados, atender a la expresión de las quejas cognitivas subjetivas en diferentes dominios cognitivos en personas procedentes de la comunidad, contribuye a la detección de cambios a nivel neuroanatómico en la SB, tanto a nivel macro como microestructural. De este modo, la valoración de las quejas contribuiría a la detección temprana de los primeros signos de neurodegeneración, que precederían a los primeros síntomas objetivables en la función cognitiva, a través del análisis de la SB a nivel macro (WMSA) y microestructural (DM) (Hardy & Higgins, 1992; Jack et al., 2010). Lo que avala la capacidad predictiva del DCS, como etapa preclínica de demencia y en relación con otro tipo de patologías no EA. En este sentido, diferentes estudios de corte longitudinal han demostrado que las personas con DCS y mayores volúmenes de lesiones de SB presentan un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo vascular en el futuro (Benedictus et al., 2015; Rhodius-Meester et al., 2017; Sacuiu et al., 2018). Esto señala que, al contrario de lo expuesto en otros trabajos centrados en el estudio de la EA, la valoración y análisis de otro tipo de quejas cognitivas subjetivas, en personas procedentes de la población general, contribuiría la detección de cambios neuroanatómicos relacionados con otras patologías, como la patología cerebrovascular (Bos et al., 2018; Cedres et al., 2021; Frey et al., 2019; Wegener et al., 2021). De forma más específica, se ha demostrado que, en el DCS, las quejas expresadas en diferentes dominios cognitivos se encuentran relacionadas con diferentes marcadores de patología cerebral, medidos a través de RM. De este modo, las quejas de memoria se encontrarían relacionadas con patrones de atrofia cerebral típicamente relacionados con la demencia por EA. Mientras que las quejas referidas en múltiples dominios cognitivos, así como las quejas de tipo anómico se encontrarían

relacionadas con biomarcadores de patología cerebrovascular. Por este motivo, se resalta la importancia de atender a los diferentes tipos de quejas, ya que la valoración de las quejas restringidas al dominio de la memoria podría sesgar la posibilidad de identificar otros patrones de afectación a nivel anatómico y en relación otro tipo de patologías no EA, como la patología cerebrovascular (Diaz-Galvan, Ferreira et al., 2021). Todo ello, señala que en presencia de DCS la detección temprana de estos biomarcadores, en relación con la patología cerebrovascular, contribuiría a la implementación de planes preventivos basados en la identificación de factores de riesgo de tipo vascular, así como de otras patologías comórbidas. De hecho, como se ha expuesto en otros trabajos de corte longitudinal, en las personas con DCS procedentes de la población general, la Demencia Vascular es la segunda demencia con mayor incidencia (Slot et al., 2018).

En esta línea, en este primer estudio también hemos podido demostrar las interacciones entre ambos biomarcadores de SB, encontrando que las WMSA se encontraban correlacionadas con la DM, y que además ejercían un efecto mediador en la asociación entre la DM y las quejas cognitivas subjetivas. Estos resultados sugieren que la variabilidad de la medida de DM podría estar explicada por la influencia de factores de naturaleza cerebrovascular. Por lo tanto, a pesar de que la DM es considerada como un marcador inespecífico, en nuestro estudio, esta medida podría estar reflejando la presencia de patología cerebrovascular subyacente. Otros estudios también destacaron la contribución de otros procesos y mecanismos fisiopatológicos relacionados con la enfermedad cerebrovascular, en el desarrollo del DCS, en muestras comunitarias (Blom et al., 2019; Diniz et al., 2013; van Rooden et al., 2018). Además, en la revisión y posterior metaanálisis desarrollados por Pitti et al. 2022, tras analizar los resultados extraídos de ocho investigaciones, demostraron que las personas con quejas cognitivas subjetivas presentaban un mayor volumen de WMSA que las personas sin quejas. Nuestro estudio

aporta el uso del DTI como técnica para detectar y analizar la neurodegeneración de la SB asociada a la patología cerebrovascular, y el análisis de su distribución topográfica. La utilidad de las medidas de DTI como marcadores de la enfermedad cerebrovascular ha sido destacada anteriormente en diferentes investigaciones, permitiendo incluso identificar patrones de afectación diferenciados en función de los procesos patológicos que los subyacen, favoreciendo la clasificación y el diagnóstico de diferentes tipos de demencia (Black et al., 2009; Fu et al., 2015; D. H. Salat et al., 2012; Zhou et al., 2008). En esta línea, nuestros resultados mostraron que, en un análisis más específico, la asociación entre las WMSA y la DM promedio de los voxels relacionados con las quejas cognitivas subjetivas ("DM media relacionada con las quejas"), fue más fuerte que la asociación entre la WMSA y la DM en todo el esqueleto de sustancia blanca ("DM global"). Estos hallazgos podrían sugerir que, en nuestra muestra, los cambios en la integridad de la SB, en áreas específicamente relacionadas con el DCS, parecen ser más vulnerables al efecto de la enfermedad cerebrovascular que otras áreas de la sustancia blanca. Y, por tanto, consideramos que la enfermedad cerebrovascular podría estar contribuyendo a la expresión de las quejas cognitivas subjetivas y el desarrollo del DCS en nuestra cohorte comunitaria. Esta interpretación se ve respaldada por nuestro siguiente resultado, donde se muestra que la asociación entre las quejas y la DM promedio de los voxels relacionados con la WMSA ("DM media relacionada con la WMSA") fue más fuerte que la asociación entre el DCS y la DM en todo el esqueleto de la sustancia blanca ("DM global"). Nuestros hallazgos van en consonancia con los aportados en otros estudios que apoyan la influencia de la patología cerebrovascular, medida a través de las lesiones de SB y la integridad de esta, en el deterioro de sistemas cruciales para el funcionamiento cognitivo (Cedrés et al, 2022; Nemy et al., 2020). Nemy et al., (2020), demostraron que, en ausencia de deterioro cognitivo, el volumen de lesiones en SB se

relaciona con una peor integridad de los tractos de SB que conforman el sistema colinérgico, relacionado con el funcionamiento cognitivo en atención y memoria. (Nemy et al., 2020). Además, como se ha demostrado recientemente en Cedrés et al., (2022), en el deterioro del sistema colinérgico en personas cognitivamente sanas, se ha observado una mayor contribución de la patología cerebrovascular (WML) en comparación con la patología amiloide y tau.

Por otra parte, como resultado de la caracterización del DCS en nuestra muestra, encontramos que el 55% de las personas expresaron al menos una o más quejas subjetivas en algún dominio cognitivo, en coherencia con los datos de prevalencia descritos en otros estudios con muestras poblacionales (van Harten et al., 2018a; van Oijen et al., 2007). No obstante, los datos de prevalencia del DCS varían entre investigaciones, mostrando cifras que van desde el 21,4% (Sánchez-Benavides et al., 2018), hasta el 95,5% (Slavin et al., 2010). Esta variabilidad se explica, en parte, por las diferencias en la recogida de las quejas, ya que muchos estudios se limitan al análisis de las quejas en un único dominio, generalmente el de la memoria (Brucki & Nitrini, 2009; Nehra et al., 2014), o bien recogen las quejas a partir de la información aportada no solo por el paciente, sino por informadores o familiares (Sánchez-Benavides et al., 2018; Slavin et al., 2010). Además, estas diferencias también son observables intraestudio, por la influencia de otras variables como la edad, el sexo, el nivel educativo, el estado de ánimo o el rendimiento cognitivo (Montejo et al., 2011; van Harten et al., 2018), cuya adecuada caracterización es fundamental a la hora de caracterizar las quejas cognitivas subjetivas en las personas con DCS. En esta línea nuestros resultados muestran que, en comparación con aquellas personas que no expresaron quejas cognitivas subjetivas (45%), las personas con DCS eran en mayor proporción mujeres (64%), presentaban una menor reserva cognitiva y menores puntuaciones en el rendimiento cognitivo global. Sin embargo, en el trabajo

desarrollado por Montejo y colaboradores, en una muestra con población española compuesta por 1637 personas procedentes de la comunidad de Madrid, encontraron que el 32,4% de las personas presentaban quejas subjetivas de memoria, una cifra ligeramente menor a la encontrada en nuestro estudio (55%).

3.5 Conclusiones

En resumen, podemos concluir que:

1. Un mayor volumen de lesiones en la sustancia blanca, medidas a nivel macroestructural (WMSA), se asocia a un mayor número de quejas cognitivas subjetivas.
2. Una peor integridad de la sustancia blanca, medida a nivel microestructural, a través del índice de DM obtenido mediante la técnica de DTI, se relaciona con un mayor número de quejas cognitivas subjetivas.
3. En nuestra muestra, la DM demuestra su utilidad como un marcador de patología cerebrovascular en presencia de DCS.
4. En personas con DCS la valoración de los cambios neuroanatómicos de la SB a nivel microestructural, como posibles marcadores de patología cerebrovascular, podría contribuir a la detección temprana del deterioro cognitivo en relación con el Deterioro Cognitivo Vascular (DCV).
5. En personas con DCS los cambios en el estilo de vida que promuevan una adecuada salud cardiovascular y el tratamiento de los factores de riesgo vasculares podrían contribuir a disminuir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en el futuro.

4. **Estudio II: “ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN Y MEDIACIÓN EN LA RELACIÓN ENTRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA, LAS QUEJAS COGNITIVAS SUBJETIVAS Y LOS BIOMARCADORES DE PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR”.**

4.1. Objetivos específicos e hipótesis

En este segundo estudio se pretende analizar las relaciones entre las diferentes variables, tratando de determinar el papel de la sintomatología depresiva en esas relaciones, planteándonos los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar las relaciones multivariadas entre las quejas cognitivas subjetivas con la presencia de sintomatología depresiva, los biomarcadores de patología cerebrovascular (lesiones e integridad de la sustancia blanca cerebral) y la edad, en voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 35 y los 77 años.
2. Determinar cuál es el papel que desempeña la sintomatología depresiva en esas relaciones, estudiando mediante modelos de mediación estadística el efecto mediador de esta en la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular.
3. Analizar el efecto de la edad en las relaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular en la muestra comunitaria GENIC.

Ante los objetivos descritos nos planteamos las siguientes hipótesis:

1. Teniendo en cuenta los resultados de trabajos anteriores, en nuestra muestra esperamos encontrar que mayores puntuaciones en sintomatología depresiva conllevan un mayor número quejas cognitivas subjetivas.
2. A mayor edad, esperamos encontrar una mayor carga de biomarcadores de patología cerebrovascular (lesiones e integridad de la sustancia blanca), mayor sintomatología depresiva y un mayor número de quejas cognitivas subjetivas.

3. En este escenario hipotetizamos que la sintomatología depresiva interactuará con las quejas cognitivas subjetivas, dando lugar a tres posibles escenarios (ver Figura 20):

3.1. La sintomatología depresiva coexiste con las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular. Es decir, las quejas cognitivas subjetivas interactúan con la sintomatología depresiva y con los biomarcadores de patología cerebrovascular de manera independiente.

3.2. La sintomatología depresiva contribuye a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, en la relación con la enfermedad cerebrovascular. En este supuesto, la sintomatología depresiva sería una consecuencia de la enfermedad cerebrovascular, contribuyendo a la presencia del DCS. Es decir, la sintomatología depresiva jugaría un papel mediador en la relación entre la enfermedad cerebrovascular y las quejas cognitivas subjetivas, pudiendo magnificar el riesgo de deterioro cognitivo futuro o reflejar un nivel patológico mayor (vascular y neurodegeneración).

3.3. La sintomatología depresiva es una consecuencia del DCS. Las quejas cognitivas subjetivas ejercen un efecto de mediación en la relación entre los biomarcadores de patología cerebrovascular y la sintomatología depresiva.

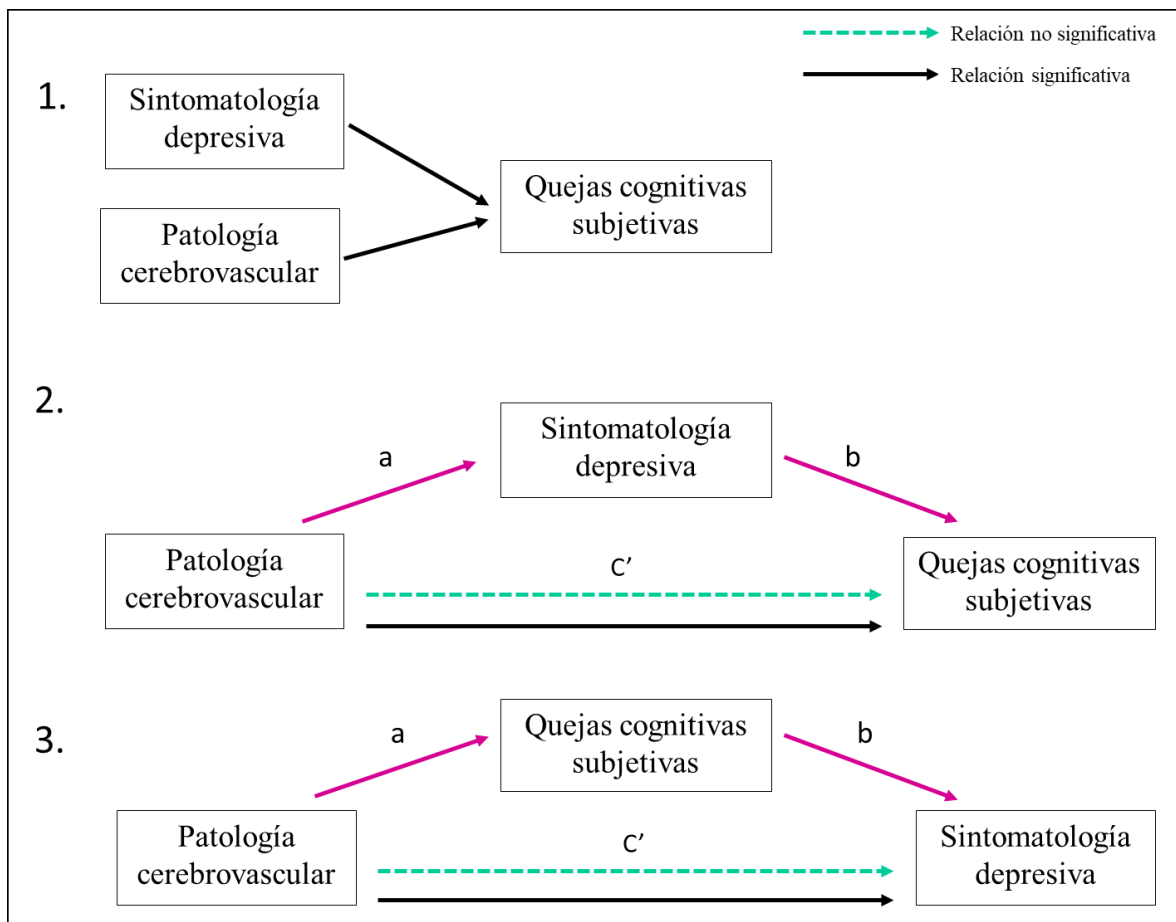


Figura 20. Representación de las posibles hipótesis del estudio II: (A) la sintomatología depresiva coexiste con las QCS (es decir, la sintomatología depresiva y la enfermedad cerebrovascular están asociadas de forma independiente con las QCS); (B) la sintomatología depresiva influye en las QCS mediando en la asociación entre la enfermedad cerebrovascular y la presencia de las QCS; (C) la sintomatología depresiva refleja la presencia de las QCS (es decir, las QCS median en la asociación entre la enfermedad cerebrovascular y la sintomatología depresiva. Las rutas en la figura se refieren a las asociaciones entre la variable independiente, el mediador y la variable dependiente como se describe en el marco de mediación de Baron y Kenny (Baron y Kenny, 1986).

4.2. Método

4.2.1. Participantes

Los datos de los participantes utilizados en el presente estudio son los mismos que se han utilizado para el Estudio I de esta tesis, siendo extraídos de la muestra poblacional del Grupo de Estudios Neuropsicológicos de las Islas Canarias (GENIC). La obtención de estos se realizó siguiendo el protocolo neuropsicológico y el procedimiento de administración descritos con anterioridad en el Estudio I (ver apartado 3.2.2.2.).

En la misma línea, la selección de los participantes se llevó a cabo siguiendo los mismos criterios que en el primer estudio. De este modo, un analizó en detalle el historial de cada participante de la muestra GENIC, asegurando que cumplían los criterios de inclusión propuestos por el grupo de trabajo de la iniciativa DCS (SCD-I) (Jessen et al., 2014): (1) normalidad cognitiva objetivada mediante una amplia evaluación neuropsicológica, así como no cumplir criterios para Deterioro Cognitivo o demencia; (2) estado cognitivo general normal e independencia funcional objetivados a través del Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugg, 1975) ≥ 24 , Blessed Rating Dementia Scale (BRDS) (Blessed, Tomlinson & Roth, 1968) ≤ 4 y Functional Activity Questionnaire (FAQ) (Pfeffer et al., 1982) ≤ 5 ; (3) ausencia de hallazgos anormales, tales como infartos, tumores, esclerosis del hipocampo, etc., en las imágenes de resonancia magnética (MRI); (4) no presentar enfermedades sistémicas, neurológicas o psiquiátricas con posibles implicaciones neuropsicológicas, (5) ausencia de abuso de alcohol u otras sustancias y/o uso de fármacos que puedan afectar al funcionamiento cognitivo normal.

Como se describía en el estudio anterior, los participantes procedían de diferentes municipios de la isla de Tenerife (San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz, Icod de los Vinos, Puerto de la Cruz, La Orotava, Santa Úrsula, La Victoria de Acentejo, La Matanza de Acentejo, Güímar, Adeje y Arona, entre otros) y su participación fue totalmente voluntaria. Para ello, se difundió la información referente a nuestra línea de investigación y contactó con los interesados a través de: centros de salud de atención primaria de los respectivos municipios, talleres de estimulación cognitiva impartidos por nuestro grupo, familiares y conocidos de alumnos de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna, y personas conocidas del propio personal investigador. A todos se les realizó una entrevista semiestructurada y una amplia evaluación neuropsicológica, detalladas en el

estudio I (ver apartado 3.2.2.2), con el fin de recabar la información sociodemográfica, clínica y cognitiva seleccionada para el presente estudio.

4.2.2. Material y procedimientos.

4.2.2.1. Evaluación neuropsicológica.

El protocolo de evaluación neuropsicológica, los instrumentos utilizados para recoger la información clínica y cognitiva en GENIC y el orden de administración fueron los descritos en el Estudio I. En la Tabla 6 se encuentra un listado los instrumentos y los dominios cognitivos evaluados (ver apartado 3.2.2.2. Evaluación neuropsicológica), mientras que en la Tabla 12, adjunta en los anexos, se encuentra el orden de administración en las formas A y B del protocolo.

4.2.2.2. Cuestionario de quejas cognitivas subjetivas

La presencia de quejas cognitivas subjetivas se midió a través del cuestionario de nueve preguntas abiertas descrito en el estudio I (ver apartado 3.2.2.1, Tabla 4). Las preguntas se codificaron como 0 (ausencia de queja) o 1 (presencia de queja), haciendo referencia a la realidad de cada participante, en un pasado reciente. Posteriormente, se codificó una variable sumatorio total, a partir de las respuestas positivas para cada participante, pudiendo obtener desde un total de 0 (sin quejas) hasta 9 (número máximo de quejas).

4.2.2.3. Estado cognitivo general y actividad funcional.

Los instrumentos utilizados para determinar el estado cognitivo, funcional y anímico se clasificaron siguiendo las mismas directrices que en el estudio I. De este modo, con el fin de identificar y excluir a los participantes con posible deterioro cognitivo, se evaluó

el estado cognitivo general, a través del MMSE y la actividad funcional, mediante las escalas FAQ y BDRS (ver apartado 3.2.2.3.).

3.2.4.3. Estado de ánimo

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

La GDS-VE es una escala que mide la presencia de sintomatología depresiva en personas mayores de 63 años. Es de rápida administración y alta eficacia, por ello es una de las escalas más utilizadas en población geriátrica en el contexto clínico y de investigación. La escala original (Yesavage et al., 1982) fue adaptada y validada para población española por (Martínez de la Iglesia et al., 2002). Consta de 15 preguntas con respuesta dicotómica (sí o no), puntuables con 0 o 1. La puntuación máxima de la escala es 15: una puntuación de 0 a 5 indica normalidad; entre 6 y 9 es sugestiva de posible depresión; y una puntuación igual o superior a 10 es considerada como depresión probable. En este estudio, se administró la GDS-VE a aquellos participantes con edades iguales o superiores a 63 años.

- *Beck Depression Inventory (BDI).*

El inventario de depresión de Beck es una escala que permite valorar la sintomatología depresiva desde la adolescencia hasta la edad adulta. Se trata de un instrumento autoadministrado, cuyo uso está ampliamente extendido tanto en el ámbito clínico, como en el de la investigación. La escala original fue publicada por (Beck et al., 1961), siendo posteriormente adaptada y validada en lengua española (Sanz & Vázquez, 1998). El inventario consta de 21 ítems que miden aspectos característicos de la experiencia y síntomas de depresión (humor, sentimiento de fracaso, indecisión, inhibición de la actividad y del apetito). Cada ítem se puntúa en una escala de 4 puntos, de 0 a 3. El participante debe elegir entre los diferentes ítems aquella opción que mejor represente su

estado de ánimo en la última semana. Excepcionalmente, podrán seleccionar más de un ítem, si consideran que existe más de una opción correcta, en cuyo caso siempre se tendrá en cuenta la puntuación mayor. A partir de la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem, se obtendrá una puntuación total, cuyo máximo es 63 puntos. Una puntuación entre 0 y 9 se considera normal, mientras que una puntuación superior a 9 sugiere un posible estado depresivo leve y una puntuación superior a 15 puntos indica depresión moderada. En esta tesis, se administró esta escala a los participantes menores de 63 años.

3.2.4.4. Resonancia magnética

Las imágenes de RM seleccionadas para este estudio son las descritas en el Estudio I y se obtuvieron en un equipo General Electric 3.0 T Signa Excite HD, situado en las dependencias del Hospital Universitario de Canarias, dentro del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna, gestionado por el Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna (SEGAI).

El protocolo de adquisición y procesamiento de las imágenes es el mismo que el descrito en el Estudio I de esta tesis y se puede ver en detalle en el subapartado 4.2.3.2. Resonancia Magnética (RM). Previo al procesamiento de las imágenes, todas ellas fueron revisadas, aplicándose un riguroso control de calidad siguiendo los criterios de Simmons et al. (2011).

4.2.2.3.1. Volumen de lesiones en sustancia blanca

A modo de resumen, para este estudio fueron seleccionadas las imágenes ponderadas en T1 MPRAGE 3D. Para su obtención, se realizan cortes contiguos de 1 milímetro de grosor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=8,728/1,74 ms., TI=650 ms., FOV=25x25, matriz de 250x250, flip angle 12°). Posteriormente, las imágenes fueron

analizadas mediante el paquete de análisis de imágenes *FreeSurfer* 6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), siguiendo los pasos realizados en estudios previos de nuestro grupo de investigación (Cedres et al., 2019a, 2021; Diaz-Galvan et al., 2021; Ferreira et al., 2014, 2015, 2017; Machado et al., 2018).

Una vez procesadas las imágenes se obtuvieron las medidas procedentes de la rutina de segmentación. En esta rutina se detecta la distribución de hipointensidades de materia blanca, etiquetando automáticamente los volúmenes de lesiones de sustancia blanca para cada participante (Fischl et al., 2002). Para este estudio, se seleccionaron las medias de volumen de la sustancia blanca global de ambos hemisferios, así como de diferentes zonas del cuerpo calloso, obtenidas en la rutina de segmentación. Además, se seleccionó el volumen intracraneal total estimado (VIT) para el ajuste del volumen de las lesiones de sustancia blanca. Por último, los datos numéricos se extrajeron como indican los diseñadores del programa y se exportaron al programa R para su análisis estadístico.

4.2.2.3.2. *Integridad de la sustancia blanca*

Para el estudio de la integridad de la sustancia blanca, al igual que en el Estudio I, se seleccionó la secuencia de tensor de difusión. Las secuencias de DTI fueron analizadas mediante el paquete informático FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>). Las herramientas utilizadas fueron FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/fdt/>) y TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) (Smith et al., 2006). Finalmente se obtuvieron los datos de AF y DM para cada uno de los participantes. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de los diferentes índices de difusión mediante el GLM, utilizando pruebas no paramétricas basadas en las permutaciones.

4.2.3. Metodología estadística empleada

De igual forma que en el Estudio I, los análisis estadísticos desarrollados en el presente estudio se han desarrollado en su mayoría mediante el paquete de análisis estadístico y programación “*The R Project*” (*The R Development Core Team*, 2008). El análisis de los datos de neuroimagen se llevó a cabo en FSL a través del GLM para pruebas no paramétricas y permutaciones a nivel de voxel.

Los datos de neuroimagen de neuroimagen se analizaron ajustando los modelos de GLM separados a nivel de vóxel, con DM como variable dependiente y quejas cognitivas subjetivas, sintomatología depresiva, WMSA o edad como variables independientes.

Para cubrir nuestro primer objetivo de este segundo estudio y con el fin de esclarecer el rol que desempeña la sintomatología depresiva en presencia de las quejas cognitivas subjetivas, los marcadores de patología cerebrovascular (WMSA y DM) y la edad, se llevaron a cabo correlaciones bivariadas de Pearson para confirmar su asociación con cada una de las variables descritas. Además, de forma complementaria, se analizaron las diferencias en los valores de sintomatología depresiva, en función de los diferentes factores de riesgo vascular. Para ello, se realizaron análisis de comparación de medias, mediante contrastes t.

A continuación, con el fin de examinar en profundidad esas interacciones, se desarrollaron modelos de regresión lineal múltiple analizando las asociaciones parciales entre las quejas cognitivas subjetivas, como variable dependiente (Y) y la sintomatología depresiva, WMSA, DM, como variables independientes (X). Estos modelos se realizaron con y sin incluir a la edad como covariable, para analizar la influencia de esta sobre el resto de las variables incluidas en los modelos.

Finalmente, se llevarán a cabo modelos de mediación estadística (Baron & Kenny, 1986), (ver apartado 3.2.4.2.), siempre y cuando se cumplan las tres condiciones básicas necesarias para que se dé un efecto mediador entre las diferentes variables incluidas en el modelo. Para que una variable sea considerada un mediador debe cumplir las siguientes condiciones (ver Figura 11): Debe existir una relación significativa entre la variable independiente (X) y la variable mediadora (Me). Además, debe existir una relación significativa entre la variable independiente (X) y la variable dependiente (Y). Por último, debe existir una relación significativa entre la variable dependiente (Y) y el mediador (Me), cuando la variable independiente (X) se encuentra en el modelo. En todos los modelos de mediación se controlará efecto de la edad como covariable.

Adicionalmente se analizará el efecto de la edad en nuestra muestra. Para ello, se llevarán a cabo análisis de correlación bivariados de Pearson testando la relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva, los biomarcadores de patología cerebrovascular (WMSA y MD) y la edad. Con el fin de comprobar nuestra hipótesis y analizar en profundidad las relaciones entre las diferentes variables se procederá a analizar esas relaciones en el subgrupo de vejez (mayores de 65 años) por segmentos de edad (mayores de 65 y mayores de 70 años). Posteriormente, se analizará el papel de la edad en interacción con las demás variables, replicando los modelos de regresión lineal múltiples desarrollados en el Estudio I de la presente tesis, incluyendo la edad como variable extra.

4.3. Resultados

4.3.1. Análisis de la sintomatología depresiva

La sintomatología depresiva fue valorada a partir de dos escalas específicas en función de la edad de los participantes. Para los participantes de 63 años o más, se utilizó la Geriatric Depression Scale (GDS) (media=2.3; Dt=2.1), mientras que para los menores de 63 años se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (media=5.6; Dt=4.6). Dado que los test se encuentran en dos escalas diferentes, y con el fin de facilitar el posterior análisis de la muestra completa, incluyendo todas las edades, se procedió a la unificación de ambas escalas en una única medida. Para ello se transformaron las puntuaciones directas en puntuaciones tipificadas, representando el nivel de sintomatología depresiva general (ver Figura 22). De este modo, en la muestra total (n=225) la variable presenta una media de 0 y una desviación típica de 1. Cuando se analizan por separado a las personas con DCS (media=0,3, Dt=1,0) y sin DCS (media=-0,3, Dt= 0,8) se observan diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$).

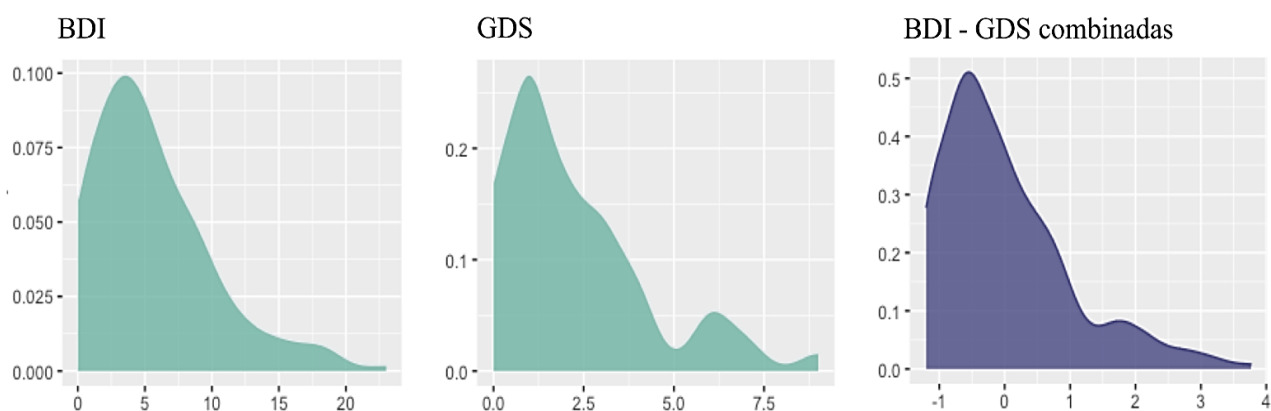


Figura 21. Distribución de las variables de sintomatología depresiva. Puntuaciones en el eje de abscisas (puntuaciones originales del BDI y la GDS o puntuaciones z de la medida compuesta BDI-GDS), y densidades en el eje de ordenadas. BDI, Inventario de Depresión de Beck; GDS Geriatric Depression Scale.

Cuando analizamos la variabilidad de la sintomatología depresiva en función de los diferentes factores de riesgo vascular, no encontramos diferencias en los valores de

sintomatología depresiva en función de la presencia de colesterol ($t=-1,359$; $p= 0,176$), HTA ($t= -0,896$; $p= 0,371$) o diabetes ($t=1,167$; $p= 0,245$).

4.3.2. Relación entre, la sintomatología depresiva, las quejas cognitivas subjetivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular (WMSA y DM).

Con el fin de cubrir el primer objetivo específico del presente estudio, se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson bivariados, para determinar las relaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular. La Figura 22 representa la matriz de correlaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva, el volumen de lesiones de sustancia blanca (WMSA) y la integridad de sustancia blanca (DM). La correlación entre el número de quejas cognitivas subjetivas y la sintomatología depresiva mostró una correlación positiva y significativa ($r=0.340$, $p<0.001$), una mayor sintomatología depresiva se asocia a un mayor número de quejas. Además, como ya se había podido comprobar en el Estudio I de esta tesis, un mayor volumen de lesiones en sustancia blanca y una mayor difusividad media se correlacionó con un mayor número de quejas cognitivas subjetivas, ($r= 0.216$; $p= 0.001$ y $r=0.210$; $p=0,002$, respectivamente) (ver Figura 22). De igual modo, se encontró una asociación positiva y significativa entre ambos biomarcadores de patología cerebrovascular, mayores niveles de DM se correlacionaron con mayores volúmenes de WMSA ($r=0,370$, $p<0,001$) (ver Figura 22). Sin embargo, la presencia de sintomatología depresiva no se correlacionó con el volumen de WMSA ($r=0.003$, $p=0.961$), ni con la DM ($r=0.076$, $p=0.321$) (ver Figura 22). La sintomatología depresiva tampoco se correlacionó con los valores de la DM a nivel de vóxel (ver Figura 23). La ausencia de relaciones entre la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular no permitió el desarrollo del segundo objetivo específico de

este estudio, dado que no se cumplen las condiciones básicas para el desarrollo de un análisis de mediación (ver Figura 11).

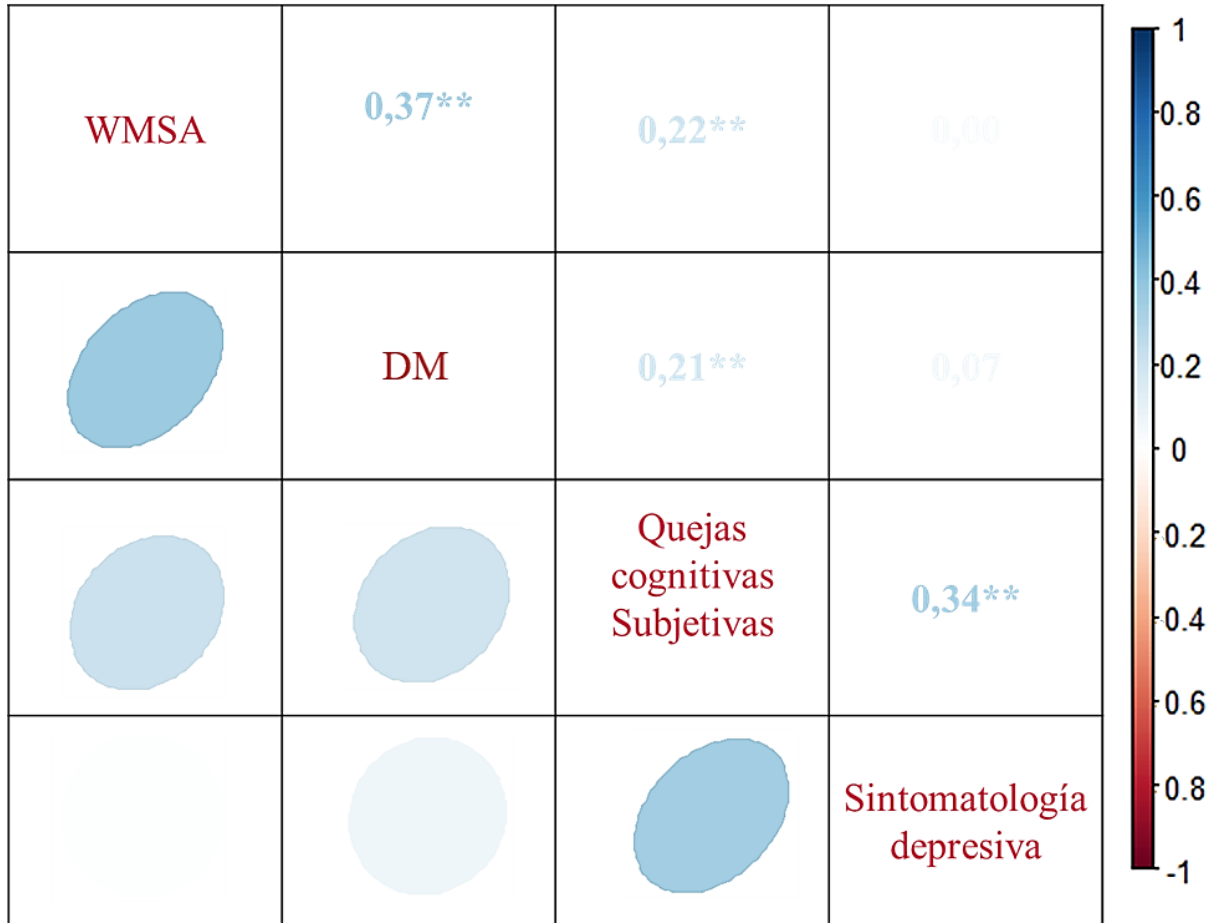


Figura 22. Matriz de correlaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva, el volumen de lesiones en sustancia blanca (WMSA) y la integridad de la sustancia blanca (DM).

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple con el fin de analizar las relaciones parciales entre la sintomatología depresiva, las quejas cognitivas subjetivas, el volumen de WMSA y el índice de DM. En dicho modelo se incluyó como variable dependiente a las quejas cognitivas subjetivas, mientras que la sintomatología depresiva, WMSA y DM global fueron incluidos como predictores (ver Tabla 9). El modelo resultó significativo [F (3, 221) =15.655, $p < 0.001$, $R^2 \text{ adj.} = 0.16$], indicando que la sintomatología depresiva y el volumen de lesiones de WMSA se encuentran asociados

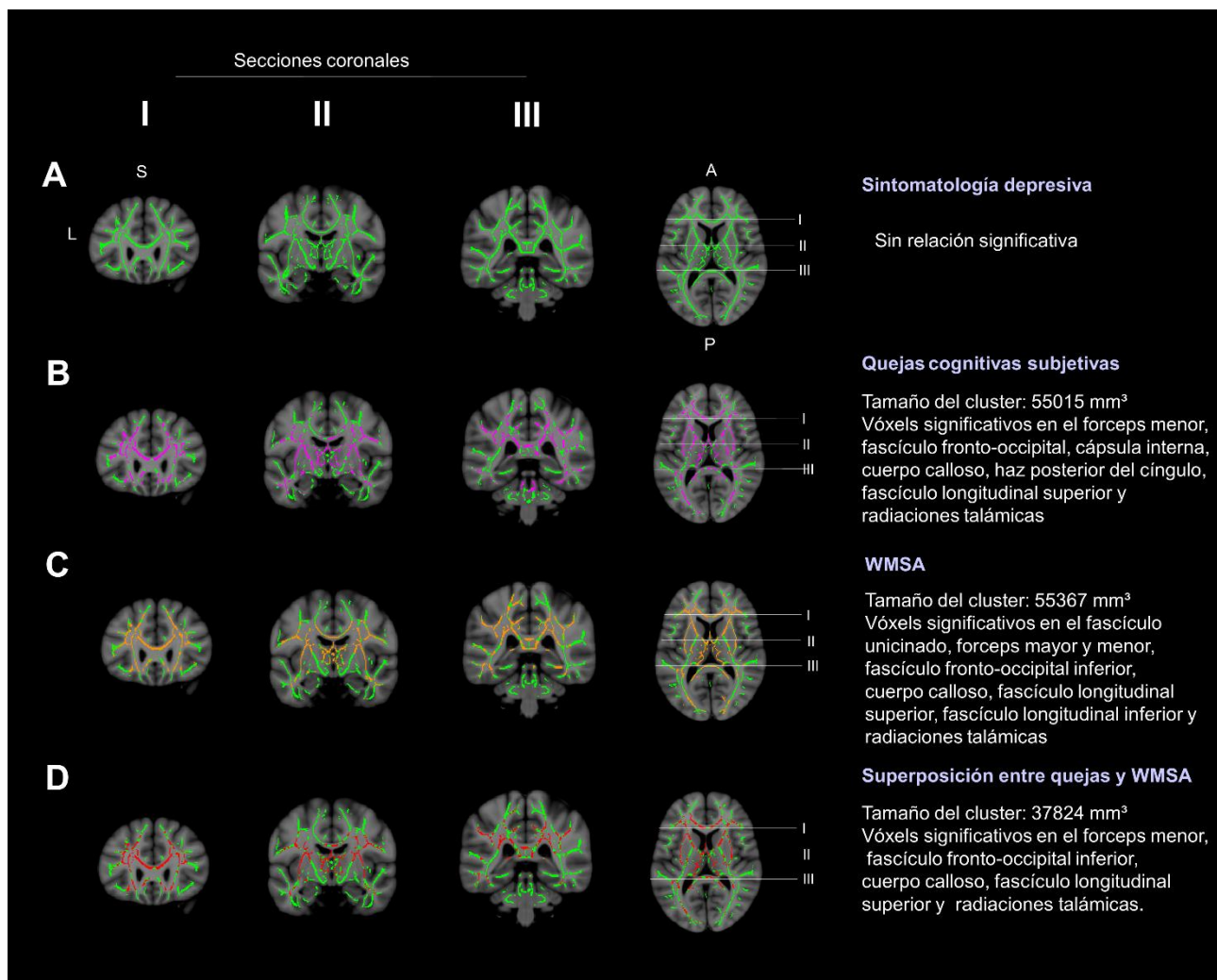


Figura 23. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con la sintomatología depresiva, las quejas cognitivas subjetivas y WMSA. El esqueleto de sustancia blanca (SB) se representa en verde. Los vóxel significativos muestran en color rosa [(A) la asociación entre los valores de DM y las quejas cognitivas subjetivas], en naranja [(B) asociación entre los valores de DM y WMSA], en rojo [(C) la superposición de la asociación entre los valores de DM y las quejas cognitivas subjetivas, y los valores de la DM y WMSA]. L, izquierda; R, derecha; S, superior; I, inferior; A, anterior; P, posterior; DM, difusividad media; quejas cognitivas subjetivas; WMSA, anomalías de la señal de la sustancia blanca; mm, milímetros.

de forma independiente con las quejas cognitivas subjetivas. Por el contrario, la DM global no resultó significativa en el modelo (ver Tabla 9, Modelo 1).

No obstante, la ausencia de un efecto significativo de la DM global en el modelo puede deberse al hecho de que la propia medida, al tratarse de una medida de DM a nivel global de la SB, puede estar incluyendo áreas que no se encuentran relacionadas con las quejas cognitivas subjetivas. Por ello, se desarrolló un segundo modelo de regresión restringiendo los valores de DM a aquellos vóxeles que estaban significativamente

relacionados con las quejas cognitivas subjetivas ("DM media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas"). Dicho modelo también resultó significativo, la sintomatología depresiva continuó siendo un predictor significativo de las quejas cognitivas subjetivas, sin embargo, el volumen de WMSA dejó de ser un predictor significativo cuando la "DM media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas" también estaba en el modelo [$F(3, 221) = 20,987, p < 0,001, R^2 \text{ adj.} = 0,211$]. (ver Tabla 9, Modelo 2).

Por último, se llevó a cabo un tercer análisis de regresión lineal múltiple para determinar la asociación parcial de la sintomatología depresiva y los vóxeles de DM que estaban asociados tanto con las quejas cognitivas subjetivas, como con el volumen de WMSA ("promedio de DM relacionado con las quejas cognitivas subjetivas y WMSA") y las quejas cognitivas subjetivas. En este modelo, la sintomatología depresiva y los valores promedio de los vóxeles de DM relacionados con las quejas cognitivas subjetivas y WMSA" fueron introducidas como predictores y las quejas cognitivas subjetivas se incluyeron como variable dependiente. (Tabla 9, Modelo 3). El modelo fue significativo [$F(2, 222) = 28,534, p < 0,001, R^2 \text{ adj.} = 0,197$], indicando que los valores promedio de los vóxeles de DM media relacionados con las quejas cognitivas subjetivas", el volumen de WMSA ($\beta = 0,300, p < 0,001$) y la sintomatología depresiva ($\beta = 0,309; p < 0,001$) se encontraron relacionadas de forma independiente con las quejas cognitivas subjetivas.

Tabla 9. Modelos de regresión múltiple, relaciones parciales entre la sintomatología depresiva, las WMSA y DM con las quejas cognitivas subjetivas.

	<i>R</i> ²	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>β</i>	<i>p</i>
Modelo 1	0,16				<0,001
Sintomatología depresiva		0,36	0,07	0,33	<0,001
WMSA		0,01	0,01	0,17	0,011
Global DM		0,63	0,33	0,13	0,059
Modelo 2	0,21				<0,001
Sintomatología depresiva		0,34	0,07	0,31	<0,001
WMSA		0,01	0,01	0,08	0,271
“DM media relacionada con las quejas”		0,12	0,03	0,28	<0,001
Modelo 3	0,20				<0,001
Sintomatología depresiva		0,35	0,06	0,30	<0,001
Promedio de DM relacionado con las quejas y WMSA		0,10	0,03	0,31	<0,001

Los valores corresponden a *R*² y su significación para cada modelo. Los valores beta (*B*) corresponden cada uno de los predictores incluidos en los modelos y sus errores estándar (*SE B*), así como las betas estandarizadas (*β*) y sus valores de significación.

WMSA: Anomalías de la Señal de la Sustancia Blanca; DM: Difusividad Media.

4.3.3. Efecto de la edad en la relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular (WMSA y DM).

En relación con el tercer objetivo específico de este estudio, los análisis de correlación mostraron que una mayor edad se correlacionaba con un mayor volumen de WMSA ($r=0,521$, $p<0,001$), un aumento de la DM global ($r=0,387$, $p<0,001$), un mayor número de quejas cognitivas subjetivas ($r=0,373$, $p<0,001$), y mayores puntuaciones en sintomatología depresiva ($r=0,069$, $p=0,030$).

Por otra parte, el análisis basado en el vóxel mostró que una mayor edad se encontraba relacionada con un aumento de la DM en la mayor parte del esqueleto de la sustancia blanca, con una tendencia a evitar la sustancia blanca occipital y parietal y los tractos que atraviesan la cápsula interna y el haz del péndulo (ver Figura 24).

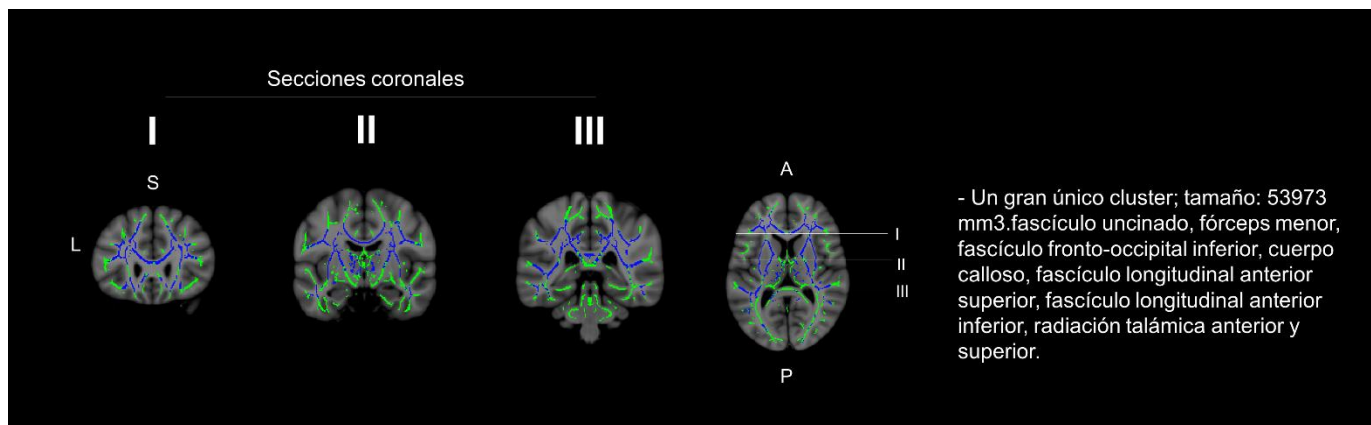


Figura 24. Correlaciones a nivel del vóxel de los valores de DM con la edad. El esqueleto de sustancia blanca (SB) se representa en verde. Los vóxel significativos muestran en color azul. L, izquierda; R, derecha; S, superior; I, inferior; A, anterior; P, posterior; DM, difusividad media; quejas cognitivas subjetivas; WMSA, anomalías de la señal de la sustancia blanca; mm, milímetros.

A continuación, se replicaron los modelos de regresión lineal múltiple desarrollados en el Estudio I de esta tesis, añadiendo la edad como factor predictivo extra. El modelo para la DM global (ver Tabla 10, Modelo 1) fue significativo [$F(4, 222) = 17,581$, $p < 0,001$, $R^2 \text{ adj.} = 0,228$], mostrando que la edad era el principal predictor de las quejas cognitivas subjetivas, seguido de la sintomatología depresiva. Por el contrario, el WMSA y la DM global no fueron significativos como predictores. El modelo específico para los vóxeles de la DM que se encuentran relacionados con las quejas cognitivas subjetivas ("DM media relacionada con las quejas subjetivas"), (ver Tabla 10, Modelo 2) fueron significativas [$F(4, 220) = 19,466$, $p < 0,001$, $R^2 \text{ adj.} = 0,248$], lo que demuestra que la edad, la sintomatología depresiva y los vóxeles de DM media relacionados con las quejas cognitivas subjetivas fueron predictores significativos de las quejas cognitivas subjetivas, mientras que las WMSA no fue significativa ($p = 0,900$). Por último, el modelo para la DM

media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas y el volumen WMSA (ver Tabla 10, Modelo 3) fue significativo [F (3, 221)=24,676, $p < 0,001$, $R^2 \text{ adj.} = 0,241$], mostrando que tanto la sintomatología depresiva como la edad ($\beta = 0,268$, $p < 0,001$) se asociaron de forma independiente con las quejas cognitivas subjetivas, con una tendencia a la significación de la DM media relacionada con las quejas cognitivas subjetivas y el WMSA para predecir las quejas cognitivas subjetivas ($\beta = 0,140$, $p = 0,055$).

Tabla 10. Modelos de regresión múltiple, relaciones parciales entre la sintomatología depresiva, las WMSA, DM y la edad con las quejas cognitivas subjetivas.

	R^2	B	$SE B$	β	p
Modelo 1	0,23				<0,001
Sintomatología depresiva		0,35	0,06	0,31	<0,001
WMSA		0,002	0,01	0,03	0,663
Global DM		0,28	0,33	0,06	0,391
Edad		0,03	0,01	0,31	<0,001
Modelo 2	0,25				<0,001
Sintomatología depresiva		0,33	0,06	0,30	<0,001
WMSA		-0,00	0,01	-0,01	0,90
“DM media relacionada con las quejas”		0,08	0,03	0,19	0,012
Edad		0,03	0,01	0,25	0,001
Modelo 3	0,20				<0,001
Sintomatología depresiva		0,35	0,06	0,31	<0,001
Promedio de DM relacionado con las quejas y WMSA		0,11	0,03	0,14	0,055
Edad		0,03	0,01	0,27	<0,001

Los valores corresponden a R^2 y su significación para cada modelo. Los valores beta (B) corresponden cada uno de los predictores incluidos en los modelos y sus errores estándar (SE B), así como las betas estandarizadas (β) y sus valores de significación.

WMSA: Anomalías de la Señal de la Sustancia Blanca; DM: Difusividad Media.

4.3.4. *Relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular en la vejez.*

Con el fin de analizar en mayor profundidad la relación entre las quejas cognitivas subjetivas, la presencia de sintomatología depresiva, DM y WMSA en la vejez se procedió a segmentar la muestra total a partir de los 65 años, en dos grupos de edad, en personas mayores de 65 años y mayores de 70 años (ver Tabla 11) para su posterior análisis.

Tabla 11. Características demográficas y clínicas de la muestra total y los subgrupos de mayores de 65 años y mayores de 70 años.

	Muestra total (n=225)	Mayores de 65 años (n=38)	Mayores de 70 años (n=18)
Edad	54,6 (10,2)	71,1(3,4)	74,2(1,9)
Sexo (% mujeres)	55	55,3	55,6
Nivel educativo (% 0/1/2/3/4) ^a	0/3/35/25/37	0/13/42/18/26	0/11/44/28/17
Información (WAIS-III)	16,8 (6,0)	15,5(6,5)	14,2 (6,0)
MMSE	28,9 (1,2)	28,3(1,5)	28,2 (1,6)
BDRS	0,6 (0,9)	0,7 (1,0)	1,0 (1,2)
FAQ	0,3 (0,7)	0,3 (0,6)	0,4 (0,6)
Quejas cognitivas subjetivas ^b	0,9 (1,1)	1,8 (1,5)	2,3(1,6)
Sintomatología depresiva ^c	0 (1)	-0,08 (0,9)	-0,04 (0,9)
DM global ^d	7,4 (0,2)	7,6 (0,2)	7,7 (0,2)
Volumen de WMSA ^d	14,9 (13,1)	29,2 (21,8)	37,9 (25,7)

Los valores corresponden a la media (desviación típica), excepto para Sexo y Nivel de educación, en los que los valores corresponden al porcentaje (%). a.Nivel de educación: analfabeto (0); habilidades adquiridas de lectura y/o escritura (1); nivel primario (2); nivel secundario (3); nivel universitario (4). b.Las quejas cognitivas subjetivas se estudiaron a través de nueve preguntas de sí/no, como se explica en los métodos. c.La sintomatología de la depresión se estimó transformando las puntuaciones del BDI y del GDS en puntuaciones z y combinándolas después en una sola variable. d.Los valores del DM y WMSA se multiplicaron por 10.000. WAIS, Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDRS, Blessed Dementia Rating Scale; FAQ, Functional Activity Questionnaire; BDI, Beck Depression Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; WMSA, White Matter Signal Abnormalities; DM, Mean Diffusivity.

En personas mayores de 65 los análisis de correlación bivariados de Pearson mostraron que una mayor presencia de sintomatología depresiva se encontraba asociada a un mayor

número de quejas cognitivas subjetivas ($r=0,41$, $p<0,01$) (ver Figura 25). Sin embargo, no se encontró relación entre las quejas cognitivas y los biomarcadores de patología cerebrovascular, DM ($r=0,04$, $p=0,78$) y WMSA ($r=0,01$, $p=0,91$), ni entre la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular, DM ($r=-0,09$, $p=0,55$) y WMSA ($r=0,00$, $p=0,98$).

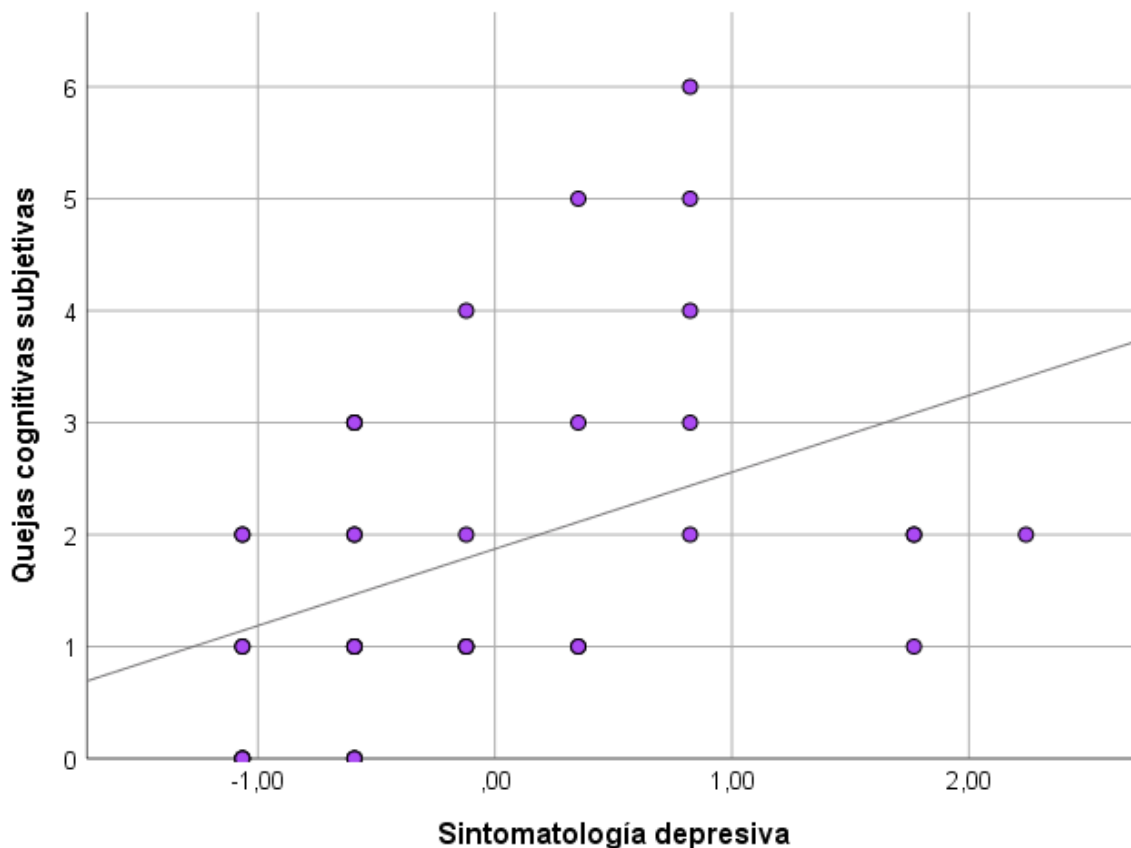


Figura 25. Relación entre el número de quejas cognitivas subjetivas y la presencia de sintomatología depresiva en mayores de 65 años.

En personas mayores de 70 años los análisis de correlación bivariados de Pearson mostraron que un aumento de la DM se encuentra asociado a un decremento de la sintomatología depresiva ($r=-0,47$, $p<0,05$) (ver Figura 26). No se encontró relación entre las quejas cognitivas subjetivas, ni con la presencia de sintomatología depresiva ($r=0,37$, $p=0,12$), ni con los biomarcadores de patología cerebrovascular, MD ($r=-0,31$, $p=0,2$) y

WMSA ($r=-0,01$, $p=0,95$). Tampoco se encontró relación entre la sintomatología depresiva y el volumen de WMSA ($r=-0,03$, $p=0,87$).

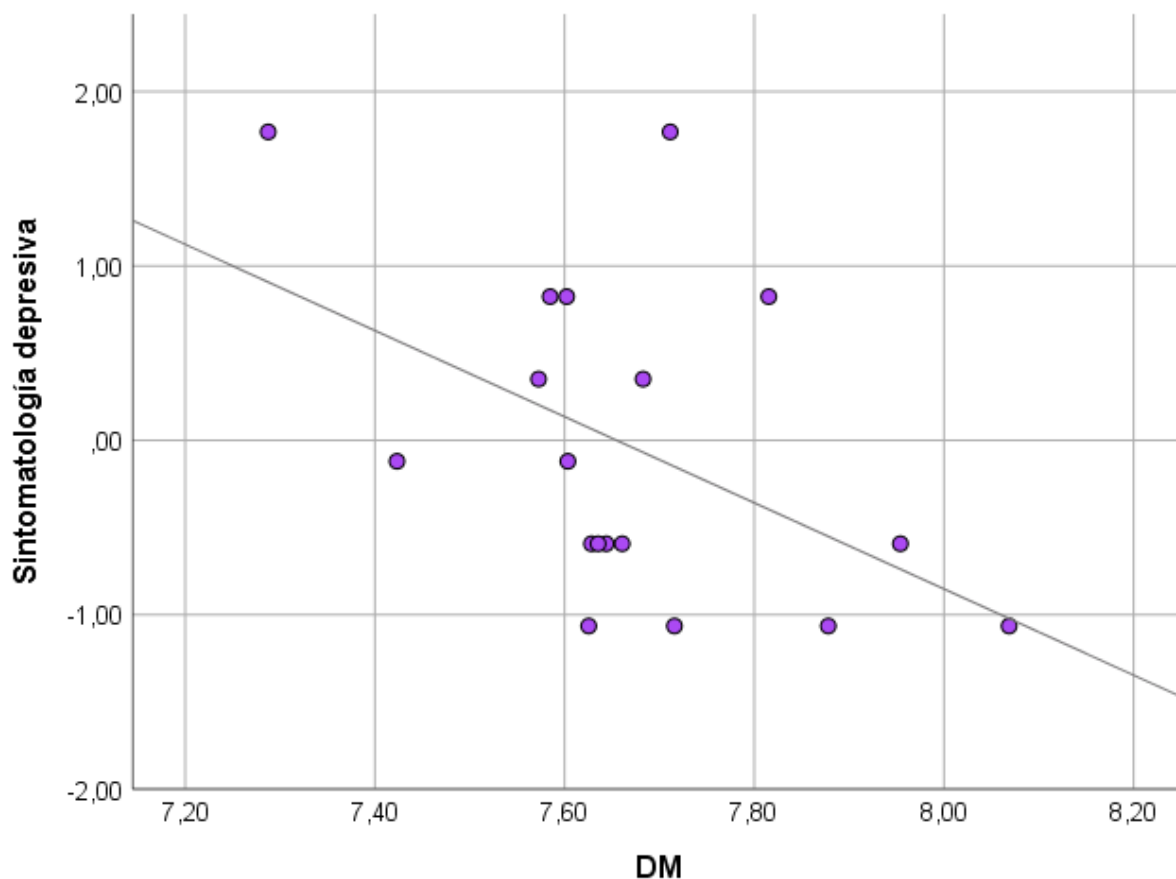


Figura 26. Relación entre la presencia de sintomatología depresiva y los valores de Difusividad Media (DM) en mayores de 70 años.

4.4. Discusión

El objetivo principal de este segundo estudio fue esclarecer el papel de la sintomatología depresiva en presencia de quejas cognitivas subjetivas y biomarcadores de patología cerebrovascular, WMSA y DM.

Determinar las relaciones entre las variables descritas, en una cohorte comunitaria nos ha permitido contrastar las hipótesis basadas en los tres diferentes escenarios

propuestos en base a los resultados descritos en la literatura y en los que la sintomatología depresiva: a) coexiste con las quejas cognitivas subjetivas y la patología cerebrovascular, de modo que las quejas cognitivas subjetivas interactúan con la sintomatología depresiva y con los marcadores de patología cerebrovascular de forma independiente en el desarrollo del DCS (Burmester et al., 2016); b) contribuye a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, en la relación con la enfermedad cerebrovascular. Por lo tanto, se entiende a la sintomatología depresiva como una consecuencia de la enfermedad cerebrovascular, que contribuiría a la presencia del DCS. Es decir, la sintomatología depresiva ejercería un papel mediador en la relación entre la patología cerebrovascular y las quejas cognitivas subjetivas, pudiendo contribuir al incremento del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo futuro o reflejando un nivel patológico mayor, tanto a nivel vascular como de neurodegeneración (Taylor et al., 2013); c) es una consecuencia del DCS, de tal modo que las quejas cognitivas subjetivas ejercen un efecto de mediación en la relación entre los factores cerebrovasculares y la sintomatología depresiva. Así la sintomatología depresiva sería considerada como un síntoma más del proceso de neurodegeneración, compartiendo mecanismos fisiopatológicos con demencias como la EA o la DV (da Silva et al., 2013; Diniz et al., 2013). Tras testar las diferentes hipótesis nuestros resultados demostraron que, en nuestra cohorte obtenida desde la comunidad, la sintomatología depresiva coexiste con las quejas cognitivas subjetivas, como reflejo de factores emocionales, pero no de enfermedad cerebrovascular.

Posteriormente, una vez demostrada la contribución independiente de la sintomatología depresiva y de la patología cerebrovascular a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas. Teniendo en cuenta el conocido efecto de la edad en su desarrollo, determinamos el efecto que esta ejerce en el escenario anteriormente descrito, donde la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular contribuyen

de forma independiente al desarrollo de las quejas cognitivas subjetivas. Estas relaciones fueron analizadas en profundidad, seleccionando a aquellos participantes que se encontraban en el grupo de la vejez, estudiando la influencia de la sintomatología depresiva y la patología cerebrovascular en dos grupos: a) mayores de 65 años y b) mayores de 70 años.

Cuando caracterizamos a las personas con DCS en nuestra muestra encontramos que, en población general, las personas con DCS presentaban una mayor sintomatología depresiva que aquellas que no presentaban quejas cognitivas subjetivas. Estos resultados van en consonancia con lo expuesto en trabajos en los que se analiza la influencia de variables relacionadas con el estado de ánimo en la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, encontrando que, en personas con depresión y ansiedad, la prevalencia de las quejas aumentaba hasta el 52,8% (Montejo et al., 2011) Estos datos se acercan a las cifras informadas en nuestro estudio (55%), lo que confirma la importancia de atender a la presencia de alteraciones en el estado de ánimo a nivel subclínico en el DCS.

Por otra parte, los resultados obtenidos confirmaron que, en nuestra muestra, un aumento de la sintomatología depresiva se asocia de forma significativa a un mayor número de quejas cognitivas subjetivas expresadas en diferentes dominios cognitivos, y que esta asociación es independiente del efecto de la edad. Aunque estos datos han sido apoyados a través de diversos trabajos con poblaciones similares (Burmester et al., 2000; Cedres et al., 2019), al analizar la relación de la sintomatología depresiva con los biomarcadores de patología cerebrovascular, WMSA y MD, no encontramos una asociación significativa en nuestra muestra. Esto nos lleva a aceptar la hipótesis de que la sintomatología depresiva coexiste con las quejas cognitivas subjetivas, independientemente de la presencia de biomarcadores de patología cerebrovascular, medidos a través de RM. Resultados similares han sido descritos en el estudio de la

relación entre la depresión, el funcionamiento cognitivo y la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca, apoyando la hipótesis de la contribución independiente o coexistencia de ambos factores. En el estudio desarrollado por Alexandre et al., (2015), analizaron las lesiones de sustancia blanca, a través de la carga de hiperintensidades objetivadas en el tejido, como causa de la interrupción de las respuestas corticoestriadotalámicas y la conectividad funcional corticoestriada y en relación con la depresión y el control ejecutivo. Si bien la carga de hiperintensidades de la SB era capaz de predecir las respuestas corticoestriadas a las respuestas imprevistas, no explicaba los efectos de la depresión.

A diferencia de lo descrito en la literatura científica, en relación con la *hipótesis de la depresión vascular* (Alexopoulos, 1997; Taylor et al., 2013), la ausencia de relaciones entre la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular, en nuestra cohorte, podría explicarse por diferencias en el procedimiento de selección de los participantes. En nuestro estudio, cumpliendo con los criterios propuestos por el grupo de consenso formado por la iniciativa *SCD-I* (Jessen et al., 2014), se excluyeron a aquellas personas con diagnóstico de depresión, por lo que solamente fueron incluidas aquellas con sintomatología depresiva a nivel subclínico y que cumplían con los criterios de normalidad cognitiva. Esto indicaría que, en fases tempranas del proceso de neurodegeneración, los cambios en la SB no se asociarían a la presencia de la sintomatología depresiva subclínica, pero sí a la de las quejas cognitivas subjetivas.

El papel de la sintomatología depresiva en el DCS continúa siendo controvertido y, aunque el diagnóstico de depresión mayor es uno de los criterios de exclusión recogidos por el grupo de consenso de la iniciativa *SCD-I*, los síntomas individuales de depresión que no alcanzan umbrales patológicos no son considerados como tal (Jessen et al., 2014). En la actualidad, siguen sin existir parámetros concretos que determinen dónde debe

situarse el umbral para excluir la depresión y que dicten cómo debe evaluarse este tipo de sintomatología en el DCS (por ejemplo, concurrente, pasada, subclínica, etc.). Por ello, se ha destacado la necesidad de esclarecer el papel que juega la presencia de la sintomatología depresiva subclínica en el DCS (Molinuevo et al., 2017; Jessen et al., 2020). En nuestra cohorte comunitaria y relativamente grande, abordamos esta cuestión evaluando la variabilidad a nivel subclínico de la sintomatología depresiva en personas con quejas cognitivas subjetivas, en ausencia de depresión clínica objetivada a través de pruebas estandarizadas, un diagnóstico de depresión mayor o tratamiento antidepresivo. Por tanto, proponemos la valoración de la sintomatología depresiva a nivel subclínico en el DCS, como posible indicador sensible a los cambios fisiopatológicos tempranos en el continuo de la enfermedad. En este sentido, la presencia conjunta de las quejas cognitivas subjetivas y la sintomatología depresiva podría reflejar la presencia de diferentes patologías, independientes de los cambios asociados a la patología cerebrovascular, como la patología amiloide o tau.

Además, nuestros resultados nos han permitido confirmar la conocida relación entre la sintomatología depresiva y la presencia de quejas cognitivas subjetivas en diferentes dominios cognitivos (Donovan et al., 2014, 2015; Buckley et al., 2016; Burmester et al., 2016; Lebedeva et al., 2018; Cedres et al., 2019), mostrando que un mayor número de quejas se asoció a una mayor sintomatología depresiva. Estos resultados van en consonancia con los descritos recientemente por Topiwala et al., (2021), donde analizaron las relaciones entre la presencia de quejas cognitivas subjetivas de memoria y atención, la sintomatología depresiva, la densidad de la SG y la integridad de la SB, en 800 participantes procedentes de la comunidad. Así, las quejas cognitivas subjetivas eran consistentes a lo largo del tiempo como reflejo de la sintomatología depresiva, pero no de la neurodegeneración.

Por otro lado, no pudimos demostrar que, en nuestra cohorte comunitaria, una mayor sintomatología depresiva se encuentre asociada a una mayor edad, como lo indica el concepto de depresión tardía (Diniz et al., 2013) generalmente enmarcado en el estudio de la EA. A pesar de ello, cuando profundizamos en las relaciones en función de la edad de las personas, encontramos que en las personas mayores de 65 años las quejas cognitivas subjetivas se encuentran fuertemente asociadas a la presencia de la sintomatología depresiva, pero no a los biomarcadores de patología cerebrovascular. Además, cuando analizamos estas mismas relaciones en personas mayores de 70 años, las quejas cognitivas subjetivas no se relacionaron con la sintomatología depresiva ni con la presencia de biomarcadores de patología cerebrovascular. Por el contrario, el estudio de las diferencias entre la depresión de inicio temprano y la depresión tardía en la vejez, generalmente se ha encontrado que la depresión de inicio temprano se encuentra asociada a factores psicosociales, mientras que la depresión tardía se relaciona con un peor rendimiento cognitivo, una mayor atrofia subcortical, el deterioro vascular y la carga de amiloide cerebral (Choi et al., 2017; Herrmann et al., 2008). Paradójicamente, en los mayores de 70 años, encontramos que un el incremento de la DM se relaciona con un decremento en el número de quejas cognitivas subjetivas. Estos resultados, pueden deberse a una mayor tendencia a la despreocupación en la vejez y la expresión de quejas menos específicas (Cooper et al., 2011; Jonker et al., 2000). Además, algunos estudios apuntan a que, en el proceso de envejecimiento, las quejas subjetivas de memoria en mayores de 60 años se vuelven más generalizadas, encontrándose relacionadas con estados confusionales, a nivel subjetivo (Ginó et al., 2010). En conjunto, nuestros resultados sugieren que la variabilidad de la sintomatología depresiva en nuestra cohorte puede estar relacionada con factores emocionales más que con la enfermedad cerebrovascular o con factores relacionados con la edad. Por ello, resaltamos que el

estudio de las quejas cognitivas subjetivas en edades tempranas, no restringidas a la vejez, pueden aportar información más específica acerca de los procesos que subyacen a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas en el DCS, aumentando su capacidad predictiva.

Por otra parte, pudimos confirmar la existencia de una fuerte asociación entre la edad y la presencia de las quejas cognitivas. De modo que, a mayor edad, las personas expresan un mayor número de quejas cognitivas subjetivas autoinformadas. Este hallazgo, ha sido ampliamente demostrado en la literatura del DCS a lo largo de los años y en diferentes investigaciones (Derouesné et al., 1993; Wang et al., 2004; Jessen et al., 2010; van Harten et al., 2018; Cedres et al., 2019). En el año 2019, Geiger y colaboradores, analizaron el efecto de la edad en un estudio de corte longitudinal con una muestra compuesta por 147 participantes voluntarios. Demostrando que la edad se encontraba relacionada con un empeoramiento en la percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo y que además este se acentuaba en aquellos adultos de mayor edad que presentaban mayores niveles de angustia. Además, en este estudio, también demostramos que existe una fuerte asociación entre una edad más avanzada y una mayor carga de enfermedad cerebrovascular, en consonancia con lo encontrado en trabajos anteriores (Raz et al., 2012; Habes et al., 2016; Nemy et al., 2020).

Actualmente se desconoce si la presencia de enfermedad cerebrovascular en individuos de edad avanzada sin deterioro cognitivo indicaría la existencia de un estadio temprano o preclínico de deterioro cognitivo vascular o es una característica más del envejecimiento normal, cuando no se alcanza el umbral clínico. La hipótesis de un estadio preclínico es atractiva en el contexto de nuestro estudio, ya que destaca la capacidad de las quejas cognitivas subjetivas para reflejar procesos neurodegenerativos subyacentes de origen vascular. Otros trabajos han tratado de esclarecer esta cuestión como en la reciente

revisión desarrollada por Pitti et al., (2022), donde tras analizar los resultados de 21 artículos científicos, se propone al DCS como un estadio preclínico de la enfermedad cerebrovascular en relación con la Demencia Vascular. Los principales resultados muestran que las personas con DCS presentan un mayor volumen de lesiones en SB, y que además estas incrementan con la edad. Además, en un estudio reciente en el que se utilizó nuestra misma cohorte, Nemy et al., (2020) investigaron la contribución del volumen de la SB del Núcleo Basal de Meynert (NBM), las proyecciones de la materia blanca del NBM la enfermedad de enfermedad de pequeño vaso y la edad, al rendimiento cognitivo en atención y la memoria, en 262 personas cognitivamente normales, con edades entre 39 y 77 años. Demostrando que el efecto de las WMSA sobre las vías colinérgicas de la sustancia blanca iba más allá del efecto de la edad.

En nuestro estudio, la inclusión de la edad en nuestros modelos eliminó el efecto predictivo parcial de la DM global, pero el efecto de la DM promedio de las áreas de la sustancia blanca asociadas a las quejas cognitivas subjetivas siguió siendo significativo. Esto sugiere que, aunque la integridad de la sustancia blanca global parece estar influida principalmente por el efecto de la edad, la variabilidad en la integridad de las áreas específicas relacionadas con las quejas cognitivas subjetivas va más allá del efecto del envejecimiento y de la sintomatología depresiva. Este hallazgo se atenuó cuando se investigó la integridad de las áreas específicas tanto en relación con las quejas cognitivas como de con las WMSA ($p = 0,055$). Lo que sugiere que el componente cerebrovascular que se relaciona con la presencia de las quejas cognitivas subjetivas en nuestra cohorte puede explicarse principalmente por el aumento de la edad, y no por la presencia de accidentes cerebrovasculares u otra enfermedad vascular importante. Todo ello podría reflejar la influencia de otros procesos patológicos asociados al incremento de la edad, no relacionados con la patología cerebrovascular y que contribuyen al deterioro de la SB a

nivel microestructural, en el proceso de envejecimiento. Esta interpretación es congruente con la definición actual de DCS, donde las enfermedades neurológicas distintas de la EA son un criterio de exclusión (Jessen et al., 2014).

4.5. Conclusiones

A modo de resumen, en este estudio podemos concluir que:

- 1) La cantidad de quejas cognitivas subjetivas reflejó la neurodegeneración de la sustancia blanca independientemente de su asociación con la sintomatología depresiva.
- 2) No encontramos evidencias a favor de que la sintomatología depresiva influya en la asociación entre la enfermedad cerebrovascular y el número de quejas cognitivas subjetivas expresadas.
- 3) La sintomatología depresiva coexiste con las quejas cognitivas subjetivas, en nuestra cohorte basada en la comunidad, posiblemente como reflejo de factores emocionales, más que de enfermedad cerebrovascular.
- 4) En nuestra muestra el incremento del número de quejas cognitivas subjetivas se encuentra asociado a una mayor edad.
- 5) En el análisis específico de la DM promedio de las áreas relacionadas con las quejas cognitivas subjetivas, la relación con el DCS va más allá del efecto del envejecimiento y de la sintomatología depresiva. Mientras que la medida de la integridad de la SB obtenida a través de la DM a nivel global se encuentra más influida por el efecto de la edad.
- 6) Las relaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los biomarcadores de patología cerebrovascular son dinámicas y varían a lo

largo del proceso de envejecimiento. Resaltando la importancia del estudio del DCS desde etapas tempranas, dónde las quejas cognitivas subjetivas podrían ser más específicas en relación con las patologías que las subyacen.

IV. CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES

En esta tesis, comprobamos el papel de la sintomatología depresiva en el contexto del DCS, en presencia de quejas cognitivas subjetivas, y la enfermedad cerebrovascular utilizando datos transversales de una cohorte de base comunitaria. Además, analizamos si el deterioro de la integridad de la SB, como incremento de la DM, en presencia de quejas cognitivas subjetivas se asocia con una mayor carga de WMSA y una mayor edad. Para ello, operacionalizamos el DCS siguiendo los criterios de diagnóstico del grupo de trabajo internacional *SCD-I* (Jessen et al., 2014), y utilizamos el número de quejas cognitivas subjetivas como medida del DCS para el desarrollo de nuestros análisis estadísticos.

Al interpretar las conclusiones de esta tesis deberemos tener en cuenta que no encontramos una asociación significativa entre la sintomatología depresiva y los marcadores de RM de la enfermedad cerebrovascular, por lo tanto no podemos descartar que la sintomatología depresiva en nuestra cohorte pueda ser un síntoma temprano de otras patologías cerebrales previamente reportadas en el DCS, como las patologías amiloide-beta o tau (Amariglio et al., 2012; Perrotin et al., 2012; Buckley et al., 2017). La ausencia de medidas de biomarcadores para las patologías amiloide-beta y tau es, por tanto, una de las limitaciones de esta tesis. No obstante, los factores de riesgo vascular son altamente prevalentes en cohortes comunitarias como la utilizada en nuestro en nuestros estudios (Buckley et al., 2017), mientras que las patologías de la EA son más prevalentes en cohortes clínicas (Kern et al., 2018). En la misma línea, la variabilidad en la DM se asoció fuertemente con las WMSA, pero otras patologías como el amiloide-beta y tau también podrían estar contribuyendo a esa variabilidad. Esta interpretación está respaldada por nuestro hallazgo donde la DM relacionada con la presencia de las quejas cognitivas subjetivas permanece en el modelo, mientras que las WMSA desaparecen automáticamente al incluir la edad en dicho modelo. Creemos que la DM relacionada con

las quejas cognitivas subjetivas reflejan una neurodegeneración más allá de la relacionada con una edad avanzada o una mayor carga de WMSA. Sin embargo, nuestra medida de las WMSA es global, y para futuros estudios, sería interesante investigar la carga de WMSA de tractos de sustancia blanca que se encuentran relacionados con las quejas cognitivas subjetivas. Hemos eludido parcialmente esta cuestión investigando la interacción entre la DM relacionada con las WMSA y la DM relacionada con las quejas cognitivas subjetivas. Además, aunque informamos de la frecuencia de algunos factores de riesgo vascular, en el futuro se contempla una caracterización más completa de los factores de riesgo vascular, así como su contribución a nuestros hallazgos actuales. En cualquier caso, estas limitaciones no comprometen nuestra interpretación principal de la sintomatología depresiva como un factor emocional coexistente pero no relacionado con los factores neurodegenerativos que subyacen a la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, ya que la DM y las WMSA se relacionaron con el número de quejas cognitivas subjetivas, pero no con la sintomatología depresiva. Para ello, utilizamos análisis de correlación, regresión y mediación tratando de investigar las asociaciones a nivel transversal. La implementación de diseños de corte longitudinal o el desarrollo ensayos clínicos para demostrar la influencia de los factores emocional y la patología cerebrovascular, a nivel subclínico, ayudarían a respaldar la posible causalidad en nuestras asociaciones actuales. Por último, estudios anteriores mostraron que los individuos con quejas cognitivas subjetivas diferían en la frecuencia de los síntomas afectivos y la neurodegeneración subyacente dependiendo de la procedencia de sus participantes, procedentes de la comunidad o de entornos clínicos, como las clínicas de memoria (Perrotin et al., 2017; Slot et al., 2018). Por lo tanto, nuestros hallazgos actuales también podrían ser probados en muestras procedentes de entornos clínico, incluyendo a los individuos de DCS que buscan ayuda médica.

Teniendo esto presente, las conclusiones de la tesis son:

1. Nuestros resultados muestran que las quejas cognitivas subjetivas se encuentran relacionadas tanto con la presencia de sintomatología depresiva como con la presencia de biomarcadores de patología cerebrovascular, medidos a través del volumen de lesiones y la integridad de la sustancia blanca.
2. La ausencia de relaciones entre la sintomatología depresiva con los biomarcadores de patología cerebrovascular en nuestra cohorte confirma la hipótesis de que la sintomatología depresiva coexiste con las quejas cognitivas subjetivas, independientemente de cualquier marcador de enfermedad cerebrovascular medidos a través de las imágenes de resonancia magnética.
3. El volumen de las WMSA medió en la asociación entre la DM y el número de quejas cognitivas subjetivas, demostrando la utilidad del índice de DM como biomarcador de patología cerebrovascular. Lo cual confirma la asociación entre la enfermedad cerebrovascular y la presencia de las quejas cognitivas subjetivas, como posibles marcadores de patología vascular en relación con el Deterioro Cognitivo Vascular y la Demencia Vascular.
4. En el estudio de la integridad de la sustancia blanca como biomarcador de patología cerebrovascular, el análisis de la DM promedio de las áreas relacionadas con las quejas cognitivas subjetivas, en relación con el DCS, ha resultado ser más específica que el estudio de la DM global. Mientras que las relaciones entre la DM promedio de las áreas relacionadas con las quejas y el DCS van más allá del efecto del envejecimiento y de la sintomatología depresiva, la DM a nivel global se encuentra más influida por el efecto de la edad.
5. Las relaciones entre las quejas cognitivas subjetivas, la sintomatología depresiva y los factores cerebrovasculares son dinámicas y varían a lo largo del proceso de

envejecimiento. Resaltando la importancia del estudio del DCS desde etapas tempranas, dónde las quejas cognitivas subjetivas podrían ser más específicas en relación con las patologías que las subyacen.

6. Las intervenciones terapéuticas para la sintomatología depresiva podrían aliviar la carga psicológica de las emociones negativas en las personas con DCS, y la intervención sobre los factores de riesgo vascular para reducir la enfermedad cerebrovascular podría minimizar la neurodegeneración en los individuos, procedentes de la población general, con quejas cognitivas subjetivas.

V. REFERENCIAS

- 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*, 23(5), 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.004>
- Abdulrahman, H., Richard, E., van Gool, W. A., Moll Van Charante, E. P., & van Dalen, J. W. (2022). Sex Differences in the Relation between Subjective Memory Complaints, Impairments in Instrumental Activities of Daily Living, and Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 85(1), 283–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-215191>
- Agosta, F., Pievani, M., Sala, S., Geroldi, C., Galluzzi, S., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2011). White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, 258(3), 853–863. <https://doi.org/10.1148/radiol.10101284>
- Aizenstein, H. J., Andreescu, C., Edelman, K. L., Cochran, J. L., Price, J., Butters, M. A., Karp, J., Patel, M., & Reynolds, C. F. (2011). fMRI correlates of white matter hyperintensities in late-life depression. *American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1075–1082. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2011.10060853>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & 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 and Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*, 4(3): 316–329.
- Alexopoulos, G. S. (1997). “Vascular Depression” Hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54(10), 915. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006>
- Amariglio, R. E., Donohue, M. C., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Salmon, D. P., Ferris, S. H., Karantzoulis, S., Aisen, P. S., & Sperling, R. A. (2015). Tracking Early Decline in Cognitive Function in Older Individuals at Risk for Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*, 72(4), 446–454. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3375>
- Amariglio, R. E., 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>
- Anatolevich Parfenov, V., Vladimirovich Zakharov, V., Romanovna Kabaeva, A., Vasilyevna Vakhnina, N., Cipriani, G., Danti, S., Picchi, L., Nuti, A., & di Fiorino, M. (2020). Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline A systematic review Daily functioning and dementia. *Dement Neuropsychol*. 14(3), 248–257. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030007>
- Archer, D. B., Moore, E. E., Pamidimukkala, U., Shashikumar, N., Pechman, K. R., Blennow, K., Zetterberg, H., Landman, B. A., Hohman, T. J., Jefferson, A. L., & Gifford, K. A. (2021). The relationship between white matter microstructure and self-perceived cognitive decline. *NeuroImage: Clinical*, 32. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2021.102794>

- 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>
- Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research: Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*. 51 (6), 1173–1182.
- Bartus RT, 3rd, D. R., B, B., & AS., L. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. In *Science* (Vol. 217, Issue 4558, pp. 408–417).
- Beck, A. T., Ward, C. 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>
- Benedictus, M. R., Harten, A. C. van, Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., & Prins, N. D. (2015). White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke*. 46, 2661-2664. <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>
- Black, S., Gao, F., Bilbao, J., Black, S., Frpc, C., Gao, F., Bilbao, J., & Frpc, C. (2009). Understanding White Matter Disease: Imaging-Pathological Correlations in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 40, S48-S52. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.537704>

- 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. *The British Journal of Psychiatry*, *114*(512), 797–811. <https://doi.org/10.1192/BJP.114.512.797>
- Blom, K., Koek, H. L., Zwartbol, M. H. T., van der Graaf, Y., Kessler, L., Biessels, G. J., Geerlings, M. I., Grobbee, D. E., Rutten, G. E. H. M., Visseren, F. L. J., de Borst, G. J., Kappelle, L. J., Leiner, T., & Doevendans, P. A. (2019). Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiology of Aging*, *84*, 33–40. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2019.07.011>
- Bos, D., Wolters, F. J., Darweesh, S. K. L., Vernooij, M. W., de Wolf, F., Ikram, M. A., & Hofman, A. (2018). Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer's and Dementia*, *14*(11), 1482–1492. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.007>
- Brailean, A., Steptoe, A., Batty, G. D., Zaninotto, P., & Llewellyn, D. J. (2019). Are subjective memory complaints indicative of objective cognitive decline or depressive symptoms? Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Psychiatric Research*, *110*, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.005>
- Brevik, E. J., Eikeland, R. A., Lundervold, A. J., Årdal, G., & Mueller, S. (2013). Subthreshold depressive symptoms have a negative impact on cognitive functioning in middle-aged and older males. *Frontiers in Psychology*, *4*, 309. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00309>

- Brucki, S. M. D., & Nitrini, R. (2009). Subjective memory impairment in a rural population with low education in the Amazon rainforest: An exploratory study. *International Psychogeriatrics*, *21*(1), 164–171. <https://doi.org/10.1017/S1041610208008065>
- Brueggen, K., Dyrba, · Martin, Cardenas-Blanco, A., Schneider, · Anja, Fliessbach, K., Buerger, K., Daniel Janowitz, ·, & Peters, · Oliver. (2019). Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology*, *266*, 16. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09429-3>
- Buckley, R. F., Hanseeuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., Jackson, J. D., Mormino, E. C., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & 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., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., MacAulay, S. L., Martins, R. N., Masters, C. L., O'Meara, T., Savage, G., Szoeki, C., Villemagne, V. L., & Ellis, K. A. (2013). Factors affecting subjective memory complaints i. 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. (2000). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychology Review*, *15*(6), 250–263. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>

- 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>
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds III, C. F., DeKosky, S. T., & Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 22(3), 261-268.
- Cai, L., Gibbs, R. B., & Johnson, D. A. (2012). Recognition of novel objects and their location in rats with selective cholinergic lesion of the medial septum. *Neuroscience Letters*, 506(2), 261–265. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2011.11.019>
- Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Miniussi, C., & Cotelli, M. (2011). Objective and subjective memory impairment in elderly adults: a revised version of the Everyday Memory Questionnaire Aging Clinical and Experimental Research. In *Aging Clin Exp Res*. 23,(1).
- Cantero, J. L., Iglesias, J. E., Leemput, K. van, Atienza, M., & Kritchovsky, S. (2016). Medical Sciences cite as. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 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., Diaz-Galvan, P., Diaz-Flores, L., Muehlboeck, J.-S., Molina, Y., Barroso, J., Westman, E., & Ferreira, D. (2021). The interplay between gray matter and white

matter neurodegeneration in subjective cognitive decline. *Aging*, 13, (16).
www.aging-us.comwww.aging-us.com

Cedres, N., Ferreira, D., Machado, A., Shams, S., Sacuiu, S., Waern, M., Wahlund, L.-O., Zettergren, A., Kern, S., Skoog, I., & Westman, E. (2020). Predicting Fazekas scores from automatic segmentations of white matter signal abnormalities. *Aging*, 12.

Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J. A., Barroso, J., Westman, E., & 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>

Cherbuin, N., Kim, S., & Anstey, K. J. (2015). Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 5. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015>

Cherbuin, N., Sargent-Cox, K., Eastaer, S., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2015). Hippocampal atrophy is associated with subjective memory decline: The PATH through life study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 446–455. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.07.009>

Cherbuin, N., Sargent-Cox, K., Sachdev, P., Anstey, K., Andrews, K., Modat, M., Macdonald, K., Yeatman, T., Cardoso, M., Leung, K., Barnes, J., Villemagne, V., Rowe, C., Fox, N., Ourselin, S., & Schott, J. (2012). Subjective memory difficulties are associated with hippocampal atrophy over four years: the path through life study rates of hippocampal atrophy are associated with increased pib-pet amyloid load in

- elderly controls. *Alzheimer's & Dementia*, 8, P103-P103.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.05.259>
- Chipi, E., Salvadori, N., Farotti, L., & Parnetti, L. (2019). Biomarker-Based Signature of Alzheimer's Disease in Pre-MCI Individuals. *Brain Sci*, 9, 213
<https://doi.org/10.3390/brainsci9090213>
- Choi, W. H., Jung, W. S., Um, Y. H., Lee, C. U., Park, Y. H., & Lim, H. K. (2017). Cerebral vascular burden on hippocampal subfields in first-onset drug-naïve subjects with late-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 208, 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.070>
- Clancy, U., Gilmartin, D., Jochems, A. C. C., Knox, L., Doubal, F. N., & Wardlaw, J. M. (2021). Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8(3), 225–236.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30431-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30431-4)
- Clément, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 222–232.
<https://doi.org/10.1017/S1355617708080260>
- 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>
- da Silva, J., Gonç Alves-Pereira, M., Xavier, M., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 202, 177–186. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.101931>

- 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>
- de Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., van Gijn, J., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. M. B. (2000). Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam scan study. *Annals of Neurology*, 47(2), 145–151. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200002\)47:2<145::AID-ANA3>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200002)47:2<145::AID-ANA3>3.0.CO;2-P)
- de Jager, C. A., Schrijnemaekers, A.-C. M. C., Honey, T. E. M., & Budge, M. M. (2009). Detection of MCI in the clinic: evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. *Age and Ageing*, 38, 455–460. <https://doi.org/10.1093/ageing/afp068>
- Debette, S., Schilling, S., Duperron, M.-G., Larsson, S. C., & Markus, H. S. (2018). Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 76(1):81-94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
- Desai, R., Whitfield, T., Said, G., John, A., Saunders, R., Marchant, N. L., Stott, J., & Charlesworth, G. (2021). Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 71, 101419. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101419>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral

cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021>

Devanand, D. P., Liu, X., Tabert, M. H., Pradhaban, G., Cuasay, K., Bell, K., de Leon, M. J., Doty, R. L., Stern, Y., & Pelton, G. H. (2008). Combining Early Markers Strongly Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, 64(10), 871–879. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.020>

Dhana, A., Decarli, C., Dhana, K., Desai, P., Krueger, K., Evans, D. A., Kumar, :, & Rajan, B. (2022). Association of Subjective Memory Complaints With White Matter Hyperintensities and Cognitive Decline Among Older Adults in Chicago, Illinois. *JAMA Network Open*, 5(4), 227512. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7512>

Diaz-Galvan, P., Ferreira, D., Cedres, N., Falahati, F., Andrés Hernández-Cabrera, J., Ames, D., Barroso, J., & Westman, E. (2021). Comparing different approaches for operationalizing subjective cognitive decline: impact on syndromic and biomarker profiles. *Scientific Reports* |, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83428-1>

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. *British Journal of Psychiatry*, 202(5), 329–335. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>

Donovan, N. J., Hsu, D. C., Dagley, A. S., Aaron, P., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Olivia, I., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Reisa, A., Marshall, G. A., Hospital, M. G., Hospital, M. G., & Hospital, M. G. (2015). Depressive symptoms and biomarkers of

- Alzheimer's disease in cognitively normal older adults. *Alzheimers Dis.* 46(1), 63–73. <https://doi.org/10.3233/JAD-142940>
- Drachman, D. A., & Leavitt, J. (1974). Human Memory and the Cholinergic System: A Relationship to Aging? *Archives of Neurology*, 30(2), 113–121. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>
- Eckerström, M., Göthlin, M., Rolstad, S., Hessen, E., Eckerström, C., Nordlund, A., Johansson, B., Svensson, J., Jonsson, M., Sacuiu, S., & Wallin, A. (2017). Longitudinal evaluation of criteria for subjective cognitive decline and preclinical Alzheimer's disease in a memory clinic sample. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 1-12 <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.006>
- Farias, S. T., Mungas, D., Harvey, D. J., Simmons, A., Reed, B. R., & Decarli, C. (2011). The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Development and validation of a short form. *Alzheimers Dement.* 7(6): 593–601 <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.007>
- Fernández-Blázquez, M. A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., & Medina, M. (2016). Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 271–281. <https://doi.org/10.3233/JAD-150956>
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina, Y., & Barroso, J. (2015). Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. *Psicothema*, 27(3), 216–222. <https://doi.org/10.7334/psicothema2014.192>

- 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), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00188>
- Ferreira, D., Molina, Y., Machado, A., Westman, E., Wahlund, L. O., Nieto, A., Correia, R., Junqué, C., Díaz-Flores, L., & Barroso, J. (2014). Cognitive decline is mediated by gray matter changes during middle age. *Neurobiology of Aging*, 35(5), 1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.095>
- Fischl, B., Dale, A. M., & Raichle, M. E. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *PNAS*, 97(20), 11051. <http://www.pnas.org/cgi/doi/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., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), 341–355. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fischl, B., Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B. T., & Dale, A. M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23(SUPPL. 1), S69–S84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>

- 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, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2004). Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *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. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fox, R. J., Cronin, T., Lin, J., Wang, X., Sakaie, K., Ontaneda, D., Mahmoud, S. Y., Lowe, M. J., & Phillips, M. D. (2011). Measuring Myelin Repair and Axonal Loss with Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol*, 32(1): 85–91. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2238>
- Frey, B. M., Petersen, M., Mayer, C., Schulz, M., Cheng, B., & Thomalla, G. (2019). Characterization of white matter hyperintensities in large-scale MRI-studies. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00238>
- Frisoni, G. (2007). *ENIR: European Neuroimaging Repository* (Final book). European Community. www.enir.eu
- Fu, J., Zhang, T., Chang, C., Zhang, Y., & Li, W. (2015). The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and

Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiologica*;53: 312–317.

<http://doi.org/10.1258/ar.2011.110272>

Gainotti, G. (2010). Origins, Controversies and Recent Developments of the MCI Construct. *Current Alzheimer Research*, 7(3), 271–279.

<https://doi.org/10.2174/156720510791050858>

Geiger, P. J., Reed, R. G., Combs, H. L., Boggero, I. A., & Segerstrom, S. C. (2019). Longitudinal Associations Among Older Adults' Neurocognitive Performance, Psychological Distress, and Self-Reported Cognitive Function. *Physiology & Behavior*, 12(2), 224–235.

<https://doi.org/10.1037/pne0000155>

GENCD. (2002). Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. <https://www.casadellibro.com/libro-guias-en-demencias-conceptos-criterios-y-recomendaciones-para-e-l-estudio-del-paciente-con-demencia-revision-2002/9788445812778/872494>

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 and Gerontology International*, 13(1), 139–145. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00873.x>

Ghaznawi, R., Geerlings, M. I., Jaarsma-Coes, M., Hendrikse, J., & de Bresser, J. (2021). Association of White Matter Hyperintensity Markers on MRI and Long-term Risk

of Mortality and Ischemic Stroke. *Neurology*, 96(17), e2172–e2183.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011827>

Ginó, S., Mendes, T., Maroco, J., Ribeiro, F., Schmand, B. A., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2010). Memory complaints are frequent but qualitatively different in young and elderly healthy people. *Gerontology*, 56(3), 272–277.
<https://doi.org/10.1159/000240048>

Godin, O., Tzourio, C., Rouaud, O., Zhu, Y., Maillard, P., Pasquier, F., Crivello, F., Alperovitch, A., Mazoyer, B., & Dufouil, C. (2010). Joint effect of white matter lesions and hippocampal volumes on severity of cognitive decline: The 3C-Dijon MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(2), 453–463.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1389>

Goldberg, S. M., López, O. L., Cohen, A. D., Klunk, W. E., Aizenstein, H. A., Mizuno, A., & Snitz, B. E. (2022). The roles of study setting, response bias, and personality in subjective memory complaints of cognitively normal older adults. *Psychogeriatr*, 33(7), 665–676. <https://doi.org/10.1017/S1041610220000319>

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. *Aging*, 11(12), 4090–4106.
<https://doi.org/10.18632/aging.102040>

Gracia-García, P., De-La-Cámara, C., Santabárbara, J., Stat, M., Lopez-Anton, R., Quintanilla, M. A., Ventura, T., Marcos, G., Campayo, A., Saz, P., Lyketsos, C., & Lobo, A. (2016). Depression and incident alzheimer's disease: the impact of depression severity. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(2): 119–129.
<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.02.011>

- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., & Fladby, T. (2013). Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers. *Original Research Article Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 3, 291–300. <https://doi.org/10.1159/000354188>
- Habes, M., Erus, G., Toledo, J. B., Bryan, N., Janowitz, D., Doshi, J., Völzke, H., Schminke, U., Hoffmann, W., Grabe, H. J., Wolk, D. A., & Davatzikos, C. (2018). Regional tract-specific white matter hyperintensities are associated with patterns to aging-related brain atrophy via vascular risk factors, but also independently. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 10, 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.02.002>
- Habib, M., Mak, E., Gabel, S., Su, L., Williams, G., Waldman, A., Wells, K., Ritchie, K., Ritchie, C., & O'brien, J. T. (2017). Functional neuroimaging findings in healthy middle-aged adults at risk of Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 36, 88–104. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.004>
- Hao, L., Sun, Y., Li, Y., Wang, J., Wang, Z., Zhang, Z., Wei, Z., Gao, G., Jia, J., Xing, Y., & Han, Y. (2020). Demographic characteristics and neuropsychological assessments of subjective cognitive decline (SCD) (plus). *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(6), 1002. <https://doi.org/10.1002/ACN3.51068>
- Harati, H., Barbelivien, A., Cosquer, B., Majchrzak, M., & Cassel, J. C. (2008). Selective cholinergic lesions in the rat nucleus basalis magnocellularis with limited damage in the medial septum specifically alter attention performance in the five-choice serial reaction time task. *Neuroscience*, 153(1), 72–83. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2008.01.031>

- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer ' s Disease : The Amyloid Cascade Hypothesis Published by : American Association for the Advancement of Science Alzheimer ' s Disease : The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054), 184–185.
- Herbert, J., & Lucassen, P. J. (2016). Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogénesis. What do we need to know? *Frontiers in Neuroendocrinology*, 41, 153–171. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.12.001>
- Herrmann, L. L., le Masurier, M., & Ebmeier, K. P. (2008). White matter hyperintensities in late life depression: A systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(6), 619–624. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124651>
- Heser, K., Kleineidam, L., Wiese, B., Oey, A., Roehr, S., Pabst, A., Kaduszkiewicz, H., Van Den Bussche, H., Brettschneider, C., König, H. H., Weyerer, S., Werle, J., Fuchs, A., Pentzek, M., Mösch, E., Bickel, H., Maier, W., Scherer, M., Riedel-Heller, S. G., & 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>
- Hilal, S., Mok, V., Youn, Y. C., Wong, A., Ikram, M. K., & Chen, C. L. H. (2017). Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(8), 669–674.
<https://doi.org/10.1136/JNNP-2016-315324>
- Hill, N. L., Mogle, J., Wion, R., Munoz, E., Depasquale, N., Yevchak, A. M., & Parisi, J. M. (2016). Literature Review Subjective Cognitive Impairment and Affective

- Symptoms: A Systematic Review. *Gerontologist*, 56(6), e109–e127.
<https://doi.org/10.1093/geront/gnw091>
- Hong, Y. J., Kim, C. M., Jang, E. H., Hwang, J., Roh, J. H., & Lee, J. H. (2016). White Matter Changes May Precede Gray Matter Loss in Elderly with Subjective Memory Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 42(3–4), 227–235.
<https://doi.org/10.1159/000450749>
- Hong, Y. J., Yoon, B., Shim, Y. S., Ahn, K. J., Yang, D. W., & Lee, J. H. (2015). Gray and white matter degenerations in subjective memory impairment: Comparisons with normal controls and mild cognitive impairment. *Journal of Korean Medical Science*, 30(11), 1652–1658. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.11.1652>
- Hong, Y.J., Park, K.W., Kang, D.Y., & Lee, J.H. (2019). Prediction of Alzheimer’s Pathological Changes in Subjective Cognitive Decline Using the Self-report Questionnaire and Neuroimaging Biomarkers. *Dement Neurocogn Disord*, 18(1):19-29. <https://doi.org/10.12779/dnd.2019.18.1.19>
- Hu, H. Y., Ou, Y. N., Shen, X. N., Qu, Y., Ma, Y. H., Wang, Z. T., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J. T. (2021). White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 120(, 16–27.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.007>
- Invernizzi, S., Loureiro, I. S., Kandana, K. G., & Lefebvre, A. L. (2021). Late-Life Depression, Cognitive Impairment, and Relationship with Alzheimer’s Disease. *Review Article Dement Geriatr Cogn Disord*, 50, 414–424.
<https://doi.org/10.1159/000519453>

- Jacinto, A. F., Brucki, S. M. D., Porto, C. S., Martins, M. de A., & Nitrini, R. (2014). Subjective memory complaints in the elderly: A sign of cognitive impairment? *Clinics*, 69(3), 194–197. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(03\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(03)09)
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 January; 9(1): 119. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jamieson, A., Goodwill, A. M., Termine, M., Campbell, S., & Szoeki, C. (2019). Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 250, 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.042>
- 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(1), 3–7. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0539-z>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., Wagner, M., Jessen, F., & Wolfsgruber, S. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*, 19(3), 271–278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (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., Schild, H.-H., & Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*, 27, 1751–1756.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010>

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., van den Bussche, H., Scherer, M., Maier, W., & Wagner, M. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>

Jia, F., Li, Y., Li, M., & Cao, F. (2021). Subjective Cognitive Decline, Cognitive Reserve Indicators, and the Incidence of Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(7), 1449-1455.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.08.005>

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(880), 983–991.

Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function Table 1.—Index of Independence in Activities of Daily Living. *Jama*, 185(12), 94–99.

Kearney-schwartz, A., Rossignol, P., Bracard, S., Felblinger, J., Fay, R., Boivin, J., & Lecompte, T. (2009). Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive

Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints. *Stroke*. 40:1229-1236. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532853>

Kilimann, I., Grothe, M., Heinsen, H., Alho, E. J. L., Grinberg, L., Amaro, E., dos Santos, G. A. B., da Silva, R. E., Mitchell, A. J., Frisoni, G. B., Bokde, A. L. W., Fellgiebel, A., Filippi, M., Hampel, H., Klöppel, S., & Teipel, S. J. (2014). Subregional basal forebrain atrophy in alzheimer's disease: A multicenter study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 40(3), 687–700. <https://doi.org/10.3233/JAD-132345>

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>

Kiuchi, K., Kitamura, S., Taoka, T., Yasuno, F., Tanimura, M., Matsuoka, K., Ikawa, D., Toritsuka, M., Hashimoto, K., Makinodan, M., Kosaka, J., Morikawa, M., Kichikawa, K., & Kishimoto, T. (2014). Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A voxel-based analysis study. *PLoS ONE*, 9(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104007>

Klöppel, S., Stonnington, C. M., Chu, C., Draganski, B., Scahill, R. I., Rohrer, J. D., Fox, N. C., Jack, C. R., Ashburner, J., & Frackowiak, R. S. J. (2008). Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 131, 681-689. <https://doi.org/10.1093/brain/awm319>

Kuhn, E., Moulinet, I., Perrotin, A., la Joie, R., Landeau, B., Tomadesso, C., Bejanin, A., Sherif, S., de La Sayette, V., Desgranges, B., Vivien, D., Poisnel, G., & Chételat, G.

- (2019). Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time. *Brain communications*, *11*(61), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0514-z>
- Lammers, F., Borchers, F., Feinkohl, I., Hendrikse, J., Kant, I. M. J., Kozma, P., Pischon, T., Slooter, A. J. C., Spies, C., van Montfort, S. J. T., Zacharias, N., Zaborszky, L., & Winterer, G. (2018). Basal forebrain cholinergic system volume is associated with general cognitive ability in the elderly. *Neuropsychologia*, *119*, 145–156. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2018.08.005>
- Lawton, M., & Brody, E. (1969). Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*, 1979–1986.
- Lebedeva A., Westman E., Lebedev A., Simmons A., Aarsland D., & The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Structural brain changes associated with depressive symptoms in elderly with and without mild cognitive impairment. *European Psychiatry*, *28*, 1. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(13\)76448-4](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(13)76448-4)
- Leggett, A., Zarit, S. H., Hoang, C. N., & Nguyen, H. T. (2013). Correlates of cognitive impairment in older Vietnamese. *Aging and Mental Health*, *17*(8), 915–923. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.799116>
- Leritz, E. C., Shepel, J., Williams, V. J., Lipsitz, L. A., Mcglinchey, R. E., Milberg, W. P., & Salat, D. H. (2014). Associations between T1white matter lesion volume and regional white matter microstructure in aging. *Human Brain Mapping*, *35*(3), 1085–1100. <https://doi.org/10.1002/hbm.22236>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). Classes of Cognitive Functions. *Neuropsychological Assessment*, 25–37.

<https://global.oup.com/academic/product/neuropsychological-assessment-9780195395525>

- Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, Bowen JD, Crane PK, Larson EB. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 68(9):970-7. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.86>
- Li, X., Tang, Z., Sun, Y., Tian, J., Liu, Z., & Han, Y. (2016). White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*. 7(34), 54405-54414. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.10091>
- Liew, T. M. (2019). Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research and Therapy*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0527-7>
- Liew, T. M. (2022). Subjective cognitive decline, APOE e4 allele, and the risk of neurocognitive disorders: Age- and sex-stratified cohort study. *Aust N Z J Psychiatry*, 56(12):1664-1675. <https://doi.org/10.1177/00048674221079217>
- Liu, Q., Zhu, Z., Teipel, S. J., Yang, J., Xing, Y., Tang, Y., & Jia, J. (2017). White Matter Damage in the Cholinergic System Contributes to Cognitive Impairment in Subcortical Vascular Cognitive Impairment, No Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00047>
- Lubitz, A. F., Eid, M., & Niedeggen, M. (2020). Psychosocial and Cognitive Performance Correlates of Subjective Cognitive Complaints in Help-Seeking Versus Non-Help-Seeking Community-Dwelling Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 33(2), 93–102. <https://doi.org/10.1177/0891988719856691>

- Lucas, H. D., Monti, J. M., McAuley, E., Watson, P. D., Kramer, A. F., & Cohen, N. J. (2016). Relational memory and self-efficacy measures reveal distinct profiles of subjective memory concerns in older adults. *Neuropsychology, 30*(5), 568–578. <https://doi.org/10.1037/neu0000275>
- 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>
- Maillard, P., Carmichael, O., Fletcher, E., Reed, B., Mungas, D., & DeCarli, C. (2012). Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology, 79*(5), 442. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182617136>
- Mak, E., Gabel, S., Mirette, H., Su, L., Williams, G. B., Waldman, A., Wells, K., Ritchie, K., Ritchie, C., & O'Brien, J. (2017). Structural neuroimaging in preclinical dementia: From microstructural deficits and grey matter atrophy to macroscale connectomic changes. *Ageing Research Reviews, 35*, 250–264. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2016.10.001>
- Martín Noguerol, T., & Martínez Barbero, J. P. (2017). Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: a new approach. *Radiologia, 59*(4), 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.04.009>
- Martínez de la Iglesia, J., Onís Vilches, M. C., Dueñas Herrero, R., Albert Colomer, C., Aguado Taberné, C., & Luque Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: Adaptación y validación. *MEDIFAM - Revista de Medicina Familiar y Comunitaria, 12*(10), 620–630. <https://doi.org/10.4321/s1131-57682002001000003>

- 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>
- Mayo, C. D., Mazerolle, E. L., Ritchie, L., Fisk, J. D., & Gawryluk, J. R. (2017). Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, *13*, 330–338. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.12.012>
- McAleese, K. E., Miah, M., Graham, S., Hadfield, G. M., Walker, L., Johnson, M., Colloby, S. J., Thomas, A. J., DeCarli, C., Koss, D., & Attems, J. (2021). Frontal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with both small vessel disease and AD-associated cortical pathology. *Acta Neuropathologica*, *142*(6), 937–950. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02376-2>
- Meiberth, D., Scheef, L., Boecker, H., Jessen, F., Sylvaine, A., Mortamais, M., Poulain, V., Maller, J., Meslin, C., Bonaf, A., le Bars, E., Touchon, J., Berr, C., & Ritchie, K. (2013). Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *J Alzheimers Dis*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.814>
- Mendes, T., Ginó, S., Ribeiro, F., Guerreiro, M., de Sousa, G., Ritchie, K., & de Mendonça, A. (2008). Memory complaints in healthy young and elderly adults: Reliability of memory reporting. *Aging and Mental Health*, *12*(2), 177–182. <https://doi.org/10.1080/13607860701797281>
- Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who Is at Risk?: A Systematic Review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, *31*(2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/1533317515592331>

- 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. (2014). 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>
- Miwa, K., Tanaka, M., Okazaki, S., Yagita, Y., Sakaguchi, M., Mochizuki, H., & Kitagawa, K. (2014). Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology*, 83(7), 646–653. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000692>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers, M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A. J., Sikkes, S., Smart, C. M., Snitz, B. E., Sperling, R., van der Flier, W. M., Wagner, M., & Jessen, F. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's and Dementia*, 13(3), 296–311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Montejo, P., Montenegro, M., & Ferna, M. A. (2014). Association of perceived health and depression with older adults ' subjective memory complaints : contrasting a specific questionnaire with general complaints questions. *Eur J Ageing*, 11, 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10433-013-0286-4>
- Montejo, P., Montenegro, M., Ferna, M. A., & Maestu, F. (2012). Memory complaints in the elderly : Quality of life and daily living activities . A population based study.

Archives of Gerontology and Geriatrics, 54, 298–304.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.021>

Montejo, P., Montenegro-Peña, M., López-Higes, R., & Montejo, B. (2018). Subjective memory complaints in elderly: relationship with health status, multimorbidity, medications, and use of services in a population-based study. *Int Psychogeriatr*, 28(11), 1903–1916. <https://doi.org/10.1017/S104161021600106X>

Montejo, P., Montenegro, M., & Fernández, M. A. (2011). Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging & Mental Health*, 15(1), 85–967863.
<https://doi.org/10.1080/13607863.2010.501062>

Morrison, C., Dadar, M., Villeneuve, S., & Collins, D. L. (2022). White matter lesions may be an early marker for age-related cognitive decline. *NeuroImage: Clinical*, 35, 103096. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2022.103096>

Murphy, C. F., Gunning-Dixon, F. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., Ardekani, B., Shields, J. K., Hrabe, J., Kanellopoulos, D., Shanmugham, B. R., & Alexopoulos, G. S. (2007). White matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. *Biol Psychiatry*, 15; 61(8): 1007–1010.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.028>

Nehra, A., Chopra, S., & Kaur, H. (2014). Comment on “prevalence and cognitive bases of subjective memory complaints in older adults: Evidence from a community sample.” *Journal of Neurodegenerative Diseases*, 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/240215>

- Nemy, M., Cedres, N., Grothe, M. J., Muehlboeck, J. S., Lindberg, O., Nedelska, Z., Stepankova, O., Vyslouzilova, L., Eriksdotter, M., Barroso, J., Teipel, S., Westman, E., & Ferreira, D. (2020). Cholinergic white matter pathways make a stronger contribution to attention and memory in normal aging than cerebrovascular health and nucleus basalis of Meynert. *NeuroImage*, 211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116607>
- Neto, A. S., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of alzheimer's disease? *Dementia e Neuropsychologia*, 10(3), 170–177. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
- Ohlhauser, L., Parker, A. F., Smart, C. M., & Gawryluk, J. R. (2019). White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 11, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.10.008>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Ortega, G., Espinosa, A., Alegret, M., Monté-Rubio, G., Sotolongo-Grau, O., Sanabria, A., Tartari, J., Rodríguez-Gómez, O., Marquié, M., Vivas, A., Gómez-Chiari, M., Alarcón-Martín, E., Pérez-Cordón, A., Roberto, N., Hernández, I., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Abdelnour, C., ... group, F. (2021). Combination of white matter hyperintensities and A β burden is related to cognitive composites domain scores in subjective cognitive decline: the FACEHBI cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13, 141. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00877-6>

- Ossher, L., Flegal, K. E., & Lustig, C. (2013). Everyday memory errors in older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 20(2), 220–242. <https://doi.org/10.1080/13825585.2012.690365>
- Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and Risk for Alzheimer Disease Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 63).
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- Paradise, M. B., Glozier, N. S., Naismith, S. L., Davenport, T. A., & Hickie, I. B. (2011). Subjective memory complaints , vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 11(1), 108. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-108>
- Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., Andrea, K. D. ', & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>
- Pavlovic, A. M., Pekmezovic, T., Tomic, G., Trajkovic, J. Z., & Sternic, N. (2014). Baseline predictors of cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, S37–S43. <https://doi.org/10.3233/JAD-132606>
- 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>

- Pérès, K., Helmer, C., Amieva, H., Matharan, F., Carcaillon, L., Jacqmin-Gadda, H., Auriacombe, S., Orgogozo, J. M., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J. F. (2011). Gender differences in the prodromal signs of dementia: Memory complaint and IADL-restriction. a prospective population-based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(1), 39–47. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110428>
- Perrotin, A., de Flores, R., Lambertson, F., Poisnel, G., la Joie, R., de La Sayette, V., Mézenge, F., Tomadesso, C., Landeau, B., Desgranges, B., & 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–S150. <https://doi.org/10.3233/JAD-150087>
- Peter, J., Scheef, L., Abdulkadir, A., Boecker, H., Heneka, M., Wagner, M., Koppara, A., Klöppel, S., & Jessen, F. (2014). Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1764>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In *J Intern Med*, 256.
- Pfeiffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323–329. <https://doi.org/10.1093/GERONJ/37.3.323>
- Pike, K. E., Cavuoto, M. G., Li, L., Wright, B. J., & Kinsella, G. J. (2021). Subjective Cognitive Decline: Level of Risk for Future Dementia and Mild Cognitive Impairment, a Meta-Analysis of Longitudinal Studies. In *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09522-3>

- Pini, L., & Wennberg, A. M. (2021). Structural imaging outcomes in subjective cognitive decline: Community vs. clinical-based samples. In *Experimental Gerontology* (Vol. 145). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111216>
- Pitti, H., Diaz-Galvan, P., Barroso, J., Badji, A., Olofsson, J. K., Westman, E., Ferreira, D., & Cedres, N. (2022). Cerebrovascular damage in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 82(August). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101757>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). *Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., Buckley, R. F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K. A., Gifford, K. A., Jefferson, A. L., Jessen, F., Katz, M. J., Lipton, R. B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., ... Wolfsgruber, S. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies HHS Public Access. *J Alzheimers Dis*, 48(1), 63–86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- Racine, A. M., Adluru, N., Alexander, A. L., Christian, B. T., Okonkwo, O. C., Oh, J., Cleary, C. A., Birdsill, A., Hillmer, A. T., Murali, D., Barnhart, T. E., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Rowley, H. A., Dowling, N. M., Asthana, S., Sager, M. A., Bendlin, B. B., & Johnson, S. C. (2014). Associations between white matter microstructure and amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: A multimodal imaging investigation. *NeuroImage: Clinical*, 4, 604–614. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.02.001>

- Rami, L., Mollica, M. A., García-Sánchez, C., Saldaña, J., Sanchez, B., Sala, I., Valls-Pedret, C., Castellví, M., Olives, J., & Molinuevo, J. L. (2014). The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): A Validation Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 132027. <https://doi.org/10.3233/JAD-132027>
- 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, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. In *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1–16. <https://doi.org/10.1017/S1041610207006412>
- Rensma, S. P., van Sloten, T. T., Launer, L. J., & Stehouwer, C. D. A. (2018). Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 90, 164–173. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.04.003>
- 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>
- Rhodijs-Meester, H. F. M., Benedictus, M. R., Wattjes, M. P., Barkhof, F., Scheltens, P., Muller, M., & van der Flier, W. M. (2017). MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 117. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00117>

- Riphagen, J. M., Gronenschild, E. H., Salat, D. H., Freeze, W. M., Ivanov, D., Clerx, L., Verhey, F. R. J., Aalten, P., & Jacobs, H. I. L. (2018). Shades of white: diffusion properties of T1- and FLAIR-defined white matter signal abnormalities differ in stages from cognitively normal to dementia. *Neurobiology of Aging*, *68*, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.029>
- Rizvi, B., Lao, P. J., Chesebro, A. G., Dworkin, J. D., Amarante, E., Beato, J. M., Gutierrez, J., Zahodne, L. B., Schupf, N., Manly, J. J., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2021). Association of Regional White Matter Hyperintensities with Longitudinal Alzheimer-Like Pattern of Neurodegeneration in Older Adults. *JAMA Network Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25166>
- Rodríguez, D., Ayers, E., Weiss, E. F., & Verghese, J. (2021). Cross-Cultural Comparisons of Subjective Cognitive Complaints in a Diverse Primary Care Population. *Journal of Alzheimer's Disease*, *81*(2), 545–555. <https://doi.org/10.3233/jad-201399>
- Rösler, A., Gönnerwein, C., Müller, N., Sterzer, P., Kleinschmidt, A., & Frölich, L. (2004). The fuzzy frontier between subjective memory complaints and early dementia: A survey of patient management in German memory clinics. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*(3), 222–230. <https://doi.org/10.1159/000076360>
- Rotenberg Shpigelman, S., Sternberg, S., & Maeir, A. (2019). Beyond memory problems: multiple obstacles to health and quality of life in older people seeking help for subjective memory complaints. *Disability and Rehabilitation*, *41*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1370729>

- Ryan, N. S., Keihaninejad, S., Shakespeare, T. J., Lehmann, M., Crutch, S. J., Malone, I. B., Thornton, J. S., Mancini, L., Hyare, H., Yousry, T., Ridgway, G. R., Zhang, H., Modat, M., Alexander, D. C., Rossor, M. N., Ourselin, S., & Fox, N. C. (2013). Magnetic resonance imaging evidence for presymptomatic change in thalamus and caudate in familial Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(5), 1399–1414. <https://doi.org/10.1093/brain/awt065>
- Ryu, S. Y., Lee, S. B., Kim, T. W., & Lee, T. J. (2016). Subjective memory complaints, depressive symptoms and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *28*(3), 487–494. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001945>
- Ryu, S. Y., Lim, E. Y., Na, S., Shim, Y. S., Cho, J. H., Yoon, B., Hong, Y. J., & Yang, D. W. (2018). Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *International Psychogeriatrics*, *28*(3), 487–494. <https://doi.org/10.1017/S1041610216002349>
- Sacuiu, S., Eckerström, M., Johansson, L., Kern, S., Sigström, R., Guo, X., Ostling, S., & Skoog, I. (2018). Increased Risk of Dementia in Subjective Cognitive Decline if CT Brain Changes are Present. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*, 483–495. <https://doi.org/10.3233/JAD-180073>
- Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., Au, R., & Boston, R. A. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia The Framingham Heart Study. *Neurology*, *75*, 35–41.
- Salat, D. H., Williams, V. J., Leritz, E. C., Schnyer, D. M., Rudolph, J. L., Lipsitz, L. A., McGlinchey, R. E., & Milberg, W. P. (2012). Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older

adults. *NeuroImage*, 59(1), 181–192.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.033>

Salat, D., Tusch, D., van der Kouwe, A., Greve, D., Pappu, V., Lee, S., Hevelone, N., Zaleta, A., Growdon, J., Corkin, S., Fischl, B., & Rosas, H. (2010). White Matter Pathology Isolates the Hippocampal Formation in Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, 12(0) 174–186. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.005>

Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R., Gramunt, N., Falcon, C., Study, A., Gispert, J. D., & Molinuevo, J. L. (2018). Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(123). <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0449-9>

Santabárbara, J., Sevil-Pérez, A., Olaya, B., Gracia-García, P., & López-Antón, R. (2019). Clinically relevant late-life depression as risk factor of dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Revista de Neurologia*, 68(12), 493–502. <https://doi.org/10.33588/rn.6812.2018398>

Sanz, J., & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normati-vos del inventario para la depresión de beck. *Psicothema*, 10(2), 303–318.

Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D., McHugh, T. L., & Mamourian, A. C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 67(5), 834. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000234032.77541.A2>

Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., Popp, J., Daamen, M., Psych, D., Gorris, D., Heneka, M. T., Boecker, H., Biersack, H. J., Maier, W., Schild, H. H., Wagner, M., & 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>
- Schiffmann, R., & van der Knaap, M. (2009). MRI-bases approach to diagnosis of white matter disorders. *Neurology*, 72, 750–759. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8>
- Schultz, S. A., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, N. M., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Bendlin, B. B., Larue, A., Hermann, B. P., Rowley, H. A., Asthana, S., Sager, M. A., Johnson, S. C., & Okonkwo, O. C. (2015). Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle age adults at risk of AD. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.010>
- Schweizer, S., Kievit, R. A., Emery, T., & Henson, R. N. (2017). Symptoms of depression in a large healthy population cohort are related to subjective memory complaints and memory performance in negative contexts. *Psychological Medicine*, 48, 104–114. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001519>
- 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, F., Pacheco, J., & Fischl, B. (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4), 518–529. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>
- Selnes, P., Aarsland, D., Bjørnerud, A., Gjerstad, L., Wallin, A., Hessen, E., Reinvang, I., Grambaite, R., Auning, E., Kjærvik, V. K., Due-Tønnessen, P., Stenset, V., & Fladby, T. (2013). Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as

predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(3), 723–736. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121603>

Sexton, C. E., Walhovd, K. B., Storsve, A. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Accelerated Changes in White Matter Microstructure during Aging: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15425–15436. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014>

Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kåoszewska, I., Wahlund, L. O., Soininen, H., Lovestone, S., Evans, A., & 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>

Slavin, M. 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. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(8), 701–710. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181df49fb>

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., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., Sachdev, P. S., Scarmeas, N., Scheltens, P., Shulman, M. B., Saykin, A. J., ... van der Flier, W. M. (2019).

- Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers & Dementia*.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Smith, S. M. (2002). Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping*, 17, 143–155. <https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C. C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's and Dementia*, 14(6), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Song, S.K., Sun, S.W., Ju, W.K., Lin, S.J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, 20, 1714 –1722.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.005>
- Steinberg, S. I., Negash, S., Sammel, M. D., Bogner, H., Harel, B. T., Livney, M. G., McCoubrey, H., Wolk, D. A., Kling, M. A., & Arnold, S. E. (2013). Subjective Memory Complaints, Cognitive Performance, and Psychological Factors in Healthy Older Adults. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 28(8) 776-783. <https://doi.org/10.1177/1533317513504817>

- Stern, Y. (2012). *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease*.
[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. *British Journal of Psychiatry*, *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., Pusswald, G., & 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>
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Popp, J., Spottke, A., Cooper-Mahkorn, D., Suliman, H., Wagner, M., Schild, H. H., & Jessen, F. (2010). Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *29*(1), 75–81. <https://doi.org/10.1159/000264630>
- Sullivan, E. v, Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging : Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging* *31*, 464–481.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.007>
- Sullivan, E. v, Zahr, N. M., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Fiber tracking functionally distinct components of the internal capsule. *Neuropsychologia*, *48*(14), 4155–4163. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.023>

- Tae, W.S., Ham, B.J., Pyun, S.B., Kang, S.H., & Kim, B.J. (2018). Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders. *J Clin Neurol*, *14*(2), 129-140. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.2.129>
- Taylor, Aizenstein, & Alexopoulos. (2013). The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular Psychiatry*, *18*, 963–974. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.20>
- Taylor, Bouldin, & Mcguire. (2018). Subjective Cognitive Decline Among Adults Aged ≥ 45 Years-United States, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *67*(27). https://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted_info.html#weekly.
- Teipel, S. J., Kuper-Smith, J. O., Bartels, C., Brosseron, F., Buchmann, M., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Dechent, P., Dobisch, L., Ertl-Wagner, B., Fließbach, K., Haynes, J.-D., Heneka, M. T., Kilimann, I., Laske, C., Li, S., Menne, F., Metzger, C. D., ... Helen Zhou, J. (2019). Multicenter Tract-Based Analysis of Microstructural Lesions within the Alzheimer’s Disease Spectrum: Association with Amyloid Pathology and Diagnostic Usefulness. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *72*, 455–465. <https://doi.org/10.3233/JAD-190446>
- The R Development Core Team. (2008). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. <http://www.gnu.org/copyleft/gpl.html>.
- Tingley, D., Yamamoto, T., Hirose, K., Keele, L., & Imai, K. (2014). Mediation: R package for causal mediation analysis. *Journal of Statistical Software*, *59*(5), 1–38. <https://doi.org/10.18637/jss.v059.i05>
- Tomita, T., Sugawara, N., Kaneda, A., Okubo, N., Iwane, K., Takahashi, I., Kaneko, S., & Yasui-Furukori, N. (2013). Sex-specific effects of subjective memory complaints

with respect to cognitive impairment or depressive symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68, 176–181. <https://doi.org/10.1111/pcn.12102>

Topiwala, A., Duri, S., Allan, C., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C. E., Mahmood, A., Singh-Manoux, A., Mackay, C. E., Kivimäki, M., & Ebmeier, K. P. (2021). Subjective cognitive complaints given in questionnaire: relationship with brain structure, cognitive performance and self-reported depressive symptoms in a 25-year retrospective cohort. *Am J Geriatr Psychiatry*, 29(3): 217–226. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.002>. Subjective

Torres-Aleman, I., López-Barroso, D., Weiler, M., Zhao, H., Bai, F., Luo, C., Li, M., Qin, R., Chen, H., Yang, D., Huang, L., Liu, R., & Xu, Y. (2020). White Matter Microstructural Damage as an Early Sign of Subjective Cognitive Decline. *Frontiers in aging neuroscience*, 11(378). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00378>

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., Westendorp, R. G. J., & 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., Geda, Y. E., Knopman, D. S., & 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 Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. B. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 3(2), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.01.011>

- van Rooden, S., van den Berg-Huysmans, A. A., Croll, P. H., Labadie, G., Hayes, J. M., Viviano, R., van der Grond, J., Rombouts, S. A. R. B., & Damoiseaux, J. S. (2018). Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *Journal of Alzheimer's Disease*, *66*, 1283–1294. <https://doi.org/10.3233/JAD-180285>
- Venneri, A., Sasson, E., Cheng, C.-H., Chao, Y.-P., Liu, P.-T. B., & Wang, P.-N. (2022). Reduced Inter-Voxel Whiter Matter Integrity in Subjective Cognitive Decline: Diffusion Tensor Imaging With Tract-Based Spatial Statistics Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*(810998). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.810998>
- Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E., Tijms, B. M., Bouwman, F., Benedictus, M. R., Overbeek, J. M., Koene, T., Vrenken, H., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of Aging*, *61*, 238–244. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.009>
- Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., Wahlund, L.-O., Larsson, E.-M., Westman, E., Neuroimaging Initiative, D., Hemachandra Reddy, P., Kroenke, C. D., & Silbert, L. C. (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*(264). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>
- von Arnim, C. A. F., Bartsch, T., Jacobs, A. H., Holbrook, J., Bergmann, P., Zieschang, T., Polidori, M. C., & Dodel, R. (2019). Diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, *52*(4), 309–315. <https://doi.org/10.1007/s00391-019-01560-0>

- Wang, J., Liu, R., Chen, J., Zhang, X., Wang, S., Rao, J., Yue, Y., Xue, C., Hu, G., Qi, W., Ma, W., Ge, H., & Zhang, F. (2021). Altered Frequency-Dependent Brain Activation and White Matter Integrity Associated With Cognition in Characterizing Preclinical Alzheimer's Disease Stages. *Frontiers in human neuroscience*, 15(625232). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.625232>
- Wang, van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004). Subjective Memory Deterioration and Future Dementia in People Aged 65 and Older. In *J Am Geriatr Soc*, 52.
- Wang, Wang, Hu, Qu, Wang, Shen, Xu, Dong, Tan, & Yu. (2021). Association of Subjective Cognitive Decline with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Longitudinal Studies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1–9. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.27>
- Wang, X., Huang, W., Su, L., Xing, Y., Jessen, F., Sun, Y., Shu, N., & Han, Y. (2020). Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00395-3>
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., DeCarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., ... Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*, 12(8), 822. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)

- Wegener, S., Tuladhar, A. M., Wardlaw, J. M., Stewart, C. R., Stringer, M. S., Shi, Y., & Thrippleton, M. J. (2021). Associations Between White Matter Hyperintensity Burden, Cerebral Blood Flow and Transit Time in Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, *12* (647848). <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.647848>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., Harvey, D., Jack Jr, C. R., Jagust, W., Morris, J. C., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., & Neuroimaging Initiative, D. (2017). Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials HHS Public Access. *Alzheimers Dement*, *13*(4), 1–85. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.007>
- Winbland, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., ... 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*, 240–246
- Winston, G. P. (2012). The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, *2*(4), 254–265. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2012.12.05>
- Wolfsgruber, S., Molinuevo, J. L., Wagner, M., Teunissen, C. E., Rami, L., Coll-Adrós, N., Bouwman, F. H., Slot, R. E. R., Wesselman, L. M. P., Peters, O., Luther, K., Buerger, K., Priller, J., Laske, C., Teipel, S., Spotke, A., & Heneka, M. T. (2019). Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective

cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. *Alexander Drzezga*, 14. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0463-y>

Yap, Q. J., Teh, I., Fusar-Poli, P., Sum, M. Y., Kuswanto, C., & Sim, K. (2013). Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: Insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission*, 120(9), 1369–1395. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0971-7>

Yates, J. A., Clare, L., & Woods, R. T. (2017). Subjective memory complaints, mood and MCI: a follow-up study. *Ageing and Mental Health*, 21(3), 313–321. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1081150>

Yates, J. A., Clare, L., Woods, R. T., & Matthews, F. E. (2015). Subjective Memory Complaints are Involved in the Relationship between Mood and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 48 Suppl 1(S1), S115–S123. <https://doi.org/10.3233/JAD-150371>

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. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)

Yeung, M. K., Chau, A. K. yun, Chiu, J. Y. chuen, Shek, J. T. lok, Leung, J. P. yi, & Wong, T. C. ho. (2022). Differential and subtype-specific neuroimaging abnormalities in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 80(June), 101675. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101675>

Yue, L., Hu, D., Zhang, H., Wen, J., Wu, Y., Li, W., Lin Sun, |, Li, X., Wang, J., Li, G., Wang, T., Shen, | Dinggang, Xiao, S., Shen (2020). Prediction of 7-year's conversion

from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment machine learning, MRI, prediction, subjective cognitive decline. *Alzheimer's Disease*.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25216>

Zhao, M., Chen, G., Li, T., Sheng, C., Li, Y., & Han, Y. (2021). The Impact of Study Setting on Clinical Characteristics in Older Chinese Adults with Subjective Cognitive Decline: Baseline Investigation of Convenience and Population-Based Samples. *Biomed Res Int.*, 4 (5538323). <https://doi.org/10.1155/2021/5538323>

Zhou, Y., Lin, F., Zhu, J., Zhuang, Z., Li, Y., Tao, J., Qian, L., Xu, J., & Lei, H. (2008). Whole brain diffusion tensor imaging histogram analysis in vascular cognitive impairment. *Journal of the Neurological Sciences*, 268, 60–64.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.11.005>

Zlatar, Z. Z., Moore, R. C., Palmer, B. W., Thompson, W. K., & Jeste, D. v. (2014). Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the SAGE baseline sample. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(3), 181. <https://doi.org/10.1177/0891988714524628>

Zlatar, Z. Z., Muniz, M. C., Espinoza, S. G., Gratianna, R., Gollan, T. H., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2018). Subjective Cognitive Decline, Objective Cognition, and Depression in Older Hispanics Screened for Memory Impairment. *J Alzheimers Dis*, 63(3), 949–956. <https://doi.org/10.3233/JAD-170865>

Zlatar, Z. Z., Muniz, M., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2018). Subjective Cognitive Decline Correlates With Depression Symptoms and Not With Concurrent Objective Cognition in a Clinic-Based Sample of Older Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 20;73(7), 1198-1202. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw207>

VI. ANEXOS

1. Protocolo de evaluación neuropsicológica y orden de administración.

Tabla 12. Orden de administración del protocolo.

FORMA A		FORMA B	
Primera sesión	Segunda sesión	Primera Sesión	Segunda sesión
Entrevista inicial	TAVEC (curva de aprendizaje)	Entrevista inicial	MMSE
MMSE	Subtest de Span visual (WMS-III)	TAVEC (curva de aprendizaje)	Edinburgh Handedness Inventory (EHI)
Edinburgh Handness Inventory (EHI)	Información (WAIS-III)	Subtest de Span visual (WMS-III)	MMSE LP
MMSE LP	Test de Stroop	Información (WAIS-III)	8/30 SRT (curva de aprendizaje)
8/30 SRT (curva de aprendizaje)	JLOT (15 ítems)	Test de Stroop	Subtest de Dígitos (WMS-III)
Subtest de Dígitos (WMS-III)	TAVEC (LP y reconocimiento) *	JLOT (15 ítems)	PASAT
PASAT	Torre de Hanoi (curva)	TAVEC (LP y reconocimiento)	COWAT
COWAT		Torre de Hanoi (curva)	8/30 SRT (curva de aprendizaje)
8/30 SRT LP		Escalas clínicas	Funciones premotoras
Funciones premotoras			FRT
FRT			
BDRS			
FAQ			
GDS-VE / BDI			
Descanso			
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	
	Dibujos II (LP)	Dibujos II (LP)	BNT



Cerebrovascular Disease and Depressive Symptomatology in Individuals With Subjective Cognitive Decline: A Community-Based Study

Patricia Diaz-Galvan^{1,2†}, Nira Cedres^{1†}, Nerea Figueroa³, Jose Barroso³, Eric Westman^{1,4‡} and Daniel Ferreira^{1,2,3*‡}

¹ Department of Neurobiology, Care Sciences, and Society, Division of Clinical Geriatrics, Center for Alzheimer Research, Karolinska Institutet (KI), Stockholm, Sweden, ² Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States,

³ Department of Clinical Psychology, Psychobiology, and Methodology, Faculty of Psychology, University of La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, Spain, ⁴ Department of Neuroimaging, Center for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom

Subjective cognitive decline (SCD) may be the first sign of Alzheimer's disease (AD), but it can also reflect other pathologies such as cerebrovascular disease or conditions like depressive symptomatology. The role of depressive symptomatology in SCD is controversial. We investigated the association between depressive symptomatology, cerebrovascular disease, and SCD. We recruited 225 cognitively unimpaired individuals from a prospective community-based study [mean age (SD) = 54.64 (10.18); age range 35–77 years; 55% women; 123 individuals with one or more subjective cognitive complaints, 102 individuals with zero complaints]. SCD was assessed with a scale of 9 memory and non-memory subjective complaints. Depressive symptomatology was assessed with established questionnaires. Cerebrovascular disease was assessed with magnetic resonance imaging markers of white matter signal abnormalities (WMSA) and mean diffusivity (MD). We combined correlation, multiple regression, and mediation analyses to investigate the association between depressive symptomatology, cerebrovascular disease, and SCD. We found that SCD was associated with more cerebrovascular disease, older age, and increased depressive symptomatology. In turn, depressive symptomatology was not associated with cerebrovascular disease. Variability in MD was mediated by WMSA burden, presumably reflecting cerebrovascular disease. We conclude that, in our community-based cohort, depressive symptomatology is associated with SCD but not with cerebrovascular disease. In addition, depressive symptomatology did not influence the association between cerebrovascular disease and SCD. We suggest that therapeutic interventions for depressive symptomatology could alleviate the psychological burden of negative emotions in people with SCD, and intervening on vascular risk factors to reduce cerebrovascular disease should be tested as an opportunity to minimize neurodegeneration in SCD individuals from the community.

Keywords: subjective cognitive decline, subjective cognitive complaints, DTI, mean diffusivity, cerebrovascular disease, depressive symptomatology, mediation

OPEN ACCESS

Edited by:

Jiu Chen,
Nanjing Medical University, China

Reviewed by:

Julie Suhr,
Ohio University, United States
Kiyoka Kinugawa,
Hôpital Charles-Foix, France

*Correspondence:

Daniel Ferreira
daniel.ferreira.pacilla@ki.se

[†]These authors share first authorship

[‡]These authors share last authorship

Received: 21 January 2021

Accepted: 28 May 2021

Published: 27 July 2021

Citation:

Diaz-Galvan P, Cedres N, Figueroa N, Barroso J, Westman E and Ferreira D (2021) Cerebrovascular Disease and Depressive Symptomatology in Individuals With Subjective Cognitive Decline: A Community-Based Study. *Front. Aging Neurosci.* 13:656990. doi: 10.3389/fnagi.2021.656990

INTRODUCTION

It has been postulated that subjective cognitive decline (SCD) may be the first sign of Alzheimer's disease (AD) (Jessen et al., 2014). However, SCD has also been associated with other pathologies such as cerebrovascular disease (Diniz et al., 2013), especially in community-based studies (Slot et al., 2018). SCD has also been associated with other conditions like depressive symptomatology (Ginó et al., 2010; Zlatar et al., 2014; Cedres et al., 2019). Indeed, the role of depressive symptomatology in current diagnostic criteria of SCD is controversial (Jessen et al., 2014), and it is intensively discussed at the moment (Molinuevo et al., 2017; Rabin et al., 2017; Jessen et al., 2020).

Part of the discussion about the role of depressive symptomatology in SCD stems from the well-known association between depressive symptomatology and SCD (Clarnette et al., 2001; Reid and MacLulich, 2006; Ginó et al., 2010; Zlatar et al., 2014; Cedres et al., 2019). Due to this association, it was traditionally believed that SCD could merely reflect emotional factors (Apolinario et al., 2013; Yates et al., 2015; Burmester et al., 2016). However, there is convincing data showing that depressive symptomatology is a risk factor for future cognitive decline (Butters et al., 2008), or an early symptom of an underlying neurodegenerative disease (Alexopoulos et al., 2013). For example, late-life depression exacerbates the cognitive decline associated with both AD and cerebrovascular disease (Da Silva et al., 2013; Diniz et al., 2013). Also, cerebrovascular disease affects brain networks and causes early depressive symptoms (Murphy et al., 2007; Alexopoulos et al., 2013).

Cerebrovascular disease can be measured through markers assessed on magnetic resonance imaging (MRI) (Wardlaw et al., 2013). A common MRI marker of cerebrovascular disease is white matter signal abnormalities (WMSA), which can be assessed both on T1-weighted images (white matter hypointensities) and T2-weighted or fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (white matter hyperintensities). Another promising yet unspecific MRI marker is diffusion tensor imaging (DTI), which assesses microstructural alterations in the white matter that might be due to cerebrovascular disease (Zhou et al., 2008; Black et al., 2009; Kennedy and Raz, 2009; Salat et al., 2012). For example, DTI has been proposed as a marker to monitor the progression of cerebrovascular disease (Fu et al., 2012). Both WMSA and DTI alterations have been separately associated with depression (Murphy et al., 2007; Allan et al., 2016) and SCD (Wang et al., 2012; Selnes et al., 2013; Li et al., 2016; Cedres et al., 2019, 2020a; Ohlhauser et al., 2019). However, little is known about the association between cerebrovascular

disease, depressive symptomatology, and SCD. This association is especially relevant in SCD individuals from the community, since the prevalence of cerebrovascular disease is significantly higher in community-based cohorts than in clinical cohorts of SCD individuals who seek medical help (Buckley et al., 2017; Slot et al., 2018).

In keeping with the recent contribution from the international working group on SCD (Jessen et al., 2020), the role of depressive symptomatology in SCD still needs to be elucidated (Molinuevo et al., 2017; Rabin et al., 2017). Therefore, the first aim of this study was to investigate the role of depressive symptomatology in SCD in a community-based cohort. We hypothesized three possible scenarios where depressive symptomatology would (A) co-exist with SCD, (B) influence SCD, or (C) reflect SCD (**Figure 1**). We addressed these hypotheses by combining correlation, multiple regression, and mediation analyses. We wanted to: (A) prove that depressive symptomatology and cerebrovascular disease are independently associated with SCD, but there is no association between depressive symptomatology and cerebrovascular disease (hypothesis: depressive symptomatology co-exists with SCD); (B) depressive symptomatology is associated with cerebrovascular disease and it mediates the association between cerebrovascular disease and SCD (hypothesis: depressive symptomatology influences SCD by mediating the association between cerebrovascular disease and SCD); and (C) SCD mediates the association between cerebrovascular disease and depressive symptomatology (hypothesis: depressive symptomatology reflects SCD). The second aim of this study was to test the hypothesis that variability in the unspecific DTI marker of neurodegeneration would be associated with cerebrovascular disease in our community-based SCD cohort. In addition to correlation analysis, we also used mediation analysis to demonstrate that T1 WMSA burden would mediate the association between DTI abnormalities and SCD. Further, older individuals in our cohort have an increased WMSA burden (Nemy et al., 2020), a higher frequency of SCD (Cedres et al., 2019), and higher levels of depressive symptomatology (Machado et al., 2018). Hence, our third aim was to investigate the effect of aging in our analyses. We hypothesized that DTI abnormalities in SCD are associated with increased WMSA burden and older age.

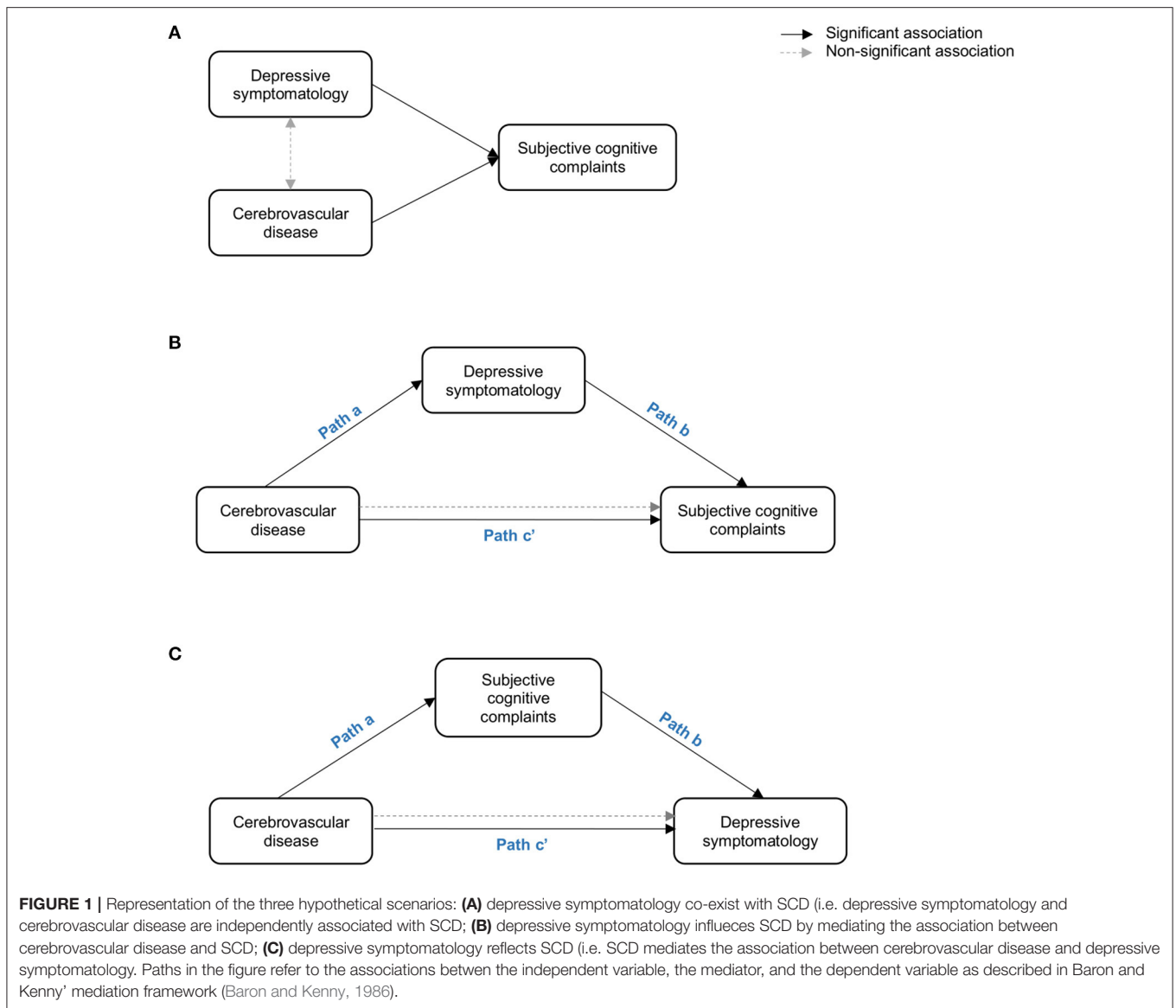
METHODS

Participants

A total of 225 cognitively unimpaired individuals from the GENIC-database (Machado et al., 2018) were included in the current study. The GENIC is a prospective community-based study from the Canary Islands (Spain). Recruitment was performed through primary care health centers, advertisements in local schools, and relatives, as well as acquaintances of the research staff. A more detailed description of the cohort is provided in previous publications (Ferreira et al., 2015; Machado et al., 2018; Gonzalez-Burgos et al., 2019).

All the individuals who received an MRI scan including both T1 and DTI sequences (see further down) were candidate cases for the current study. Inclusion criteria were in concordance

Abbreviations: ACME, average causal mediation effect; AD, Alzheimer's disease; ADE, average direct effect; BDI, Beck's Depression Inventory; BDRS, Blessed Dementia Rating Scale; CVD, cerebrovascular disease; DTI, diffusion tensor imaging; FAQ, Functional Activity Questionnaire; FSPGR, Fast Spoiled Gradient Echo; GDS, Geriatric Depression Scale; GENIC, *Grupo de Estudios Neuropsicológicos de las Islas Canarias*; ICV, Intracranial volume; MD, Mean diffusivity; MMSE, Mini Mental State Examination; MRI, Structural magnetic resonance imaging; SCC, Subjective Cognitive Complaints; SCD, Subjective Cognitive Decline; SCD-I, Subjective Cognitive Decline initiative; TBSS, tract-based spatial statistics; WMSA, White matter signal abnormalities.



with the SCD initiative (SCD-I) working group (Jessen et al., 2014): (1) Normal cognition, which was established in a two-step diagnostic procedure: Firstly, in a screening phase dementia was excluded based on altered activities of daily living and global cognition operationalized as a Blessed Rating Dementia Scale (BRDS) score >4 (Blessed et al., 1968), a Functional Activity Questionnaire (FAQ) score >5 (Pfeffer et al., 1982), and a Mini-Mental State Examination (MMSE) score <24 (Folstein et al., 1975); Secondly, mild cognitive impairment was excluded based on comprehensive neuropsychological assessment and age-, sex-, and education-adjusted normative data following current clinical criteria (Winblad et al., 2004). The neuropsychological protocol is summarized in the **Supplementary Table 1**. Briefly, the neuropsychological protocol was applied in two sessions and MRI scanning was conducted in a third session. In all participants, the time between neuropsychological assessment

(first session) and MRI scanning was within 6 months (mean = 1.5 months, SD = 2.5); (2) No abnormal findings such as stroke, tumors, hippocampal sclerosis, etc., in MRI according to an experienced neuroradiologist; (3) no medical history of neurological and psychiatric disorders (including a diagnosis of major depression and/or individuals under treatment for depression), systemic diseases or head trauma; and (4) no history of substance abuse.

This study was approved by the ethics committee from the University of La Laguna (Spain). Participation was completely voluntarily, and all the individuals gave their written informed consent.

Subjective Cognitive Decline

SCD was assessed with a questionnaire that covers subjective cognitive complaints (SCC) in different cognitive domains,

including memory, orientation, executive functions, face recognition, language production, language comprehension, word-finding, reading and writing (Cedres et al., 2019). Participants answered nine yes/no questions referred to cognitive changes occurring during approximately the last 6 months. Answers were codified as 0 (absence of complaints) or 1 (presence of complaints). Answers were summed up and the total of complaints was obtained ranging from 0 to 9. In the current study, we use SCD when we refer to the clinical entity or concept of SCD, and we use SCC when we refer to the variable we used in our statistical analyses. The continuous variable of SCC was preferred to the dichotomous variable of SCD due to the nature of our statistical models and to avoid arbitrary clinical thresholds.

Depressive Symptomatology

Depressive symptomatology was assessed with two validated scales. The Beck Depression Inventory (BDI, 21-items version) (Beck et al., 1961) was used for participants younger than 63 years of age, and the Geriatric Depression Scale (GDS, 15-items version) (Yesavage et al., 1982) was used for participants 63 years old or older. Following previous publications, BDI and GDS scores were transformed into z-scores and combined into one single variable for statistical analysis (BDI-GDS composite) (Ferreira et al., 2017; Cedres et al., 2019).

MRI Data Acquisition and Image Processing

Participants were scanned using a 3.0T GE imaging system (General Electric, Milwaukee, WI, USA), located at the *Hospital Universitario de Canarias* in Tenerife, Spain. A three-dimensional T1-weighted Fast Spoiled Gradient Echo (FSPGR) sequence was acquired in sagittal plane: repetition time/echo time/inversion time = 8.73/1.74/650 ms., field of view = 250 × 250 mm, matrix = 250 × 250 mm, flip angle = 12°, slice thickness = 1 mm, voxel resolution = 1 × 1 × 1 mm. Also, a DTI sequence was acquired in axial plane: repetition time/echo time = 15.000/≈72 ms., field of view = 256 × 256 mm, matrix: 128 × 128 mm, directions = 31, B-value = 1,000, flip angle = 90°, slice thickness = 2.4 mm, voxel resolution = 2 × 2 × 2.4 mm. Full brain and skull coverage was required for the MRI datasets and detailed quality control was carried out on all MR images according to previously published criteria (Simmons et al., 2011).

T1-weighted images were processed and analyzed with the FreeSurfer 6.0.0 image analysis suite (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). The FreeSurfer measure of white matter hypointensities was used as a surrogate marker of cerebrovascular disease, and referred to as WMSA in the current study. Briefly, FreeSurfer uses a probabilistic procedure to detect hypointensities in the white matter and labels them as WMSA (Fischl et al., 2002). This procedure has previously demonstrated sensitivity in measuring white matter damage both in healthy individuals and in patients with Alzheimer's disease (Salat et al., 2010; Leritz et al., 2014). These T1-weighted WMSA correlate 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; Riphagen et al.,

2018; Cedres et al., 2020b; Nemy et al., 2020). The estimated total intracranial volume (TIV) was also obtained from FreeSurfer in order to adjust the WMSA volume by the TIV. This adjustment was performed by dividing the WMSA volume by the TIV of each individual (Voevodskaya, 2014). The TIV-adjusted WMSA measure was used for statistical analyses.

The DTI images were pre-processed and analyzed with the FSL software (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>), using the FDT and tract-based spatial statistics (TBSS) tools. The mean diffusivity (MD) index was selected as our measure of interest in this study because MD has shown to be an earlier indicator of neurodegeneration compared to other diffusivity measures (Liu et al., 2013; Li et al., 2015).

All the data were processed through theHiveDB system (Muehlboeck et al., 2014). Careful visual quality control was performed on all output data obtained from both FreeSurfer and FSL, and manual edits were applied when needed.

Statistical Analysis

The DTI data was analyzed through a voxel-based approach on the white matter skeleton, using the FSL software (Smith et al., 2006). Separate general linear models were fitted at the voxel level with MD as the dependent variable and SCC, depressive symptomatology, WMSA, or age as independent variables. Permutation-based non-parametric testing with 5,000 iterations was used followed by threshold-free cluster enhancement (TFCE) and the family-wise error (FWE) correction for multiple testing ($p \leq 0.01$, two-sided). Average MD values of significant clusters in individual's native space were extracted as new measures for further analysis (e.g., SCC-related MD and WMSA-related MD, please see the results section below). In addition, the global MD was extracted as a measure of mean MD values in the whole white matter skeleton.

We designed an approach based on correlation, multiple regression, and mediation analyses to address our first aim: to investigate the role of the depressive symptomatology in SCD (**Figure 1**). Firstly, bivariate Pearson correlations were used to study relationships between SCC and depressive symptomatology, WMSA, and MD measures. Secondly, multiple linear regression models were used to further investigate partial associations of depressive symptomatology, WMSA, and MD measures (predictors) with SCC (outcome variable). Thirdly, these analyses were complemented with mediation models when the three basic conditions of mediation analysis were satisfied (Baron and Kenny, 1986): (1) there is a significant association between the mediator and the independent variable; (2) there is a significant association between the independent variable and the dependent variable; and (3) there is a significant association between the mediator and the dependent variable when the independent variable is also included in the model. For an illustration of the mediation models please see **Figure 1**.

Mediation analysis was also used to investigate our second aim: to investigate whether WMSA mediates the association between MD and SCC. Mediation was based on the average direct effect (ADE), the average causal mediation effect (ACME), and the total effect. Briefly, the ADE represents the direct effect of the independent variable on the dependent variable, while the ACME

TABLE 1 | Demographic and clinical characteristics.

	Whole sample (<i>n</i> = 225)	Individuals with one or more SCC (<i>n</i> = 123)	Individuals with zero SCC (<i>n</i> = 102)	<i>p</i>
Age	54.6 (10.2)	56.9 (11.0)	51.9 (8.3)	<0.001
Sex (% women)	55	64	43	0.002
Education level (% 0/1/2/3/4) ^a	0/3/35/25/37	4/42/26/29	2/28/25/45	0.07
Information (WAIS-III)	16.8 (6.0)	15.6 (6.0)	18.3 (5.7)	<0.001
MMSE	28.9 (1.2)	28.7 (1.3)	29.1 (1.0)	0.018
BDRS	0.6 (0.9)	0.7 (1.0)	0.4 (0.8)	0.017
FAQ	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.3 (0.8)	0.357
Subjective cognitive complaints ^b	0.9 (1.1)	1.7 (1.0)	0 (0)	–
Depressive symptomatology ^c	0 (1)	0.3 (1.0)	–0.3 (0.8)	<0.001
Cholesterol, n(%)	41 (18)	30 (73)	11 (27)	0.017
High blood pressure, n(%)	51 (23)	35 (69)	16 (31)	0.041
Diabetes, n(%)	5 (2)	4 (3)	1 (1)	0.507
Global MD ^d	7.4 (0.2)	7.5 (0.2)	7.4 (0.2)	0.018
WMSA volume	14.9 (13.1)	16.9 (15.6)	12.5 (8.7)	0.01

Values correspond to the mean (standard deviation), except for Sex and Education level, in which values correspond to percentage (%). *P*-values correspond to results of group comparisons between individuals with one or more subjective cognitive complaints (SCC) and individuals with zero SCC. ^aEducation Level: illiterate (0); acquired reading and/or writing skills (1); primary level (2); secondary level (3); university level (4). ^bSubjective cognitive complaints were studied through nine yes/no questions as explained in the methods. ^cDepressive symptomatology was estimated by transforming BDI and GDS scores into *z* scores and then combined them into one single variable. ^dMD values were multiplied by 10,000. WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; BDRS, Blessed Dementia Rating Scale; FAQ, Functional Activity Questionnaire; BDI, Beck Depression Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; WMSA, White Matter Signal Abnormalities; MD, Mean Diffusivity.

represents the indirect effect of the independent variable on the dependent variable, through the mediator variable. The total effect represents the sum of the ACME and the ADE. When the ACME is statistically significant (in conjunction with a significant total effect) there is a mediation effect that can be of two types: full mediation, when the ACME is significant but the ADE is non-significant; and partial mediation, when both the ACME and the ADE are significant (Tingley et al., 2014). The ACME and the ADE were calculated by using confidence intervals based on non-parametric bootstrap sampling (1,000 simulations).

To address our third aim—to investigate the effect of aging in our analyses—we repeated the above-mentioned regression models including age as a covariate, and we tested for bivariate Pearson's correlations for age with SCC, depressive symptomatology, WMSA, and MD.

Statistical analyses were conducted using the R statistical software (<http://www.r-project.org>). A *p* < 0.05 (two-tailed) was deemed significant in all these analyses.

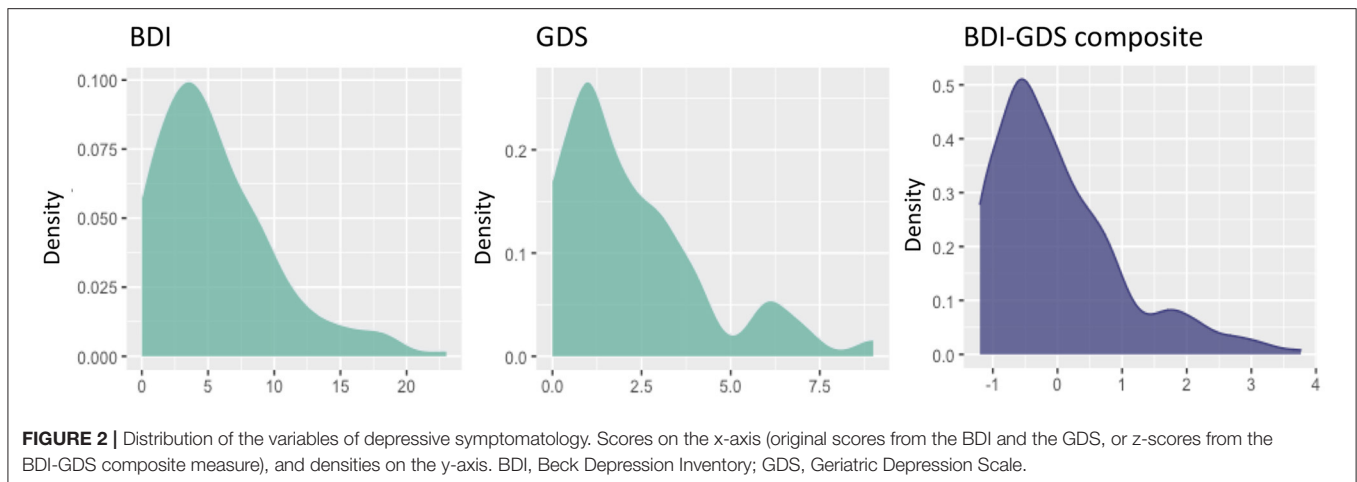
RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the cohort are described in **Table 1**. A total of 123 (55%) participants endorsed one or more SCC, while 102 (45%) participants reported zero SCC (number of complaints: mean = 0.92; SD = 1.1, range = 0–6). There were significantly more women in the subgroup of individuals with one or more SCC compared with those individuals with zero SCC (**Table 1**). Individuals with one or more SCC also showed significantly lower scores in the WAIS-III Information subtest after correcting for sex. Individuals with one or more SCC also had significantly lower scores in the MMSE; higher scores in the BDRS; and more depressive symptoms. These differences remained significant after controlling for the effect

of sex and WAIS-III Information subtest. The proportion of individuals with high cholesterol and blood pressure was higher in the subgroup with one or more SCC than the group with zero SCC. Individuals with one or more SCC had a higher WMSA burden and worse white matter integrity (i.e., higher MD values) than individuals with zero SCC. Regarding depressive symptomatology irrespective of SCC, participants younger than 63 years scored between 0 and 23 in the BDI (mean = 5.6; SD = 4.6), and participants 63 years old or older scored between 0 and 9 in the GDS (mean = 2.3; SD = 2.1). The distributions of BDI, GDS, and the BDI-GDS composite variable are shown in **Figure 2**.

First Aim: The Role of Depressive Symptomatology

The first aim of this study was to investigate the role of depressive symptomatology in SCD, under the hypotheses that depressive symptomatology would (A) co-exist with SCD, (B) influence SCD, or (C) reflect SCD (**Figure 1**). Correlation analyses showed that higher scores in depressive symptomatology were associated with a higher number of SCC ($r = 0.340$, $p < 0.001$). In contrast, depressive symptomatology did not correlate with the global MD ($r = 0.076$, $p = 0.321$) or WMSA ($r = 0.003$, $p = 0.961$). Depressive symptomatology did not correlate with MD values at the voxel level either (**Figure 3A**). Based on these results, we could not satisfy some of the three basic conditions for mediation analysis proposed by Baron and Kenny's (1986) (i.e., the association between depressive symptomatology and MD or WMSA). Hence, we could not test for mediation models including depressive symptomatology together with WMSA or global MD (**Figures 1B,C**). We next conducted a multiple linear regression model to investigate the partial association of depressive symptomatology, WMSA, and MD with SCC. We



included SCC as the criterion variable, and WMSA, global MD, and depressive symptomatology as the predictors (**Table 2**; model 1). This model was significant [$F_{(3,221)} = 15.655$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.16], indicating that depressive symptomatology and WMSA were independently associated with SCC. In contrast, global MD was not significant (**Table 2**). However, the lack of a significant effect for global MD may be due to the fact that the measure of global MD may include areas that are not involved in SCC. Hence, in a second model, we restricted MD values to those voxels that were significantly related with SCC (“average SCC-related MD,” see below). We observed that depressive symptomatology continued to be a significant predictor of SCC, but WMSA was no longer a significant predictor when the average SCC-related MD was also in the model [**Table 2**; model 2, full model: $F_{(3,221)} = 20.987$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.211]. In correlation analysis, depressive symptomatology was not correlated with the average SCC-related MD either ($r = 0.117$, $p = 0.079$).

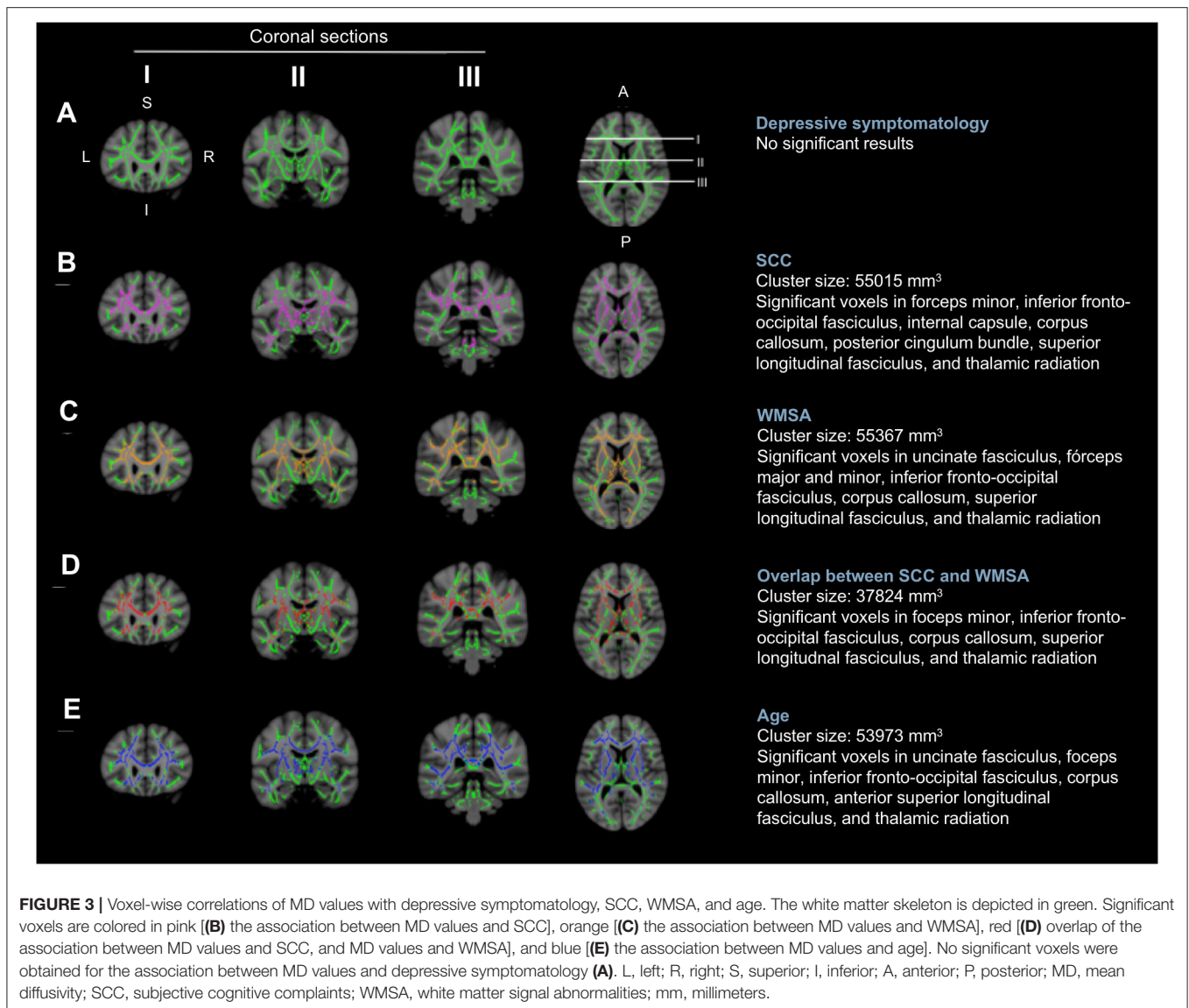
These results suggest that depressive symptomatology may co-exist with SCC (**Figure 1A**). To fully prove that hypothesis we had to demonstrate that cerebrovascular disease is also associated with SCC. Hence, we conducted complementary analyses to further characterize the association of WMSA and MD with SCC. A higher burden of WMSA and a higher global MD correlated with a higher number of SCC ($r = 0.216$, $p = 0.001$, and $r = 0.210$, $p = 0.002$, respectively). The voxel-based analysis showed that the association between higher MD values and a higher number of SCC involved most of the white matter skeleton, with a tendency to spare the occipital white matter and the anterior part of the cingulum bundle (**Figure 3B**). The average MD value of these SCC related areas was extracted in a new variable (“average SCC-related MD”) for further analysis.

Second Aim: The Contribution of WMSA to Variability in MD

The second aim of this study was to test the hypothesis that variability in MD, an unspecific DTI biomarker of neurodegeneration, would mediate cerebrovascular disease as measured by WMSA. Correlation analyses showed that a higher

global MD correlated with a higher burden of WMSA ($r = 0.370$, $p < 0.001$), and a higher MD in areas specifically associated with SCC (“average SCC-related MD”) showed an even stronger correlation with a higher burden of WMSA ($r = 0.492$, $p < 0.001$). At the voxel level, the association between higher MD levels and higher WMSA burden involved most of the white matter skeleton, with a tendency to spare the internal capsule, the occipital white matter, and the cingulum bundle (**Figure 3C**). The average MD value of WMSA-related areas was extracted in a new variable (“average WMSA-related MD”) for further analysis. Results showed that the correlation coefficient of the association between SCC and the average WMSA-related MD ($r = 0.267$) was larger than the correlation coefficient of the association between SCC and global MD ($r = 0.210$). We also assessed the conjunction between the association of MD with SCC and WMSA. When we overlapped these two maps, MD values in forceps minor, corpus callosum, superior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus, and thalamic radiation were associated with both SCC and WMSA burden (**Figure 3D**). The measure “average SCC&WMSA-related MD” was calculated as the conjunction between these two maps. A new multiple regression model was conducted to investigate the partial association of depressive symptomatology and the MD voxels that were associated with both SCC and WMSA burden (“average SCC&WMSA-related MD”) with SCC. The model included depressive symptomatology and “average SCC&WMSA-related MD” as predictors, and SCC as the criterion (**Table 2**; model 3). This model was significant [$F_{(2,222)} = 28.534$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.197], indicating that both the average SCC&WMSA-related MD ($\beta = 0.300$, $p < 0.001$) and depressive symptomatology ($\beta = 0.309$, $p < 0.001$) were independently associated with SCC.

Finally, we used mediation analysis to investigate whether WMSA mediates the association between global MD and SCC. We found that WMSA significantly mediated the association between global MD and SCC (ACME = 2960.825; $p = 0.026$). This mediation effect was partial because the direct effect of global MD on SCC was also significant (ADE = 7590.678, $p = 0.032$).



Third Aim: The Effect of Aging

The third aim of this study was to investigate the effect of aging in our data. Correlation analyses showed that an older age correlated with a higher volume of WMSA ($r = 0.521$, $p < 0.001$), a higher global MD ($r = 0.387$, $p < 0.001$), a higher number of SCC ($r = 0.373$, $p < 0.001$), and higher scores in depressive symptomatology ($r = 0.069$, $p = 0.030$). The voxel-based analysis showed that the association between an older age and higher MD values involved most of the white matter skeleton, with a tendency to spare the occipital and parietal white matter and tracts going through the internal capsule and the cingulum bundle (Figure 3E). Next, we added age as an extra predictor to the multiple regression models reported for the first and second aims. The model for global MD (model 4 in Table 2) was significant [$F_{(4,222)} = 17.581$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.228], showing that age was the main predictor of SCC, followed by depressive symptomatology. In contrast, WMSA and global MD were not significant as predictors. The model specific for

MD areas involved in SCC (“average SCC-related MD,” model 5 in Table 2) was significant [$F_{(4,220)} = 19.466$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.248], showing that age, depressive symptomatology, and the average SCC-related MD were significant predictors of SCC, while WMSA was not significant ($p = 0.900$). Finally, the model for the average SCC&WMSA-related MD (model 6 in Table 2) was significant [$F_{(3,221)} = 24.676$, $p < 0.001$, R^2 adj. = 0.241], showing that both depressive symptomatology and age ($\beta = 0.268$, $p < 0.001$) were independently associated with SCC, with a trend to significance for the average SCC&WMSA-related MD to predict SCC ($\beta = 0.140$, $p = 0.055$).

DISCUSSION

In this study, we tested the role of depressive symptomatology in the context of SCD and cerebrovascular disease using cross-sectional data from a community-based cohort. We also investigated whether DTI abnormalities (increased MD values)

TABLE 2 | Partial association of depressive symptomatology, WMSA, MD, and age with SCC (multiple regression models).

	<i>R</i> ²	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>p</i>
Model 1	0.16				<0.001
Depressive symptomatology		0.36	0.07	0.33	<0.001
WMSA		0.01	0.01	0.17	0.011
Global MD		0.63	0.33	0.13	0.059
Model 2	0.21				<0.001
Depressive symptomatology		0.34	0.07	0.31	<0.001
WMSA		0.01	0.01	0.08	0.271
Average SCC-related MD		0.12	0.03	0.28	<0.001
Model 3	0.20				<0.001
Depressive symptomatology		0.35	0.06	0.30	<0.001
Average SCC&WMSA-related MD		0.10	0.03	0.31	<0.001
Including age as predictor					
Model 4	0.23				<0.001
Depressive symptomatology		0.35	0.06	0.31	<0.001
WMSA		0.002	0.01	0.03	0.663
Global MD		0.28	0.33	0.06	0.391
Age		0.03	0.01	0.31	<0.001
Model 5	0.25				<0.001
Depressive symptomatology		0.33	0.06	0.30	<0.001
WMSA		-0.00	0.01	-0.01	0.90
Average SCC-related MD		0.08	0.03	0.19	0.012
Age		0.03	0.01	0.25	0.001
Model 6	0.24				<0.001
Depressive symptomatology		0.35	0.06	0.31	<0.001
Average SCC&WMSA-related MD		0.11	0.03	0.14	0.055
Age		0.03	0.01	0.27	<0.001

Values correspond to *R*² and its significance for each model. For each predictor in the models, values correspond to beta values (*B*) and their standard errors (*SE B*), as well as the standardized betas (β) and their significance values. BDI, Beck Depression Inventory; GDS, Geriatric Depression Scale; WMSA, White Matter Signal Abnormalities; MD, Mean Diffusivity; SCC, subjective cognitive complaints.

in SCD are associated with increased WMSA burden and older age. We operationalized SCD following the diagnostic criteria of the international working group on SCD (Jessen et al., 2014), and used the number of SCC (i.e., subjective cognitive complaints) in our statistical analyses. While our results showed that an increased depressive symptomatology is significantly associated with more SCC, we could not find a significant association of depressive symptomatology with WMSA or MD measures. We thus accepted the hypothesis of depressive symptomatology co-existing with SCC, independently of any MRI marker of cerebrovascular disease. In addition, we demonstrated that WMSA mediated the association between MD and SCC, and age had an important contribution to our findings.

The role of depressive symptomatology in SCD is controversial. While major depression is an exclusion criterion in current diagnostic criteria of SCD (Jessen et al., 2014), individual symptoms of depression that do not reach the threshold of a disorder are not considered a criterion for exclusion (Jessen et al., 2014). However, it is not clear what should be the exact threshold to exclude depression and how this type of symptomatology should be assessed in SCD (e.g., concurrent, past, subclinical, etc.). Currently, the most urgent need is to

elucidate the role of subthreshold depressive symptomatology in SCD (Molinuevo et al., 2017; Jessen et al., 2020). In our relatively large community-based cohort, we approached this question by assessing subthreshold variability in depressive symptomatology in SCD individuals who did not have a diagnosis of major depression nor were under treatment for depression. Our analyses confirmed the well-known association between depressive symptomatology and SCD (Donovan et al., 2014, 2015; Buckley et al., 2016; Burmester et al., 2016; Lebedeva et al., 2018; Cedres et al., 2019), showing that a higher number of SCC was associated with increased depressive symptomatology in our cohort. In contrast, we could not demonstrate that an increased depressive symptomatology in our cohort is related with an older age, which would reflect the concept of late life depression (Diniz et al., 2013). In addition, we did not find an association of WMSA or MD measures with depressive symptomatology, as it would be predicted by the vascular depression hypothesis (Alexopoulos et al., 2013; Taylor et al., 2013). Altogether, our results suggest that the variability in depressive symptomatology in our cohort may be related to emotional factors rather than cerebrovascular disease or age-related factors. Moreover, despite its strong association with SCC, depressive symptomatology seems to

just co-exist with SCD in our cohort, without influencing associations of SCC with markers of cerebrovascular disease or, as demonstrated in previous studies using the same cohort, with markers of gray matter degeneration (Cedres et al., 2019, 2020a) or clinical-cognitive status (Diaz-Galvan et al., 2021). Hence, SCD in our cohort does not seem to merely reflect emotional factors, as traditionally postulated (Apolinario et al., 2013; Yates et al., 2015; Burmester et al., 2016), but may rather reflect neurodegeneration and subclinical cognitive decline.

We observed a strong association of SCC with both WMSA and MD. Since WMSA correlated with MD, and WMSA mediated the association between MD and SCC, we suggest that variability in our MD measure may be influenced by cerebrovascular disease. In other words, despite being an unspecific marker, our MD measure may be reflecting cerebrovascular disease in our study. Other studies also highlighted the contribution of non-AD pathologies such as cerebrovascular disease to SCD in community-based cohorts (Diniz et al., 2013). The novelty of our study is the use of DTI to investigate white matter neurodegeneration associated with cerebrovascular disease, and the analysis of its topographical distribution. The utility of DTI measures as markers of cerebrovascular disease has previously been noted (Zhou et al., 2008; Black et al., 2009; Fu et al., 2012; Salat et al., 2012). Interestingly, in our study, the association between WMSA and MD in areas related with SCC (“average SCC-related MD”) was stronger than the association between WMSA and MD in the whole white matter skeleton (“global MD”). This suggests that the brain areas in which integrity of the white matter is associated with SCC seems to be more vulnerable to the effect of cerebrovascular disease than other white matter areas. Hence, cerebrovascular disease may be a contributor to SCC in our community-based cohort. This interpretation was further supported by our result showing that the association between SCC and MD in areas related with WMSA (“average WMSA-related MD”) was stronger than the association between SCC and MD in the whole white matter skeleton (“global MD”). Another important observation is that our associations between SCC and markers of cerebrovascular disease were related with or accounted by the age, as discussed further down.

We demonstrated the strong association between an older age and increased SCC, a finding that is well-established in the SCD literature (Derouesné et al., 1993; Wang et al., 2004; Jessen et al., 2010; van Harten et al., 2018; Cedres et al., 2019). We also demonstrated the strong association between an older age and increased cerebrovascular disease, in line with previous reports (Raz et al., 2012; Habes et al., 2016; Nemy et al., 2020). Whether this cerebrovascular disease in cognitively unimpaired older individuals indicates preclinical stages of vascular cognitive impairment or is rather a feature of normal aging when not reaching the clinical threshold is currently not known. The hypothesis of a preclinical stage is attractive in the context of our study, highlighting the capacity of SCD to reflect underlying neurodegenerative processes of presumably vascular origin. In a recent study using the same cohort we demonstrated that the effect of WMSA on cholinergic white matter pathways goes beyond the effect of age (Nemy et al., 2020). In our current study, including the age in our models removed the predictive

partial effect of global MD, but the effect of MD in white matter areas associated with SCC remained significant. This suggests that while the integrity of the white matter overall seems to be primarily driven by increasing age, variability in the integrity of areas specific to SCC goes beyond the effect of aging (and depressive symptomatology). This finding was attenuated when investigating the integrity of areas specific to both SCC and WMSA ($p = 0.055$), suggesting that the cerebrovascular component that is related to SCC in our cohort may primarily be explained by increasing age, and not to stroke or other major vascular disease. This interpretation is congruent with the current definition of SCD, where neurological diseases other than AD are a criterion for exclusion (Jessen et al., 2014).

This study has some limitations. Although we did not find a significant association between depressive symptomatology and MRI markers of cerebrovascular disease, we cannot exclude that depressive symptomatology in our cohort could be an early symptom of other brain pathologies previously reported in SCD, such as amyloid-beta or tau pathologies (Amariglio et al., 2012; Perrotin et al., 2012; Buckley et al., 2017). The lack of biomarkers for amyloid-beta and tau pathologies is thus a limitation of our study. Nonetheless, vascular risk factors are highly prevalent in community-based cohorts like the one used in our study (Buckley et al., 2017), while AD pathologies are more prevalent in clinical cohorts (Kern et al., 2018). In the same vein, variability in MD was strongly associated with WMSA, but other pathologies such as amyloid-beta and tau could also be contributing to MD. This interpretation is supported by our finding of SCC-related MD remaining in our model, while WMSA was automatically removed when including the age in the same model. We believe that SCC-related MD reflects neurodegeneration beyond that related with an older age or a higher WMSA burden. However, our measure of WMSA is global, and it would be interesting to investigate WMSA intersecting SCC-related white matter tracts in future studies. We partially circumvented this by investigating the conjunction between WMSA-related MD and SCC-related MD. We reported the frequency of some vascular risk factors but a more complete characterization of vascular risk factors, as well as their contribution to our current findings is warranted in the future. In any case, these limitations do not compromise our main interpretation of depressive symptomatology as an emotional factor co-existing but not related with neurodegenerative factors that underlie SCC, since MD and WMSA correlated with SCC but not with depressive symptomatology. We used correlation, regression, and mediation analyses to investigate associations on cross-sectional data. Longitudinal designs or clinical trials to demonstrate that treating emotional or vascular risk factors reduces SCD would help to support potential causality in our current associations. Finally, previous studies showed that individuals with SCD differed in the frequency of affective symptoms and underlying neurodegeneration depending on whether they are recruited in the community or in clinical settings (Perrotin et al., 2017; Slot et al., 2018). Therefore, our current findings could also be tested in clinical-based samples, including SCD individuals who seek medical help.

In conclusion, depressive symptomatology co-exists with SCD and reflects emotional factors but not cerebrovascular disease,

in our community-based cohort. In addition, we did not find any evidence for depressive symptomatology to influence the association between cerebrovascular disease and SCD. In our cohort, SCD reflected white matter neurodegeneration in spite of its association with depressive symptomatology. This highlights the clinical usefulness of SCD, especially in older individuals who often show subjective complaints, depressive symptomatology, and positive cerebrovascular disease biomarkers. A remark is that although SCD increased with age in our cohort, the association between white matter abnormalities and SCD was beyond the effect of aging. Therapeutic interventions for depressive symptomatology could alleviate the psychological burden of negative emotions in people SCD, and intervening on vascular risk factors to reduce cerebrovascular disease should be tested as an opportunity to minimize neurodegeneration in SCD individuals from the community. Another important contribution of the current study is the data reported to help understanding the association between cerebrovascular disease, depressive symptomatology, and SCD.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be available upon reasonable request from qualified researchers.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the ethics committee from the University of La Laguna (Spain). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PD-G: data acquisitions, interpretation of results, writing of portions of the manuscript, and preparing figures. NC: data acquisitions, analysis and interpretation of results, writing of portions of the manuscript, and preparing figures. NF: study concept and design, data acquisitions, analysis and interpretation of results, and writing of portions of the manuscript. JB: supervision of the project, revision of manuscript, and funding. EW: revision of manuscript and funding. DF: study concept and design, data acquisition, interpretation of results, writing of portions of the manuscript, supervision of the study, and funding. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- Alexopoulos, G. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., and Charlson, M. (2013). Vascular depression' hypothesis. *J. Chem. Inf. Model.* 53, 1689–1699. doi: 10.1021/ci400128m
- Allan, C. L., Sexton, C. E., Filippini, N., Topiwala, A., Mahmood, A., Zsoldos, E., et al. (2016). Sub-threshold depressive symptoms and brain structure: A

FUNDING

This research was funded by the *Estrategia de Especialización Inteligente de Canarias RIS3 de la Consejería de Economía, Industria, Comercio y Conocimiento del Gobierno de Canarias*, co-funded by the *Programa Operativo FEDER Canarias 2014–2020* (ProID2020010063); the *Fundación Canaria Dr. Manuel Morales* (calls in 2012, 2014, and 2017); *Fundación Cajacanarias*; Center for Innovative Medicine (CIMED), the Swedish Foundation for Strategic Research (SSF), the Strategic Research Programme in Neuroscience at Karolinska Institutet (StratNeuro), the Swedish Research Council (VR), the Åke Wiberg foundation, Hjärnfonden, Alzheimerfonden, Demensfonden Stiftelsen, Olle Engkvist Byggmästare, Birgitta och Sten Westerberg, Demensförbundet, Loo och Hans Ostermans Foundation, Gun och Bertil Stohnes Stiftelse, Foundation for Geriatric Diseases at Karolinska Institutet, Research Funding from Karolinska Institutet, and Stiftelsen För Gamla Tjänarinnor. The funders of the study had no role in the study design nor the collection, analysis, and interpretation of data, writing of the report, or decision to submit the manuscript for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Dr. Antonio Rodríguez for providing access to participants and helpful assistance; and the *Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas del SEGAI* (University of La Laguna, Spain). Data used in preparation of this article is part of the GENIC-database (Group of Neuropsychological Studies of the Canary Islands, University of La Laguna, Spain. Principal investigator: JB. Contact: DF, daniel.ferreira.padilla@ki.se). The following collaborators contributed to the GENIC-database but did not participate in analysis or writing of this report (in alphabetic order by family name): Rut Correia, Aida Figueroa, Eloy García, Lissett González, Teodoro González, Zaira González, Cathaysa Hernández, Edith Hernández, Nira Jiménez, Judith López, Cándida Lozano, Alejandra Machado, María Antonieta Nieto, María Sabucedo, Elena Sirumal, Marta Suárez, Manuel Urbano, and Pedro Velasco.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.656990/full#supplementary-material>

- magnetic resonance imaging study within the Whitehall II cohort. *J. Affect. Disord.* 204, 219–225. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.049
- Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., et al. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* 50, 2880–2886. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011

- Apolinario, D., Miranda, R. B., Suemoto, C. K., Magaldi, R. M., Busse, A. L., Soares, A. T., et al. (2013). Characterizing spontaneously reported cognitive complaints: The development and reliability of a classification instrument. *Int. Psychogeriatr.* 25, 157–166. doi: 10.1017/S1041610212001494
- Baron, R. M., and Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J. Pers. Soc. Psychol.* 51, 1173–1182. doi: 10.1037/0022-3514.51.6.1173
- Beck, A. A. T., Ward, C. H. H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Black, S., Gao, F., and Bilbao, J. (2009). Understanding white matter disease: Imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke* 40(Suppl. 3), S48–52. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.537704
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., and Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br. J. Psychiatry* 114, 797–811. doi: 10.1192/bjp.114.512.797
- Buckley, R. F., Hanseuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., et al. (2017). Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β -amyloid burden. *JAMA Neurol.* 74, 1455–1463. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2216
- Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., et al. (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 12, 796–804. doi: 10.1016/j.jalz.2015.12.013
- Burmester, B., Leatham, J., and Merrick, P. (2016). Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: a systematic review and meta-analysis of recent cross-sectional findings. *Neuropsychol. Rev.* 26, 376–393. doi: 10.1007/s11065-016-9332-2
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., et al. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialog. Clin. Neurosci.* 10, 345–357. doi: 10.31887/DCNS.2008.10.3/mabutters
- Cedres, N., Ferreira, D., Machado, A., Shams, S., Sacuiu, S., Waern, M., et al. (2020b). Predicting Fazekas scores from automatic segmentations of white matter signal abnormalities. *Aging* 12, 894–901. doi: 10.18632/aging.102662
- Cedres, N., Institutet, K., Diaz-galvan, P., Institutet, K., Ferreira, D., and Institutet, K. (2020a). The interplay between gray matter and white matter neurodegeneration in subjective cognitive decline. *ResearchSquare*. doi: 10.21203/rs.3.rs-91497/v1
- Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J. A., Barroso, J., et al. (2019). Subjective cognitive decline below and above the age of 60: a multivariate study on neuroimaging, cognitive, clinical, and demographic measures. *J. Alzheimer's Dis.* 68, 295–309. doi: 10.3233/JAD-180720
- Clarnette, R. M., Almeida, O. P., Forstl, H., Paton, A., and Martins, R. N. (2001). Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 16, 168–174. doi: 10.1002/1099-1166(200102)16:2<168::AID-GPS291>3.0.CO;2-D
- Da Silva, J., Gonçalves-Pereira, M., Xavier, M., and Mukaetova-Ladinska, E. B. (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: Systematic review. *Br. J. Psychiatry* 202, 177–186. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101931
- Derouesné, C., Dealberto, M., Boyer, P., Lubin, S., Sauron, B., Piette, F., et al. (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. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 8, 599–607. doi: 10.1002/gps.930080712
- Diaz-Galvan, P., Ferreira, D., Cedres, N., Falahati, F., Hernández-Cabrera, J. A., Ames, D., et al. (2021). Comparing different approaches for operationalizing subjective cognitive decline: impact on syndromic and biomarker profiles. *Sci. Rep.* 11, 1–15. doi: 10.1038/s41598-021-83428-1
- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., and 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. *Br. J. Psychiatry* 202, 329–335. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
- Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Zoller, A. S., Rudel, R. K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., et al. (2014). Subjective cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 1642–1651. doi: 10.1016/j.jagp.2014.02.007
- Donovan, N. J., Hsu, D. C., Dagley, A. S., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., et al. (2015). Depressive symptoms and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults. *J. Alzheimer's Dis.* 46, 63–73. doi: 10.3233/JAD-142940
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina, Y., and Barroso, J. (2015). Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. *Psicothema* 27, 216–222. doi: 10.7334/psicothema2014.192
- Ferreira, D., Machado, A., Molina, Y., Nieto, A., Correia, R., Westman, E., et al. (2017). Cognitive variability during middle-age: possible association with neurodegeneration and cognitive reserve. *Front. Aging Neurosci.* 9:188. doi: 10.3389/fnagi.2017.00188
- Fischl, B., van Der Kouwe, A., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fu, J. L., Zhang, T., Chang, C., Zhang, Y. Z., and Li, W. B. (2012). The value of diffusion tensor imaging in the differential diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with only mild white matter alterations on T2-weighted images. *Acta Radiol.* 53, 312–317. doi: 10.1258/ar.2011.110272
- Ginó, S., Mendes, T., Maroco, J., Ribeiro, F., Schmand, B. A., De Mendonça, A., et al. (2010). Memory complaints are frequent but qualitatively different in young and elderly healthy people. *Gerontology* 56, 272–277. doi: 10.1159/000240048
- Gonzalez-Burgos, L., Hernández-Cabrera, J. A., Westman, E., Barroso, J., and Ferreira, D. (2019). Cognitive compensatory mechanisms in normal aging: a study on verbal fluency and the contribution of other cognitive functions. *Aging* 11, 4090–4106. doi: 10.18632/aging.102040
- Habes, M., Erus, G., Toledo, J. B., Zhang, T., Bryan, N., Launer, L. J., et al. (2016). White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain* 139, 1164–1179. doi: 10.1093/brain/aww008
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., et al. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 4422, 1–8. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., et al. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 10, 844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., et al. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 414–422. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.30
- Kennedy, K. M., and Raz, N. (2009). Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res.* 1297, 41–56. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.058
- Kern, S., Zetterberg, H., Kern, J., Zettergren, A., Waern, M., Höglund, K., et al. (2018). Prevalence of preclinical Alzheimer disease: Comparison of current classification systems. *Neurology* 90, e1682–e1691. doi: 10.1212/WNL.00000000000005476
- Lebedeva, A., Institutet, K., Ume, A. S., Westman, E., Institutet, K., and Ume, T. O. (2018). Longitudinal relationships among depressive symptoms, cortisol, and brain atrophy in the neocortex and the hippocampus. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 491–502. doi: 10.1111/acps.12860
- Leritz, E. C., Shepel, J., Williams, V. J., Lipsitz, L. A., McGlinchey, R. E., Milberg, W. P., et al. (2014). Associations between T1 white matter lesion volume and regional white matter microstructure in aging. *Hum. Brain Mapp.* 35, 1085–1100. doi: 10.1002/hbm.22236
- Li, X., Westman, E., Stahlbom, A. K., Thordardottir, S., Almkvist, O., Blennow, K., et al. (2015). White matter changes in familial Alzheimer's disease. *J. Intern. Med.* 278, 211–218. doi: 10.1111/joim.12352
- Li, X.-Y., Tang, Z.-C., Sun, Y., Tian, J., Liu, Z.-Y., and Han, Y. (2016). White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget* 7, 54405–54414. doi: 10.18632/oncotarget.10091
- Liu, J., Yin, C., Xia, S., Jia, L., Guo, Y., Zhao, Z., et al. (2013). White matter changes in patients with amnesic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* 8:59440. doi: 10.1371/journal.pone.0059440

- Machado, A., Barroso, J., Molina, Y., Nieto, A., Díaz-Flores, L., Westman, E., et al. (2018). Proposal for a hierarchical, multidimensional, and multivariate approach to investigate cognitive aging. *Neurobiol. Aging* 71, 179–188. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.017
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., et al. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement.* 13, 296–311. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.012
- Muehlboeck, J.-S., Westman, E., and Simmons, A. (2014). TheHivedb image data management and analysis framework. *Front. Neuroinform.* 6:49. doi: 10.3389/fninf.2013.00049
- Murphy, C. F., Gunning-Dixon, F. M., Hoptman, M. J., Lim, K. O., Ardekani, B., Shields, J. K., et al. (2007). White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. *Biol. Psychiatry* 61, 1007–1010. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.028
- Nemy, M., Cedres, N., Grothe, M. J., Muehlboeck, J. S., Lindberg, O., Nedelska, Z., et al. (2020). Cholinergic white matter pathways make a stronger contribution to attention and memory in normal aging than cerebrovascular health and nucleus basalis of Meynert. *Neuroimage* 211:116607. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116607
- Oehlhauser, L., Parker, A. F., Smart, C. M., and Gawryluk, J. R. (2019). White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimer's Dement. Diagn. Assess Dis. Monit.* 11, 28–35. doi: 10.1016/j.dadm.2018.10.008
- Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., et al. (2017). Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement.* 13, 550–560. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.011
- Perrotin, A., Mormino, E. C., Madison, C. M., Hayenga, A. O., and Jagust, W. J. (2012). Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch. Neurol.* 69, 223–229. doi: 10.1001/archneurol.2011.666
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., and Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J. Gerontol.* 37, 323–329. doi: 10.1093/geronj/37.3.323
- Rabin, L. A., Smart, C. M., and Amariglio, R. E. (2017). Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 13, 369–396. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045136
- Raz, N., Yang, Y., and Dahle, C. L. (2012). Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: Contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1822, 361–369. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.08.007
- Reid, L. M., and MacLulich, A. M. J. (2006). Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 22, 471–85. doi: 10.1159/000096295
- Riphagen, J. M., Gronenschild, E. H. B. M., Salat, D. H., Freeze, W. M., Ivanov, D., Clerx, L., et al. (2018). Shades of white : diffusion properties of T1- and FLAIR-defined white matter signal abnormalities differ in stages from cognitively normal to dementia. *Neurobiol. Aging* 68, 48–58. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.029
- Salat, D., Tusch, D., van der Kouwe, A., Greve, D., Pappu, V., Lee, S., et al. (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 31, 244–256. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.013
- Salat, D. H., Williams, V. J., Leritz, E. C., Schnyer, D. M., Rudolph, J. L., Lipsitz, L. A., et al. (2012). Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults. *Neuroimage J.* 59, 181–192. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.033
- Selnes, P., Aarsland, D., Bjørnerud, A., Gjerstad, L., Wallin, A., Hessen, E., et al. (2013). Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 33, 723–736. doi: 10.3233/JAD-2012-121603
- Simmons, A., Westman, E., Muehlboeck, S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., et al. (2011). The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: experience from the first 24 months. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 75–82. doi: 10.1002/gps.2491
- Slot, R. E. R., Sikkens, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavado, E., et al. (2018). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* 15, 465–476. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.003
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., et al. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31, 1487–1505. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., and Alexopoulos, G. S. (2013). The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol. Psychiatry* 18, 963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20
- Tingley, D., Yamamoto, T., Hirose, K., Keele, L., and Imai, K. (2014). Mediation: R Package for Causal Mediation Analysis. *J. Stat. Soft.* 59:1–38. doi: 10.18637/jss.v059.i05
- van Harten, A. C., Mielke, M. M., Swenson-Dravis, D. M., Hagen, C. E., Edwards, K. K., Roberts, R. O., et al. (2018). Subjective cognitive decline and risk of MCI: the mayo clinic study of aging. *Neurology* 91, e300–e312. doi: 10.1212/WNL.0000000000005863
- Voevodskaya, O. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 6:264. doi: 10.3389/fnagi.2014.00264
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., et al. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 2045–2051. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52568.x
- Wang, Y., West, J. D., Flashman, L. A., Wishart, H. A., Santulli, R. B., Rabin, L. A., et al. (2012). Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints. *Biochim. Biophys. Acta* 1822, 423–430. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.08.002
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., et al. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12, 822–838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., et al. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J. Intern. Med.* 256, 240–246. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Yates, J. A., Clare, L., Woods, R. T., Matthews, F. E., Cognitive Function and Ageing Study Wales (2015). Subjective memory complaints are involved in the relationship between mood and mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 48(Suppl. 1), S115–S123. doi: 10.3233/JAD-150371
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 17, 37–49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
- Zhou, Y., Lin, F., Zhu, J., Zhuang, Z., guo, Li, Y., sheng, Tao, J., et al. (2008). Whole brain diffusion tensor imaging histogram analysis in vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.* 268, 60–64. doi: 10.1016/j.jns.2007.11.005
- Zlatar, Z. Z., Moore, R. C., Palmer, B. W., Thompson, W. K., and Jeste, D. V. (2014). Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the successful aging evaluation baseline sample. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 27, 181–187. doi: 10.1177/0891988714524628

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2021 Diaz-Galvan, Cedres, Figueroa, Barroso, Westman and Ferreira. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

