

Quejas Cognitivas Subjetivas y Rendimiento Cognitivo en pruebas Neuropsicológicas objetivas: Revisión Teórica

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Universidad de la Laguna

Curso Académico 2016/2017

Alumna: *Paula Rodríguez Rocha*

Tutor/es: *José Domingo Barroso Ribal*

Daniel Ferreira Padilla

❖ ABSTRACT

Las evidencias acerca de que los individuos categorizados con deterioro cognitivo subjetivo (DCS) están potencialmente en mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo leve y/o demencia en comparación con los que no presentan quejas subjetivas, se encuentra en creciente aumento.

Por ello, se han dedicado los esfuerzos para recopilar en esta revisión, las evidencias del deterioro cognitivo subjetivo en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas objetivas, con el objetivo de resumir las evidencias y resultados más destacados a los largo de este tiempo así como las limitaciones aún existentes.

Para ello se han realizado búsquedas sistemáticas en bases de datos como MEDLINE siguiendo las premisas de los tutores y la declaración PRISMA, la cual proporciona una guía detallada del estilo del informe para las revisiones sistemáticas y meta-análisis y los puntos clave que deben incluir; así mismo se siguieron criterios de inclusión y exclusión detallados en el apartado correspondiente.

Las búsquedas han arrojado resultados mixtos acerca de utilizar las quejas cognitivas subjetivas para predecir el rendimiento objetivo, lo que plantea dudas acerca de la utilidad de las mismas en los diagnósticos clínicos. Sin embargo, aún con la necesidad de una mayor investigación y desarrollo de pruebas neuropsicológicas más enfocadas y especializadas en el DCS, la utilidad de estas en el diagnóstico se encuentra en creciente auge.

Palabras clave: Deterioro cognitivo subjetivo, Enfermedad de Alzheimer preclínica, tareas cognitivas, rendimiento cognitivo objetivo, pruebas neuropsicológicas.

❖ ABSTRACT:

Evidence that individuals categorized as having subjective cognitive impairment (CDS) are potentially at increased risk of developing mild cognitive impairment and /or dementia compared to those without subjective complaints is increasing.

For this reason, efforts have been made to compile in this review the evidence of subjective cognitive impairment in performance in objective neuropsychological tests, with the aim of summarizing the most outstanding evidence and results during this time, as well as the limitations that still exist.

To this end, systematic searches have been carried out on databases such as MEDLINE following the tutors' premises and the PRISMA statement, which provides detailed guidance on the style of the report for systematic reviews and meta-analyzes and key points to be included; In addition to the inclusion and exclusion criteria detailed in the corresponding section.

Searches have produced mixed results on the use of subjective cognitive complaints to predict target performance, which raises doubts about the utility of these in clinical diagnoses. However, even with the need for more research and development of more focused and specialized neuropsychological tests in DCS, the usefulness of these in the diagnosis is growing.

Key words: Subjective cognitive decline, Preclinical Alzheimer's disease, cognitive tasks, cognitive performance, neuropsychological test.

❖ INTRODUCCIÓN

Según la *Organización Mundial de la Salud* (OMS), las formas o causas de la demencia son múltiples y diversas; siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) la forma más común. Representa entre un 60% y un 70% de los casos.

En general, la demencia afecta a nivel mundial a unos 47,5 millones de personas, es decir, en torno a un 8% de la población general de 60 años o más, sufre algún tipo de demencia. De cara al futuro cercano, esta cifra se prevé casi duplicar en 14 años. Por ello y dado el impacto físico, psicológico, social y económico que supone, múltiples investigaciones han tratado de identificar y caracterizar a los sujetos con mayor riesgo de progresión a demencia en la etapa preclínica de la enfermedad. Todo ello, con el objetivo de orientar la intervención temprana y proporcionar un tratamiento adecuado.

Recientemente, y tal y como apuntan *Frank Jessen et al. (2014)*, El *International Working Group* (IWG) y El *US National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA), han propuesto la subdivisión del curso de EA en tres etapas. Aunque con leves matices entre ellos, estas etapas son: (1) la etapa preclínica de la EA (no se objetiva deterioro de la cognición en las evaluaciones estandarizadas y evidencia de biomarcadores para la EA), (2) deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA (deterioro de la memoria u otros dominios cognitivos en una evaluación estandarizada y evidencia de biomarcadores para EA), y (3) demencia debido a EA (criterios de demencia debido a EA y evidencia biomarcadores para la EA).

Así mismo, la caracterización más destacada de la etapa de EA vendría dada por la pérdida de autonomía funcional debida al deterioro cognitivo e independientemente de los factores sensoriales o motores.

En relación con la etapa del DCL y los criterios diagnósticos (*Brandy L. Callahan et al. 2013*), la mayoría de los estudios apoyan a) la preocupación subjetiva con respecto a un cambio en la cognición; b) un deterioro cognitivo objetivo en uno o más dominios cognitivos (sobre pruebas neuropsicológicas formales que incluyen moralmente la memoria); c) preservación de la independencia en las capacidades funcionales; y d) no demencia.

En referencia a las puntuaciones en las pruebas cognitivas para personas con DCL, estas se encuentran típicamente en 1.5 desviaciones típicas por debajo de la media para su edad y educación. Aunque existe controversia sobre los puntos de corte que deben usarse por si apareciesen sesgos de sobre-inclusión o sobre-exclusión.

En cuanto a las medidas para la evaluación, existe consenso relativo a los dominios que deben ser evaluados, esto es, atención, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje (denominación) y funciones visoperceptivas y visoespaciales. Entre las pruebas podemos encontrar pruebas para evaluar funciones ejecutivas (Trail Making Test, p.e.), lenguaje (the Boston Naming

Test, p.e.), habilidades visuo-espaciales (figure copying, p.e.) o control de la atención (digit span forward/backord, p.e.).

Además de esto, se destaca la importancia del uso biomarcadores genéticos (APP, PSEN1 o PSEN2 (Presenilina 1 y 2) y APOE), de acumulación de la proteína amiloide (en LCR y PET) y de lesión neuronal (en LCR, PET y RM) aunque aún no se recomienda de forma rutinaria para fines diagnósticos por las limitaciones de estandarización de su procedimiento de aplicación.

Tal y como apunta el estudio *Frank Jessen et al. 2014*, los estudios con fármacos potencialmente modificadores de la enfermedad se llevan a cabo en la fase prodrómica de EA y DCL debido a EA. Así mismo, se supone que la pérdida neuronal y el deterioro cognitivo en estas fases ya ha ocurrido. Por tanto, es importante la conceptualización e investigación en la fase pre-prodrómica o pre-DCL, para detectarse posibles deterioros cognitivos sutiles que, aun siendo difícil de detectar en pruebas cognitivas objetivas, no impiden la auto-experimentación del declive. De hecho, esta información subjetiva es un criterio básico para el diagnóstico de DCL y EA prodrómica.

En esta línea, existe una evidencia creciente de que esta disminución subjetivamente experimentada por el individuo, incluso con un rendimiento normal en las pruebas Neuropsicológicas objetivas, se asocia con mayor probabilidad de anomalías de biomarcadores consistentes con la patología de EA y con un mayor riesgo de declive cognitivo futuro y demencia. Lo que podría situar al Deterioro Cognitivo subjetivo (DCS) como la primera manifestación sintomática de EA, que precede al DCL (*Alexandra Polcher et al 2016*). Esta hipótesis es apoyada por estudios que destacan el DCS, como un factor de riesgo para el futuro deterioro cognitivo y la progresión a DCL y la demencia EA (*Mitchell AJ et al. 2014; Jessen F et al. 2010; Dufouil C et al. 2005; van Oijen M et al. 2007; Buckley RF et al. 2016. Referencias 3-7*).

Así mismo, en alguno de estos estudios, aparece el debate sobre la posibilidad de que las puntuaciones en las pruebas cognitivas objetivas para personas con DCS se encuentren entre 1 y 1.5 desviaciones típicas por debajo de la media para su edad y educación, lo cual sería un avance a la hora de interpretar los resultados. Sin embargo, no existe consenso sobre el tema.

Entre los criterios de investigación para el DCS propuestos por *Frank Jessen et al. 2014*, deben estar presentes: (1) auto-experimentación de una disminución persistente de la capacidad cognitiva en comparación con un estado previo normal y no relacionado con un evento agudo puntual; y (2) Rendimiento normal ajustado a la edad, el género y nivel educativo, en las pruebas cognitivas estandarizadas de evaluación cognitiva, que se utilizan para clasificar el deterioro cognitivo leve (DCL) o el estado prodrómico de la EA. En cuanto a los criterios de exclusión estarían (1) cumplir los criterios para el diagnóstico de DCL, EA prodrómico, o demencia y (2) que pueda ser explicado por una enfermedad psiquiátrica o neurológica (diferente de la EA), trastornos médicos, efectos de la medicación o abuso de sustancias.

Los estudios actuales sobre el tema son muy variables. Se relacionan constantemente con numerosas condiciones, tales como el envejecimiento normal, rasgos de personalidad, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos y médicos, consumo de sustancias y medicamentos, antecedentes culturales, etc. A ello habría que sumarle la escasez de consenso terminológico y conceptos de investigación viables hasta 2012, con el inicio de la *Subjective Cognitive Decline Initiative* (SCD-I). Este grupo de trabajo, surgió con el objetivo de desarrollar un marco conceptual y unos criterios de investigación comunes para el DCS. Incluyó a investigadores de la ciencia clínica y poblacional de la EA que habían investigado sobre el DCS. También se incluyeron los líderes de los grupos de trabajos pre-clínicos del IWG y NIA-AA y los principales representantes de los grandes estudios en curso sobre la detección precoz de la EA.

Esta revisión, se ha centrado en recabar la información disponible sobre las quejas cognitivas subjetivas (DCS) en relación con el rendimiento cognitivo en pruebas neuropsicológicas objetivas, con el objetivo de resumir las evidencias y resultados más destacados, así como las limitaciones existentes en el ámbito.

❖ MÉTODO

1. FASES:

Para el desarrollo de esta revisión, primeramente partimos de las estrategias aportadas por los tutores para la correcta lectura y selección de artículos. Para ello se siguieron tres fases: (1) Primera Fase de identificación de artículos por título; (2) Segunda Fase de lectura de abstracts y descarte de aquellos que no tratasen el tema adjudicado; (3) Tercera Fase de lectura de artículos seleccionados, comenzando por método para descartar los que no cumpliesen nuestros criterios de inclusión.

A continuación, la redacción del informe se ha basado en los pasos y criterios establecidos por *PRISMA* (Moher D. et al. 2009) para la presentación de informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis. En la Tabla 1 se puede ver la Checklist.

Tabla 1: PRISMA 2009 Checklist



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN:

En cuanto a los criterios de inclusión para esta revisión, (1) los artículos debían estar publicados en inglés o español, (2) con preferencia por los artículos que incluyesen al menos un grupo de personas con DCS, (3) con o sin grupo control, (4) estudios que realizasen medidas de rendimiento cognitivo objetivo. Se excluyeron de la revisión (1) los estudios que no proporcionaban información sobre el número de muestra con DCS y (2) los estudios cuya muestra padecía trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos y médicos, consumo de sustancias/medicamentos o depresión que no fuesen excluidos o informados.

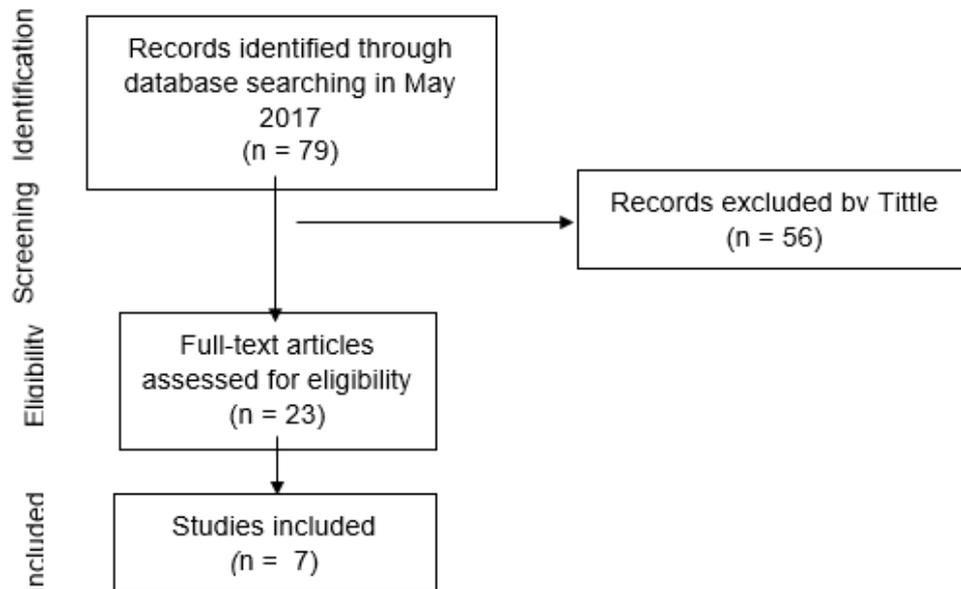
La revisión sistemática se realizó sin fecha de corte, encontrando artículos desde 1991 hasta 2017 en las bases de datos MEDLINE y Biblioteca ULL. En cuanto a la estrategia de búsqueda, se utilizaron diferentes uniones de palabras clave, para suplir en la mayor medida posible, el problema conceptual que existía hasta el consenso terminológico sobre las quejas cognitivas subjetivas en 2014. La palabras clave por sectores fueron: (1) *Subjective Cognitive Complaints, cognitive performance objective tests, SCD*, encontrando 3 artículos de 2015 y 2017; (2) *Subjective Cognitive Complaints, decline, cognitive performance objective tests, mild cognitive impairment*, 36 ítems de 1994-2017; (3) *Subjective Cognitive Complaints, cognitive performance objective tests, AD*, 21 artículos de 1995-2017; y (4) *Subjective Cognitive Decline, cognitive performance, impairment, tasks, neuropsychological test*, encontrando 19 ítems de 1991-2016. Además, se incluyeron artículos procedentes de listas de referencias de los artículos más destacados.

La búsqueda concluía finalmente con 79 artículos de los cuales 56 fueron descartados por título, lo que dejaba 23 para su valoración por Abstract y metodología. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión citados anteriormente, se incluyeron finalmente 7 artículos en este trabajo, los cuales encuentran utilidad a las pruebas para DCS.

El flujo de selección se muestra en la Figura 1:



Figura 1. PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit www.prisma-statement.org.

❖ CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

1. OBJETIVOS:

Los estudios seleccionados, ofrecen diferentes datos sobre la utilidad de las DCS como indicador clínicamente significativo del deterioro cognitivo futuro. Señalan a los individuos con DCS como población en mayor riesgo de desarrollar un futuro DCL o demencia. Así mismo, también destacan la importancia del contexto y de los métodos de investigación para el establecimiento del informe de DCS. En referencia a las medidas neuropsicológicas objetivas, algunos de ellos hacen inferencias sobre estas para tratar de conectarlas como medidas fiables del DCS.

Tres de los estudios encontrados tienen como objetivo principal (*Laura A. Rabin et al. 2015*) describir las características de las medidas de auto-informe empleadas por los estudios representados por los investigadores del DCS-I (*Subjective Cognitive Decline Initiative, SCD-I*) en 2012 (centrándose en cuestiones de validez estructural y de contenido, decisiones de selección del cuestionario, identificación de posibles áreas de variabilidad y consistencia,

adecuación de los métodos de evaluación y desarrollo de herramientas para la investigación y práctica clínica), la identificación de subtipos de DCS (*Jessen F. et al. 2007*) y en resumir los enfoques prometedores que han demostrado capacidad en la detección del deterioro cognitivo en fases pre-clínicas y (*Dorene M. Rentz et al. 2013*). En su conjunto proporcionan un resumen descriptivo de las medidas de auto-informe cognitivo así como de las recomendaciones para promover la armonización y combinación de los datos de auto-informe cognitivo para una mayor coherencia en la medición del DCS.

Los cuatro estudios restantes (*Mitchell AJ. et al. 2014; Polcher A. et al. 2017; Snitz B et al. 2012; Timothy J. et al. 2011*), se centraron en investigar el riesgo de evolución a DCL y/o demencia en sujetos con DCS, así como en el diseño y aplicación de pruebas y medidas neuropsicológicas para proporcionar pruebas que evidencien la importancia del DCS en la detección precoz en fases pre-prodrómicas. Los trabajos de *Snitz B et al. (2012)* y *Timothy J. et al. (2011)*, son los más directamente relacionados con el empleo de medidas neuropsicológicas objetivas en la fase de detección temprana del DCS, principal interés de nuestro estudio.

2. MÉTODOS:

Comenzando por los tres primeros estudios, estos están orientados a caracterizar y definir mejor el DCS, así como de recopilar y comparar la información. Tenemos primeramente el realizado por *Laura A. Rabin et al. (2015)*. En este estudio, mediante un análisis descriptivo se investigaron diez cuestiones relacionadas con el contenido de las medidas del *SCD-I Working Group*: (1) el número de medidas de autoinforme utilizado; (2) el origen de los instrumentos y modo de administración; (3) formato y gama de opciones de respuesta; (4) el marco temporal; (5) la prevalencia de los ítems relacionados con dominios cognitivos específicos; (6) la prevalencia de ítems de capacidad/incapacidad (referentes de frecuencia, gravedad e impacto) frente al cambio/declive (y referentes de temporal y atemporal); (7) la especificidad y complejidad del ítem; (8) la superposición en las medidas utilizadas; (9) los elementos más comunes; y (10) las consideraciones sobre la selección de medidas.

El artículo de *Jessen F et al. (2007)*, aborda la identificación de subtipos de DCS que están particularmente relacionados con el rendimiento de la memoria y que podrían representar etapas de riesgo para el deterioro cognitivo. Los participantes fueron reclutados en seis centros respetando los criterios de inclusión/exclusión. Fueron excluidas las personas con demencia y DCL, de acuerdo con el DSM-IV, con la SIDAM (batería de prueba neuropsicológica y una escala de 14 ítems para la evaluación de las actividades de la vida diaria (SIDAM-ADL-Scale). La batería cognitiva cubre 55 ítems (puntuación SIDAM cognitiva, SISCO) incluyendo el Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975)). Con SISCO también se definió el deterioro cognitivo objetivo. Las quejas subjetivas de memoria fueron verificadas mediante

preguntas cerradas (*¿siente que su memoria ha empeorado? y ¿le preocupa?*) y con preguntas extraídas de la *Subjective Memory Decline Scale* (Jorm et al. 2001). Además, todos completaron la prueba CERDAD de fluidez verbal semántica y memoria verbal y la escala GDS de 15 ítems. Finalmente, de los 3242 sujetos de la base de datos para el estudio AgeCode, 2389 fueron seleccionados, siendo el 64% mujeres y edad media 80 años. Para encontrar grupos de participantes con patrones similares de SMI (*Subjective Memory Impairment*), se realizó un análisis de agrupamiento utilizando el método de Partitioning Around Medoids (PAM; Kaufman & Rousseeuw, 2005) con la adaptación para grandes conjuntos de datos. Para identificar los factores que pueden discriminar entre los grupos identificados, se realizó un análisis CART con el número de miembros de grupo como variable de respuesta; con el objetivo de formar reglas de predicción construyendo árboles binarios.

Dorene M Rentz et al. (2013), por su parte, realizan un resumen de diversos enfoques. Para ello, seleccionan algunos cuestionarios validados y con evidencia de biomarcadores de EA preclínica.

Por otro lado, tenemos los estudios que se centran en investigar el riesgo de evolución a DCL y/o demencia en sujetos con DCS, así como en el diseño y aplicación de pruebas y medidas neuropsicológicas.

Destacamos en primer lugar el meta-análisis *A.J. Mitchell et al. (2014)*, como el primer estudio con valor longitudinal en realizar una síntesis de datos cuantitativos de los estudios que informan sobre las tasas de progresión de las personas con DCS a DCL y demencia. Investigaron la Tasa Anual de conversión (ACR) de las personas con DCS a DCL y demencia en un total de 32 estudios, con un total de 29.723 participantes y un periodo de seguimiento promedio de 4.8 años. También establecieron la proporción acumulada de las personas con DCS que progresan a estados clínicos en el trascurso del seguimiento, y calculando el riesgo relativos (RR) al comparar la progresión a la demencia de personas con y sin DCS en la línea base (donde ambos subgrupos fueron reclutados en el mismo centro).

También se ha incluido en esta revisión el estudio de *Beth E. Snitz et al. (2012)*, en el cual se ha trabajado sobre la Teoría de respuesta al Ítem (ítem response theory, IRT) para examinar las ventajas potenciales de la IRT sobre el puntaje convencional basado en los patrones de respuesta de los participantes. Para ello, siguieron tres pasos principales: 1) análisis factorial de 27 artículos comunes de SCC en una muestra comunitaria agrupada (n = 3495) para evaluar si los ítems de la SCC cumplían con las suposiciones hechas por los modelos IRT; 2) calibración del ítem IRT en la misma muestra agrupada; y 3) puntaje IRT de individuos del estudio, Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) Project.

Por último y más directamente relacionado con el objetivo de nuestra revisión tenemos los dos últimos estudios. El de *Polcher A. et al. (2017)*, destaca nuevamente la necesidad del desarrollo de pruebas neuropsicológicas más sensibles. Por lo que desarrollan una prueba computarizada de

reconocimiento, FNART (inspirada por el similar Face-Name Associative Memory Exam FNAME) en cual se pone a prueba la memoria asociativa mediante el reconocimiento de cara-nombres para el estudio trasversal. Se reclutan a 61 pacientes mayores de 50 años (29 DCL, 32 DCS) y 28 controles con media de edad de 68 años. DCS y DCL definido con la batería de pruebas del CERAD Plus, MMSE y preguntas sobre las preocupaciones. Además, todos los participantes completaron la versión corta de la escala GDS y el Ecog-39. Por último, el CANTAB-PAL solo fue pasado a 46 participantes. Los datos demográficos y neuropsicológicos se analizaron mediante SPSS Statistics 21. Se aplicó Chi-Quadrat-tests para el análisis categórico y de la varianza (ANOVA) para variables continuas, respectivamente. Después de la ANOVA, se realizaron comparaciones planificadas (nivel de significación $\leq 0,05$). Se incluyeron covariables (edad, nivel de educación, puntuación de GDS) en los análisis, si los grupos diferían al menos tendencialmente con respecto a las covariables y si existía una relación entre las covariables y la variable dependiente.

Finalmente, y en la misma línea, *Timothy J. et al. (2011)*, examinaron si las quejas cognitivas se asocian a cambios longitudinales en la cognición, evaluándolas con el Cognitive Failures Questionnaire (CFQ). Aplicado a 101 participantes sanos (58 varones) de edad media 67 años, del estudio Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). También la escala CES-D y una batería de doce pruebas neuropsicológicas que evaluaron seis dominios cognitivos. Entre ellos el CVLT, BVRT, PMA, Digit Span Test of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised y Trail Making Test. Se utilizaron modelos de regresión de efectos mixtos para determinar si las puntuaciones medias de CFQ predijeron tasas de cambio en la función cognitiva durante un período de 11,5 años. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SAS 9.1 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC). También se realizaron análisis secundarios para ajustar los síntomas depresivos y la educación.

❖ RESULTADOS

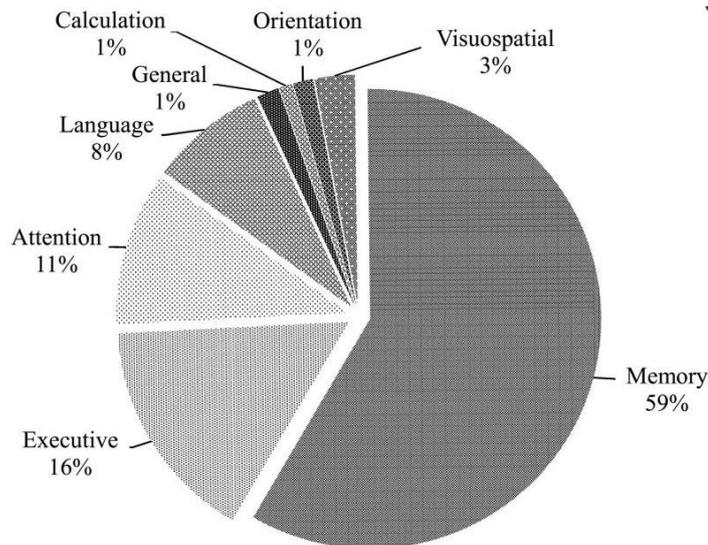
Para exponer los resultados, se procederá con el mismo orden en el cual se han presentado los métodos, y de forma ascendente según con el interés y en relación con el objetivo de nuestro estudio.

El equipo de estudio *Laura A. Rabin et al. (2015)*, en relación a las 10 dimensiones del instrumento, encontraron los siguientes resultados:

- (1) se utilizaron 34 medidas (de 1 a 8 medidas por estudio), con elementos exclusivamente cognitivos y otros centrados en el estado de ánimo o ABVD. Solo el 31.9% de las medidas implicaban quejas cognitivas específicas.
- (2) El origen de los instrumentos fue mayormente de desarrollo específico para cada estudio (88%) y el modo de administración en su mayoría era auto-administrado por papel.

- El (3) formato y gama de opciones de respuesta fue muy variable (61% un único tipo de respuesta). Escalas más comunes la de Likert y la jerarquizada/categorica.
- El (4) marco temporal de referencia para el funcionamiento incluye desde el momento actual (47.1%), año pasado, hace 5-10 años, hasta plazos más largos: "más joven", "nunca antes" o "de estudiante" (n=3).
- Se encontró que la mayor (5) prevalencia de los ítems por dominio, eran los de Memoria (58.6%), seguido de Función ejecutiva, Atención/velocidad de trabajo/procesamiento y Lenguaje (8.1%). El resto representaron el 6.7%.

Figura 2:



- (6) La prevalencia de ítems para la capacidad/ incapacidad del deterioro cognitivo fue del 58.4% frente al 41.6% que evaluaban el cambio/declive.
- (7) La especificidad en los ítems exclusivamente de memoria fue del 70.7% y solo el 15.3% eran ítems de doble opción (ej.: *¿Hablas menos por problemas de memoria o por problemas de búsqueda de palabras?*).
- Los resultados de la (8) superposición en medidas (utilizadas 46 veces), la mayoría (25=73.5%) se usaron en un solo estudio y 7 en dos. En concreto, el MAC-Q se usó en 3 estudios y el ECog en 4.
- (9) Los ítems más comunes fueron los relacionados con el cambio en la memoria, memoria de nombres de personas, problemas generales de memoria y de recuerdo de situación de objetos cotidianos.
- Por último, (10) las consideraciones sobre la selección de cuestionarios y agrupación de medidas, fue mayormente por disponibilidad de la medida, brevedad y conveniencia en la administración.

En general podemos ver que los resultados documentan la gran heterogeneidad de enfoques emergente para DCS.

En cuanto al artículo de *Jessen F et al. (2007)*, en análisis de agrupamiento identificó tres grupos: (1) sin quejas de memoria, (2) con quejas de memoria en general, pero sin quejas sobre tareas de la vida diaria y (3) sujetos con quejas

de memoria en general y quejas sobre las tareas de la vida diaria. Según el análisis CART, los resultados indican que el número de síntomas depresivos es el factor más relevante para discriminar entre los que se quejan de memoria y no se quejan. En aquellos con bajos puntajes de depresión, el recuerdo diferido discrimina entre los que se quejan de memoria y los que no. Además, se observó que la única diferencia significativa de todas las comparaciones de recuerdo diferido fue en el grupo 2. Por lo tanto consideran que el recuerdo diferido es un predictor sensible para el futuro deterioro cognitivo, pudiendo ser el SMI la primera manifestación de la demencia futura en sujetos ancianos sin depresión.

Dorene M Rentz et al. (2013), realizaron el resumen de enfoques y seleccionaron algunos cuestionarios validados y con evidencia de biomarcadores de EA preclínica. Ver Tabla 2.

Test: *Memory Capacity Test (Verbal associative binding)*, *Face Name Associative Memory Exam (FNAME, para Cross-model associative binding)*, *Short-Term Memory Binding Test (Visual recognition, change detection, feature binding)*, *Behavioral Pattern Separation-Object Test (Visual recognition, pattern separation)*, *Spatial Pattern Separation Task (Visual recognition, pattern separation, spatial discrimination)*, *Discrimination and Transfer Task* y *Dual tasking Task (Spatial discrimination)*.

Tabla 2: Pruebas que muestran sensibilidad a cambios cognitivos sutiles asociados con pruebas de biomarcadores de la EA preclínica.

Test	Memory component	Validation
Memory Capacity Test [13]	Verbal associative binding	34 HC, decrements in second-list learning associated with amyloid burden
Face Name Associative Memory Exam (FNAME) [22,31]	Cross-modal associative binding	45 HC, decrements in face name versus face occupation associated with amyloid burden
		210 HC, good test-retest and discriminate validity for name, occupation and summary scores, useful across all educational strata
		129 HC, FNAME performance summary scores were associated with reduced hippocampal volume and APOE4 carrier status
Short-Term Memory Binding test [41]	Visual recognition, change detection, feature binding	30 asymptomatic carriers with E280A mutation showed impairment in visual short-term memory binding, suggesting short-term memory binding may be a preclinical marker for familial AD
Behavioral Pattern Separation-Object test [49,50]	Visual recognition, pattern separation	31 HC, impairments in pattern separation were noted in those with weaker RAVLT Delayed Recall Scores. Recognition Memory was normal. In 23 aMCI individuals, pattern separation deficits improved in those exposed to drug treatment during a clinical trial
Spatial Pattern Separation task [51,56]	Visual recognition, pattern separation, spatial discrimination	37 HC, Spatial Pattern Separation performance was associated with reduced bilateral hippocampal volume and with the CSF A β 42/pTau181 ratio. Paragraph recall was not sensitive to these biomarker correlates
Discrimination and Transfer task [62,63]	Spatial discrimination	37 HC, reduced transfer performance was associated with mild-to-moderate hippocampal atrophy in CN and associated with clinical impairment 2 years later. Performance also correlated with CSF A β 42 and the A β 42/pTau181 ratio
Dual tasking task [76,77]	Spatial discrimination	39 E280A mutation carriers showed dual tasking impairments despite normal performances on other standard neuropsychological tests of cognition and memory. Dual tasking performance discriminates asymptomatic carriers with familial AD from healthy controls

A β , amyloid beta; AD, Alzheimer's disease; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; APOE4, apolipoprotein E4; CN, cognitively normal; CSF, cerebrospinal fluid; HC, healthy older controls; RAVLT, Rey auditory verbal learning test.

A continuación, resumiremos los estudios que se centran en investigar el riesgo de evolución a DCL y/o demencia en sujetos con DCS, así como en el diseño y aplicación de pruebas y medidas neuropsicológicas.

En cuarto lugar, los resultados de *A.J. Mitchell et al. (2014)*, encontraron por un lado, que la ACR de DCS a DCL en 11 estudios fue del 6.67%, mientras que la Tasa de conversión acumulativa (proporción global) durante 4.1 años de seguimiento, fue del 24.47%. Además, la proporción combinada de personas con DCS que evolucionan a DCL en estudios con muestra de la comunidad fue del 34.2% frente al 16.48% de muestra no comunitaria durante 3.3 años. Por otro lado, en 28 estudios, la ACR de personas con DCS a demencia fue del 2.33% frente al 1% en sujetos sin DCS en 14 estudios, lo cual representa el doble de riesgo de desarrollar demencia. En cuanto a la conversión acumulativa de DCS a demencia en 28 estudios con 4.8 años de seguimiento, fue del 10.99%, frente al 4.6% de personas sin quejas en 14 estudios. El Riesgo Relativo al comparar el desarrollo de demencia en personas con y sin quejas es del 2.078 (95% CI = 1.769–2.441). Es importante señalar que casi en la totalidad de los resultados dentro de esta revisión, obtuvieron una heterogeneidad significativa y sin sesgo de publicación. Concluyen por lo tanto que las quejas subjetivas de memoria tienen un valor clínico significativo como indicador de mayor riesgo de desarrollar DCL y demencia. Sin embargo, consideran una limitación de trabajo es la heterogeneidad entre las muestras y estudios (por ejemplo, basados en la comunidad frente a muestras clínicas de memoria, las definiciones de problemas de memoria, evaluación de diferentes tipos de quejas).

Beth E. Snitz et al. (2012), en su investigación, han demostrado que la IRT proporciona una mejor comprensión de los datos del cuestionario DCS, permitiendo identificar diferencias significativas entre los individuos con la misma puntuación total en el DCS. Concluyen así con que los enfoques psicométricos modernos, incluyendo la IRT, pueden ser útiles en el desarrollo de 1) cuestionarios breves de investigación comunitaria, y 2) medidas más sensibles de un declive subjetivo muy sutil para su uso en la investigación prodrómica de EA.

Por último y de mayor interés en relación al objetivo de la revisión vemos los dos últimos estudios:

Polcher A. et al. (2017), encontraron un efecto significativo del grupo en el rendimiento de la prueba FNART ($p < 0,001$). Los contrastes planificados indicaron un desempeño de memoria asociativa significativamente menor en el grupo DCS ($p = 0,001$, $d = 0,82$) y DCL ($p < 0,001$, $d = 1,54$), en comparación con HC, respectivamente. El CANTAB-PAL discriminado sólo entre HC y DCL, posiblemente debido a la reducción de la potencia estadística. Ajustado para la depresión, el rendimiento en FNART se relacionó significativamente con ECOG-39 en pacientes con DCS ($p = 0,024$), pero no en pacientes con DCL. Por lo tanto, corroboran su hipótesis de que la memoria asociativa también está alterada en sujetos con DCS, lo que lleva a considerar esta prueba junto a otras neuropsicológicas como medidas sensibles para detectar cambios cognitivos

sutiles aunque con la limitación de llevar el FNART a estudios longitudinales y de biomarcadores para examinar su valide predictiva.

Finalmente, *Timothy J. et al. (2011)*, encontró que las puntuaciones más altas de CFQ, que reflejan el aumento de las quejas subjetivas, se asociaron con tasas más pronunciadas de disminución en la memoria inmediata y diferida en la California Verbal Learning Test (CVLT). El análisis de regresión basado en Voxel se usó para determinar la relación transversal entre las puntuaciones de CFQ y el flujo sanguíneo cerebral regional medido por PET durante una condición de reposo y durante tareas de memoria verbal y figuras. Los niveles más altos de quejas cognitivas se asociaron con un aumento de la actividad en áreas insulares, linguales y cerebelares durante las tareas de memoria. Concluyen por lo tanto con resultados que demuestran que los niveles generales de DCS predicen disminuciones longitudinales en el desempeño de la memoria verbal (puntuaciones más altas de CFQ) en una muestra libre de deterioro cognitivo. Sin embargo dejan una puerta abierta hacia estudios futuros para determinar si las DCS pueden ser útiles como marcadores tempranos de los cambios cognitivos y cerebrales relacionados con la edad.

Por lo tanto podríamos concluir de estos dos estudios, que el desempeño de la memoria asociativa (evaluada a través de FNART) y de la memoria verbal (puntuaciones más altas de CFQ) se encuentra alterado en personas con quejas cognitivas subjetivas en relación con sujetos sin quejas. Y, por lo tanto, siendo más probable el deterioro cognitivo futuro en sujetos con DCS.

❖ DISCUSIÓN

En general, algunos estudios se han centrado en ofrecer datos sobre la utilidad de las DCS como indicador clínicamente significativo del deterioro cognitivo futuro. Además de situar a los individuos con DCS como población en mayor riesgo de desarrollar DCL o demencia. Por otra parte, han tratado de describir y resumir los enfoques y medidas de auto-informe para la detección del deterioro en fases preclínicas, los cuales darían una mayor coherencia a la medición del deterioro cognitivo subjetivo.

Los métodos empleados han sido muy diversos y específicos a cada grupo de estudios. *Laura A. Rabin et al. (2015)* por su parte, evaluaron y compararon sistemáticamente los ítems de los auto-informes cognitivos usados por DCS-I *Working Group* en cuestión descriptiva y de contenido. De forma similar, *Dorene M Rentz et al. (2013)*, elaboraron un resumen de cuestionarios útiles para evidenciar la EA preclínica. Ambos concluyeron con una gran heterogeneidad de enfoques emergentes para el DCS y la necesidad de mayor investigación longitudinal. *Jessen F et al. (2007)* abordaron la identificación de los subtipos de DCS que están particularmente relacionados con el rendimiento de la memoria y que podrían representar etapas de riesgo para el deterioro

cognitivo. Además evaluaron a los participantes con diferentes pruebas neuropsicológicas, entre ellas la prueba del recuerdo diferido.

Beth E. Snitz et al. (2012), trabajó sobre la Teoría de respuesta al ítem (IRT) la cual permite identificar diferencias significativas entre los individuos con la misma puntuación total en el DCS. *A.J. Mitchell et al. (2014)* investiga la Tasa Anual de Conversión de DCS y encontraron un 6.67% de evolución a DCL y un 2.33% de evolución a demencia; lo cual frente al 1% en sujetos sin DCS, este dato representa el doble de riesgo de desarrollo de demencia para los sujetos con quejas cognitivas.

Por último y en relación con el estudio de *Timothy J. et al. (2011)*, evaluaron si las DCS se asociaban a cambios longitudinales mediante la aplicación del CVLT, el BVRT y el CFQ; y si estas últimas puntuaciones pronosticaban tasas de cambio cognitivo. Su hipótesis fue comprobada y concluyeron con resultados que demuestran que los niveles generales de DCS predicen disminuciones longitudinales en el desempeño de la memoria verbal (puntuaciones más altas de CFQ). Así mismo, *Polcher A. et al. (2017)*, desarrollaron el FNART para, junto a otras pruebas neuropsicológicas, probar si el reconocimiento asociativo *Face-Name* se encuentra alterado en personas con DCS. El equipo de investigación encontró resultados favorables a su hipótesis inicial.

❖ CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

La creciente investigación en relación con el valor del DCS como predictor del rendimiento objetivo, ha llevado a conclusiones contradictorias. Tanto del lado de que pueden ser un indicador válido de deterioro cognitivo sutil (especialmente en mayores con altos niveles de educación (*Jonker et al. 2000*), como de que no son un indicador consistente de deterioro cognitivo (ya que puede estar influenciando por múltiples variables).

Al menos dos de los estudios incluidos en esta revisión encontraron algún tipo de evidencia objetiva a favor de la utilidad de las quejas cognitivas subjetivas. Sin embargo, durante el trascurso de la selección de artículos, se encontraron lógicamente los resultados contrapuestos a la hipótesis de estudio. Algunos de ellos rechazan incluso el hecho de tomar las quejas cognitivas subjetivas como criterio diagnóstico para el DCL.

Emily C. Edmonds et al. (2014), examinaron si las quejas cognitivas auto-informadas en subgrupos de DCL del Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) son una incorporación valiosa en el diagnóstico de DCL o si por el contrario contribuyen a un mal diagnóstico. Con participantes de la base de datos ADNI-GO y ADNI-2 (448 DCL y 157 HC) tras la aplicación de diversas pruebas neuropsicológicas y análisis de varianza y covarianza, obtuvieron resultados que tomados en conjunto, proporcionan evidencia de que la inclusión de las quejas cognitivas subjetivas en los criterios de DCL puede

nublar el diagnóstico y dar lugar a altas tasas de errores de clasificación y falsos positivos. En la misma línea se encuentra el estudio anterior de *Lenehan ME et al (2012)*, quienes también sugieren que las quejas cognitivas objetivas como criterio, reduce la precisión del diagnóstico de DCL, lo que se traduce a una tasa elevada de diagnósticos falsos positivos y negativos. Más antiguo a este, el estudio de *Reid LM, Maclulich AM (2006)*, entre otros, apoyan que la utilidad de las DCS en el diagnóstico de estados de pre-demencia, es decir, DCL, es incierta y requiere una evaluación adicional debido a los múltiples resultados incongruentes.

Es importante tener en cuenta que los resultados pueden estar influenciados por factores metodológicos, del contexto en el que se llevan a cabo los estudios, de los informantes, variables demográficas, procedencia de las muestras y factores psicológicos (en especial los síntomas depresivos, los cuales parecen tener la mayor influencia). Este tema también es abordado en el estudio anteriormente citado de *Reid LM, Maclulich AM (2006)*.

Tras esta revisión, podríamos concluir sobre las quejas cognitivas subjetivas y su rendimiento cognitivo en pruebas Neuropsicológicas objetivas que:

1. Existe una gran heterogeneidad e inconsistencia entre los métodos, muestras, medidas y resultados de los estudios de las quejas cognitivas subjetivas (entre otras múltiples variables), que en su conjunto, contribuyen a tomar con cautela las conclusiones extraídas del DCS.
2. El estado actual se caracteriza por hallazgos dispares, que destacan la necesidad de desentrañar los roles de las variables moderadoras identificadas y comprender la naturaleza de cómo las quejas cognitivas subjetivas reflejan las deficiencias cognitivas actuales o futuras.
3. Se han encontrado pocos instrumentos que hayan conseguido resultados favorables a considerar el DCS como variable de riesgo para desarrollar DCL debido a EA o demencia por EA.
4. Los resultados más relevantes son:
 - *Jessen F et al. (2007)* y *Timothy J. et al. (2011)*, encuentran que el recuerdo verbal diferido discrimina a sujetos con quejas cognitivas subjetivas de los sin quejas y que éste se asocia a cambios longitudinales en la disminución del desempeño de la memoria verbal. Además encuentra apoyo en que la neurodegeneración en la EA comienza en el lóbulo temporal medial, el cual está altamente relacionado con la función del recuerdo verbal diferido. Por lo tanto se puede situar al recuerdo verbal diferido como un indicador temprano y sensible de la declinación cognitiva futura.
 - El FNART (*Polcher A. et al. 2017*), demostró que la memoria asociativa estaba alterada en sujetos con DCS, pero es necesario encontrar

evidencias homogéneas y de biomarcadores en estudios longitudinales, que permitan examinar la validez predictiva del instrumento para captar adecuadamente la información subjetiva de los pacientes.

5. Por la falta de más medidas cognitivas, se podría concluir hasta este punto, que el recuerdo diferido y la memoria asociativa, son las medidas que pueden objetivar en mayor medida las quejas subjetivas. Por lo tanto, concluimos que sería beneficioso incluir este tipo de pruebas a la batería de pruebas neuropsicológicas en la aplicación clínica, no como medida diagnóstica por sí sola, sino como complemento al resto de pruebas establecidas para el DCS, depresión, trastornos psicológicos o médicos, consumo de sustancias, etc.

❖ REFERENCIAS

- [1] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Ch´etelat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, deLeon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working, Group (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 10, 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
- [2] Alexandra Polcher, Ingo Frommann, Alexander Koppara, Steffen Wolfsgruber, Frank Jessen and Michael Wagner (2016). Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer’s Disease* 56, 1185-1196. DOI: 10.3233/JAD-160637.
- [3] Mitchell AJ, 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 Psychiatr Scand* 130, 439-451.
- [4] Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Ko’lsch H, Luck T, Mo’sch E, van den Bussche, Hendrik, Wagner M, Wolny A, Zimmermann T, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Romberg H, Weyerer S, Kaduszkiewicz H, Maier W, Bickel H (2010) Prediction of dementia by subjective memory impairment: Effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 67, 414-422.
- [5] Dufouil C, Fuhrer R, Alpe´rovitch A (2005) Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc* 53, 616-621.

- [6] van Oijen M, de Jong, Frank Jan, Hofman A, Koudstaal PJ, BretelerMMB (2007) Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 3, 92-97.
- [7] Buckley RF, Maruff P, Ames D, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, Rainey-Smith S, Lautenschlager N, Rowe CC, Savage G, Villemagne VL, Ellis KA (2016) Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 12, 796-804.
- [8] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097. For more information, visit www.prisma-statement.org.
- [9] Mitchell AJ, 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 Psychiatr Scand*. Dec;130: 439-51. doi: 10.1111/acps.12336.
- [10] Laura A. Rabin, Colette M. Smart, Paul K. Crane, Rebecca E. Amariglio, Lorin M. Berman, Mercè Boada, Rachel F. Buckley, Gaël Chételat, Bruno Dubois, Kathryn A. Ellis, Katherine A. Gifford, Angela L. Jefferson, Frank Jessen, Mindy J. Katz, Richard B. Lipton, Tobias Luck, Paul Maruff, Michelle M. Mielke, José Luis Molinuevo, Farnia Naeem, Audrey Perrotin, Ronald C. Petersen, Lorena Rami, Barry Reisberg, Dorene M. Rentz, Steffi G. Riedel-Heller, Shannon L. Risacher, Octavio Rodriguez, Perminder S. Sachdev, Andrew J. Saykin, Melissa J. Slavin, Beth E. Snitz, Reisa A. Sperling, Caroline Tandetnik, Wiesje M. van der Flier, Michael Wagner, Steffen Wolfsgruber, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sietske A.M. Sikkes, and the Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2015) Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. Sep 24; 48: S63–S86. doi: 10.3233/JAD-150154
- [11] Polcher A, Frommann I, Koppara A, Wolfsgruber S, Jessen F, Wagner M (2017) Face-Name Associative Recognition Deficits in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 56:1185-1196. doi: 10.3233/JAD-160637.
- [12] Snitz B, Yu L, Crane PK, Chang CC, Hughes TF, Ganguli M. (2012) Subjective cognitive complaints of older adults at the population level: an item response theory analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Oct-Dec; 26: 344-51. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bdf.
- [13] Timothy J. Hohman, BA, Lori L. Beason-Held, PhD, Melissa Lamar, PhD, and Susan M. Resnick, PhD (2011) Subjective Cognitive Complaints and Longitudinal Changes in Memory and Brain Function. *Neuropsychology*. Jan; 25: 125–130. Doi: 10.1037/a0020859

[14] Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kölsch H, Luck T, Mösch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Werle J, Weyerer S, Zimmermann T, Maier W, Bickel H. (2007) Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med.* 37: 1753-62. DOI: 10.1017/S0033291707001122.

[15] Dorene M Rentz, Mario A Parra Rodriguez, Rebecca Amariglio, Yaakov Stern, Reisa Sperling, Steven Ferris. (2013) Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimers Res Ther.* Nov 21. 5: 58. doi: 10.1186/alzrt222

[16] Brandy L. Callahan, Joel Ramirez, Courtney Berezuk, Simon Duchesne, Sandra E. Black, and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015) Predicting Alzheimer's disease development: a comparison of cognitive criteria and associated neuroimaging biomarkers. *Alzheimers Res Ther.* 7: 68. doi: 10.1186/s13195-015-0152-z

[17] Emily C. Edmonds, Lisa Delano-Wood, Douglas R. Galasko, David P. Salmon and Mark W. Bondi (2014) Subjective Cognitive Complaints Contribute to Misdiagnosis of Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* Sep; 20: 836–847. doi: 10.1017/S135561771400068X

[18] Lenehan ME, Klekociuk SZ, Summers MJ. (2012) Absence of a relationship between subjective memory complaint and objective memory impairment in mild cognitive impairment (MCI): is it time to abandon subjective memory complaint as an MCI diagnostic criterion? *Int Psychogeriatr.* Sep; 24: 1505-14. doi: 10.1017/S1041610212000695.

[19] Reid LM, Maclulich AM (2006) Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 22 :471-85. Epub 2006 Oct 16. DOI: 10.1159/000096295