

**Relación entre los pacientes con Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) y los cambios morfológicos en la T1 mediante la técnica de Imagen por Resonancia Magnética (MRI):  
Trabajo de revisión bibliográfica.**

Estefanía Martín Sánchez

Tutores:

Daniel Ferreira Padilla

José D. Barroso Ribal

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Curso Académico 2016/2017

Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología

Facultad de Psicología

Universidad de La Laguna

## Resumen

La técnica MRI (imagen estructural por resonancia magnética) es una de las más utilizadas para detectar cambios en estructuras cerebrales como posibles biomarcadores, y de la que se tiene mucha información al respecto para la detección precoz de EA (enfermedad de Alzheimer).

**Objetivo:** hacer una revisión sistemática sobre los cambios morfológicos en T1 mediante MRI en personas con Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS) en estructuras cerebrales que conforman el diagnóstico de EA.

**Criterios de inclusión:** estudios que (1) destinados a la población de mediana o mayor edad, principalmente aquella con quejas cognitivas subjetivas, (2) (además de sujetos con DCS), grupos de control formado por sujetos sanos y/o sujetos con EA o algún otro tipo de demencia, (3) todos con al menos una resonancia magnética, pudiendo habérsela hecho con anterioridad o durante el estudio, (4) estudios transversales o longitudinales, Por otro lado, informes que (1) estuvieran escritos en español, o en inglés.

**Resultados:** se observa un patrón de deterioro en estructuras cerebral cuando comparamos DCS, con controles normales, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y EA.

Palabras claves: deterioro cognitivo subjetivo, grosor cortical, volumen cortical e imagen estructural por resonancia magnética.

## Abstract

The MRI technique is one of the most used to detect changes in brain structures as potential biomarkers, and there is much information available from it for the early detection of AD (Alzheimer's disease).

**Objective:** to perform a systematic review on morphological changes in T1 by MRI in people with Subjective Cognitive Impairment (DCS) in brain structures that make up the diagnosis of AD.

**Eligibility criteria:** studies that (1) aimed at the population of medium or older age, mainly that with subjective cognitive complaints, (2) (in addition to subjects with DCS), control groups formed by healthy subjects and / or subjects with AD or Some other type of dementia, (3) all with at least one MRI, which may have been done before or during the study, (4) cross-sectional or longitudinal studies. On the other hand, reports that were (1) written in Spanish, or in English.

**Results:** there is a pattern of deterioration in brain structures when we compared DCS, with normal controls, Mild Cognitive Impairment (MCI) and AD.

Key words: subjective cognitive decline, cortical thickness, cortical volumen and magnetic resonance imaging

## Introducción:

El envejecimiento es una etapa de la vida en la que existen numerosas diferencias interpersonales, es decir, cada persona lo experimenta de una manera diferente. Por tanto, no existe un único patrón de envejecimiento para toda la población. En general, se pueden establecer dos tipos de envejecimiento, el normal y el patológico. Llamamos envejecimiento normal, al deterioro cognitivo causado por la edad, debido a los cambios que se producen en el cerebro sano al envejecer. Los factores que más influyen en el tipo y ritmo de deterioro son el estado de salud general, factores hereditarios, nivel de actividad física, nivel educativo y/o cultural y factores económicos, sociales y familiares. Sin embargo, existe una parte de la población la cual sufre este deterioro de la vejez de una manera más intensa, es a lo que nos referimos con envejecimiento patológico.

En el apartado del envejecimiento patológico, la enfermedad de Alzheimer (EA) se define por ser una entidad clínico-patológica neurodegenerativa caracterizada por un deterioro progresivo de múltiples funciones cognitivas (clínicamente) y la presencia de placas neuríticas hipocorticales y ovillos neurofibrilares (patológicamente). Además, el consenso entre los integrantes del “*The National Institute on Aging-Alzheimer’s Association preclínica-AD*” (NIA-AA), propone unas etapas en el desarrollo de la EA (Jack et al., 2012): (1) una etapa preclínica, donde no se objetiva deterioro en las pruebas de evaluación estandarizadas pero existe la evidencia de biomarcadores para la EA, (2) un Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debido a EA, en el cual existe un deterioro objetivado en las pruebas estandarizadas, en la memoria u otros dominios cognitivos, y la presencia de biomarcadores patológicos indicando EA y (3) Demencia debida a EA, donde hay un deterioro cognitivo objetivado, presencia de biomarcadores patológicos para la EA y dependencia funcional.

En adición, según McKhann et al. (2011), existen varios criterios para diagnosticar cada tipo de EA, pudiendo ser EA probable, posible o fisiopatológicamente probada. Los criterios centrales de la primera son: (1) inicio insidioso, (2) historia bien definida de empeoramiento cognitivo, obtenida mediante informe u observación y (3) los déficits cognitivos iniciales y más destacados son evidentes en la historia y el examen clínico en una de las dos siguientes categorías: presentación amnésica o presentación no amnésica. Dentro de esta categoría se podría diferenciar entre demencia con EA probable con nivel de certeza incrementado (pudiendo ser con declive cognitivo documentado o en un portador de una mutación genética causante de EA) o con evidencia de proceso fisiopatológico (atendiendo principalmente a los biomarcadores de EA: biomarcadores de depósito, medidos mediante el líquido cefalorraquídeo [LCF] o la tomografía por emisión de positrones [PET] o de lesión, mediante LCF, PET o neuroimagen). Los criterios centrales de la segunda nombrada son: (1) curso atípico o (2) presentación de etiología mixta. Dentro de esta categoría también encontramos una Demencia por EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico. Y, finalmente, la Demencia por EA fisiopatológicamente probada se diagnostica cuando el paciente cumple los criterios clínicos y cognitivos para demencia por EA probable y, además, en el

examen neuropatológico, con criterios ampliamente aceptados, se demuestra la presencia de patología de EA.

En los últimos años se ha evidenciado un aumento en el número de casos de personas que se encuentra en la etapa de la vejez. Esto quiere decir que, la edad de supervivencia de los mayores se ha incrementado, por lo tanto, a mayor número de personas en esta etapa, mayor es la probabilidad de que exista algún caso de demencia. Dentro del apartado del envejecimiento patológico, nos encontramos con que la EA es la forma más común de demencia. En nuestra sociedad, en torno a un 20% de los mayores sufre Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Petersen et al., 2010) y, entre un 5-10% desarrolla demencia (Plassma et al., 2007). Para conocer la importancia que tiene este tipo de demencia, el *"Informe Mundial sobre el Alzheimer"* publicó en 2015 que se estimaba que eran alrededor de 46.8 millones de personas que viven con demencia en el mundo. Además, se proyectó que ese número de persona se duplicaría por cada 20 años que fueran pasando, alcanzando pues los 74.7 millones en el 2030 y los 131.5 millones en el 2050. Esto significa un aumento del 12%-13% más de las informadas en el Informe Mundial sobre el Alzheimer publicado en el año 2009. La prevalencia de este tipo de demencia en cualquier lado del mundo estaba, en el 2015, entre el 5.6% y 7.6%. Para el 2015 se estimaban más de 9,9 millones de casos nuevos de demencia cada año en el mundo, lo que implica un caso nuevo cada 3.2 segundos. Estas estimaciones son casi un 30% más elevadas que el número de casos nuevos que se calculó para el 2010.

Con este aumento de la probabilidad de ocurrencia, cada vez hay más artículos y estudios destinados a conocer las causas de este envejecimiento patológico y saber si hay posibilidades para prevenirlas, o, por lo menos, detectarlas con tiempo y actuar de una manera adecuada, mejorando la calidad de vida de estas personas. Por eso se ha incrementado la curiosidad por el Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS), debido a que, la presencia de biomarcadores característicos de la EA podría ser predictor de ésta misma en un futuro.

El DCS, o etapa preclínica de EA, se define por una evidencia de biomarcadores para la EA y un sutil empeoramiento en el rendimiento cognitivo, que no alcanza los niveles de deterioro requeridos para el diagnóstico de DCL (Jessen et al., 2014). Además es un término en el que no ha habido una gran consistencia en cuanto a su definición y que podría ser tratado como un posible predictor de demencia en personas mayores.

Con respecto a la baja consistencia en su definición, el grupo de trabajo *'Subjective Cognitive Decline Initiative'* (SCD-I) propuso una serie de criterios con la finalidad de facilitar el diagnóstico de las personas con DCS. También presentó características específicas, haciendo referencia a DCS, que aumenta la probabilidad de desembocar en EA. Por último, otro de los aportes a esta definición, fueron los criterios para estandarizar la investigación de DCS (Jessen et al. 2014).

**Tabla 1:** Criterios de inclusión y exclusión de DCS.

Criterios de investigación para DCS
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Autopercepción de un declive persistente de la capacidad cognitiva en comparación con una situación anterior normal, y no está relacionado con un evento agudo.</li><li>2. El rendimiento mostrado en las pruebas cognitivas estandarizadas aplicadas al paciente, utilizadas para la clasificación de DCL o EA prodrómica, es propio al de la edad, el género, la educación.</li></ol>
1 y 2 deben estar presentes.
Criterios de exclusión:
<ol style="list-style-type: none"><li>1. DCL, EA prodrómica o demencia.</li><li>2. Puede explicarse por un estado psiquiátrico o enfermedad neurológica (aparte de AD), trastorno médico, medicación o el uso de sustancias.</li></ol>
Síntomas individuales de depresión o ansiedad, que no alcanzan el umbral de un trastorno, no se consideran criterios de exclusión.

Nota: Traducido de: Jessen et al. (2014).

**Tabla 2:** Características sugeridas para la codificación en estudios de DCS.

Características sugeridas para la codificación en estudios de SCD
- Escenario en el que se expresa el DCS:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Entorno médico: (a) clínica de memoria y (b) médico clínico.</li><li>• Población General.</li><li>• Muestra de voluntarios, reclutados a través de la publicidad.</li><li>• Otra a especificar.</li></ul>
- Asociación entre DCS y la búsqueda de ayuda médica (si/no).
- Informe de DCS (espontánea/bajo petición).
- Duración del DCS (número de años).
- Edad de inicio del DCS.
- Disminución subjetiva de la memoria (si/no, y especificar tipo).
- Disminución subjetiva en dominios que no pertenecen a la memoria (si/no y especificar dominio).
- Preocupaciones asociadas al DCS (si/no).
- Sensación de peor rendimiento que los otros del mismo grupo de edad (si/no).
- Asociación entre DCS y la percepción de incapacidad (si/no).
- Confirmación de deterioro cognitivo por un informante (si/no).
- Puntuación en una escala de depresión y puntuación en una escala de ansiedad.
- APOE genotipo, si está disponible.

Nota: Traducido de: Jessen et al. (2014).

**Tabla 3:** Características para el aumento de EA preclínico en personas con DCS.

Características que aumentan la probabilidad de EA preclínico en personas con DCS (DCS plus)
<ul style="list-style-type: none"><li>- Declive subjetivo en la memoria en mayor medida, en lugar de otros dominios.</li><li>- Inicio de DCS en los últimos 5 años.</li><li>- Edad de inicio del DCS a los 60 años o mayor.</li><li>- Preocupaciones asociadas al DCS.</li><li>- Sensación de un peor rendimiento que los de su mismo grupo de edad.</li></ul>
Si está disponible o es posible su obtención en el restudio respectivo:
<ul style="list-style-type: none"><li>- Confirmación de deterioro cognitivo por un informante.</li><li>- Presencia de APOE genotipo <math>\epsilon 4</math>.</li><li>- Evidencia de biomarcador para EA, característico de la etapa preclínica de EA.</li></ul>

Nota: Traducido de: Jessen et al. (2014).

En cuanto al valor predictor por la presencia de biomarcadores característicos del diagnóstico de la EA, hay que destacar que existe toda una gran multitud de biomarcadores, pero los más utilizados en el ámbito de la clínica y la investigación son el alelo  $\epsilon 4$ , la proteína  $\beta$ -amiloide, la Tau total y la hiperfosforilada, cuyos niveles son obtenidos a través del líquido cefalorraquídeo (mediante una punción lumbar) y la neurodegeneración, tanto de la Sustancia Gris (SG) como de la Sustancia Blanca (SB), la cual se puede obtener a través de resonancia magnética (con secuencias ponderadas en T1 y en DTI, respectivamente).

Uno de los métodos que se puede utilizar con el paciente en vivo son los de neuroimagen, concretamente las imágenes de resonancia magnética (MRI). Este método nos permite ver las imágenes de la corteza cerebral y poder evaluar, no sólo su aspecto general, sino también, poder aplicar métodos de volumetría que puedan darnos una orientación sobre el volumen de aquellas zonas que son más sensibles a la aparición de la EA, como es la corteza entorrinal (CE) en particular y todo el lóbulo temporal medial (LTM), que incluye corteza entorrinal, formación hipocampal y amígdala. Otra ventaja de las imágenes de RM es que tenemos la posibilidad de realizar distintos planos de corte en función de cuál pueda ser la más favorable para el estudio de la zona que necesitamos. Por tanto, mediante esta técnica podemos obtener aquellos biomarcadores de lesión en el cerebro de las personas.

El uso del MRI en pacientes con DCS ha permitido en numerosos estudios ver realmente si existe algún deterioro en esas zonas que forman la neurodegeneración del Alzheimer. El subcampo C1 del hipocampo se divulga generalmente como la región atrófica más temprana y más significativa en la EA junto con el subículo, esto se ha visto contrastado en varios estudios, como por ejemplo en La Joie et al. 2013 y Mueller et al. 2010. En otros, como en Chetelat et al. 2008 y Apostolova et al. 2006, se ha demostrado que la disminución del volumen de CA1 es predictiva de la disminución cognitiva futura en paciente con DCL e incluso en sujetos sanos (Apostolova et al. 2010). También, hay autores que confirman que el proceso neuropatológico se origina en el LTM, incluyendo el hipocampo y la corteza parahipocampal (GPH) (Braak, Braak, 1991). Otra zona que también se ve atrofiada en EA es la amígdala, Herzog, Kemper, 1980 y Scott, DeKosky, Scheff, 1991 han demostrado la existencia de atrofia en regiones de la amígdala en sujetos con EA. En

conclusión, lo que se ha visto, es que en DCS se produce un deterioro de las estructuras cerebrales que forman el diagnóstico de EA, pero con menor intensidad, y que esto puede estar relacionado con una continuidad hacia DCL y, más tarde, hacia EA.

El objetivo de este trabajo de fin de grado (TFG) es hacer una revisión sistemática sobre la relación entre los cambios morfológicos producidos en T1 en las estructuras cerebrales que configuran el diagnóstico de EA utilizando la técnica de MRI y la presencia de Deterioro Cognitivo Subjetivo.

## **Método**

La revisión sistemática que se presenta en este TFG ha seguido los pasos y recomendaciones que ofrece la guía PRISMA.

### ***Criterios de selección***

Las características que buscamos en los estudios elegidos fueron que (1) estuvieran destinados a la población de cuarenta años o más, (2) que tuvieran quejas cognitivas subjetivas. (3) Dentro de la población que participaba en los estudios, además de los nombrados con anterioridad, debería de haber grupos de control formado por sujetos sanos y/o sujetos con EA o algún otro tipo de demencia. (3) Todos los participantes tenían que presentar al menos una resonancia magnética, pudiendo habérsela hecho con anterioridad o durante el estudio. (4) También, que fueran estudios transversales o longitudinales, en los cuales se expusieran las diferencias entre el grupo de SCD y sujetos sanos y/o EA y/u otro tipo de demencia. Por otro lado, las características de los informes fueron básicamente que (1) estuvieran escritos en español, o en inglés. En adición, se excluyeron aquellos estudios en los que (1) no hubieran utilizado métodos adecuados para corroborar que las quejas cognitivas no fueran objetivables y (2) donde la población fuera menor de la mediana edad adulta (infantiles, jóvenes y adultos jóvenes).

### ***Fuentes de información***

Las fuentes de información utilizadas para la búsqueda de todos los artículos fueron las bases de datos del PubMed, PsicArticle y SCOPUS.

### ***Búsqueda***

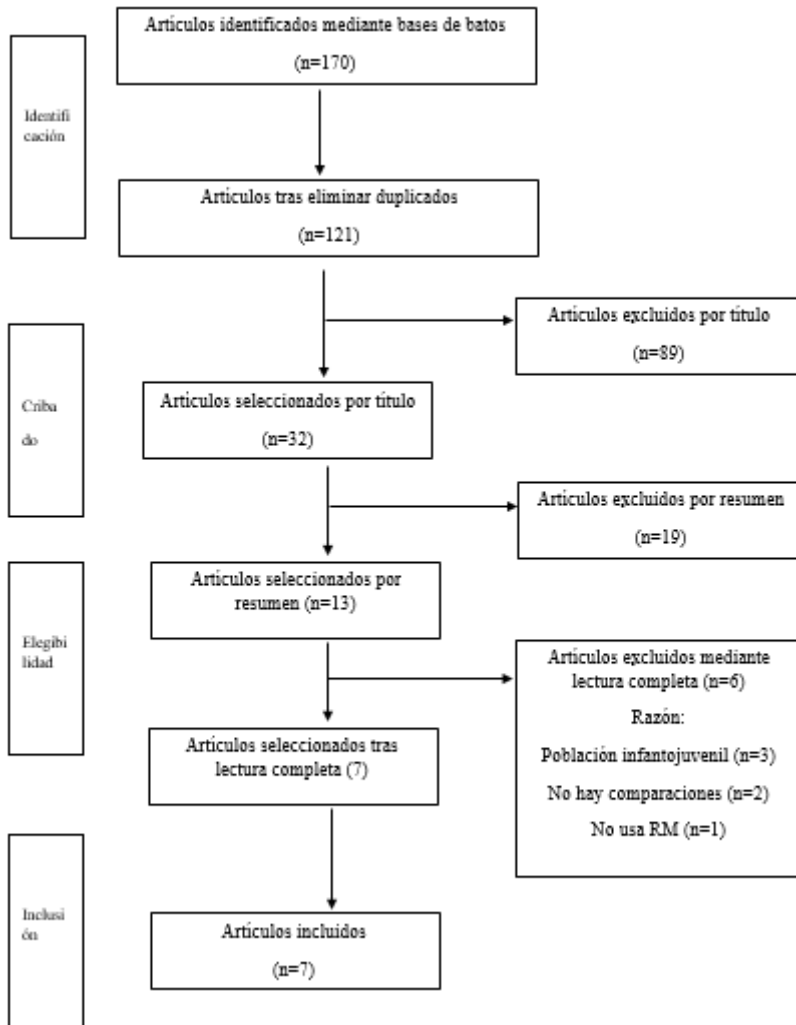
La búsqueda electrónica se llevó a cabo utilizando una serie de keywords; SCD, cortical thickness, cortical volumen, subjective cognitive decline, SMD, subjective memory decline, SCI y subjective cognitive impairment. Se utilizaron tanto las extensiones de las siglas como las mismas ya que la variedad de artículos aumentaba cuando se ponían desarrolladas, y que, con las iniciales solamente, aparecían muchos otros artículos que hacían referencia a otras enfermedades/trastornos a los que se les denomina con las mismas siglas. También, hay que destacar que se utilizaron otras variables del DCS por la razón de que este término hace referencia a las quejas subjetivas cognitivas desde hace muy poco tiempo (2014) y, por eso, se tuvo en cuenta utilizar otros similares. En total, fueron 12 estrategias de búsqueda (adjuntadas en el Anexo I).

### ***Selección de estudios***

La búsqueda y, posteriormente, la revisión, fueron realizadas en primer lugar por un revisor, y, si hiciera falta, se acudió a un segundo revisor (tutor encargado de la corrección del TFG). Se encontró un total de 170 estudios. Eliminando las repetidos, nos quedamos con 121 referencias. De este total, 32 fueron seleccionados por el título. Se redujo la búsqueda a 13 artículos tras leer los resúmenes de cada uno de ellos. Finalmente, aplicando los criterios nombrados anteriormente de selección, fueron 7 los que sirvieron de referencia para elaborar el presente trabajo.



**Figura 1: Proceso de selección (diagrama de flujo).**



### **Proceso de selección de datos**

Para la extracción de los datos de los estudios elegidos, en primer lugar, se hizo un resumen de cada uno de ellos con la información necesaria y, luego, se volcó toda la información en una hoja de cálculo para ordenarla. La información que se tuvo en cuenta de cada uno de los artículos fue: los autores que participaron en cada uno de ellos, los números de participantes y comparaciones que realizaron dichos artículos, la edad media de la muestra, tipo de escáner utilizado, la técnica empleada para el análisis de la MRI, los criterios aplicados para delimitar cada una de las muestras, las áreas cerebrales a las que se refirió el estudio y los resultados principales con cada una de las comparaciones hechas entre los grupos.

### **Lista de datos**

Las variables que se han tenido en cuenta a la hora de exponer los datos son las puntuaciones en depresión de los pacientes, que estas puntuaciones no sean significativas como para poder explicar las quejas cognitivas subjetivas (QCS). Por otro lado, también se ha modulado la edad de los participantes, los cuales deberían de estar en un rango de edad entre

normal y avanzada, de 40 años hacia adelante. Las quejas subjetivas es otro de las variables importante a la hora de hablar de resultados, estas se midieron de manera auto-informada a los clínicos de cada uno de los pacientes en los diferentes estudios, en un test con varios ítems haciendo referencia a estas quejas o bien, tan sólo con una pregunta en la que el paciente informaba de dichas QCS, respondiendo si él creía que su memoria había empeorado con respecto al pasado. Además, el hecho de que presentaran QSC iba paralelo al hecho de que este déficit no fuera observable en ninguna de las pruebas de rendimiento cognitivo objetivo.

## **Resultados de la búsqueda**

### ***Objetivos de los estudios***

Los objetivos de todos los artículos han sido estudiar las estructuras cerebrales que muestran atrofia en el diagnóstico de la EA en personas con DCS, para conocer si existe diferencia entre los controles sanos de cada uno de los artículos y relacionarlas con cambios tempranos en la EA. Se diferencian, en cambio en que se han centrado en diferentes regiones cerebrales. En conjunto, las regiones de los siete estudios fueron el hipocampo, subcampos del hipocampo, corteza hipocampal, corteza entorrinal, corteza fusiforme, corteza cingulada, parietal inferior y amígdala.

El desarrollo de las zonas investigadas por cada uno de los estudios se puede encontrar en el Anexo II, en '*características de los estudios incluidos*'.

### ***Métodos de los estudios***

De los siete estudios, tan sólo uno fue longitudinal, los demás fueron transversales.

Entre los criterios utilizados para delimitar a las personas con DCS, en los distintos artículos, ninguno incluyó una prueba estandarizada para denominarlas. Se basaban todos en que estas personas no presentaran un déficit de rendimiento objetivo en la batería de pruebas neuropsicológicas (rendimiento dentro del rango de normalidad ajustado a edad, sexo y educación), que fueran recluidas de alguna clínica de memoria, además de que se contara con la información del propio sujeto sobre el sentimiento de empeoramiento de las funciones cognitivas, tan sólo Tepest et al. (2008) y Striepens et al. (2010) añadieron la información proveniente de un observador que podría ser un cónyuge o pariente cercano, el cual debería haber notado dicho declive cognitivo. En contraste, Perrotin et al. (2015) y Schultz et al. (2015), añadieron un cuestionario sobre las quejas subjetivas, el primero era de 10 ítems sobre éstas y el segundo tan sólo una pregunta. Además, el criterio de un determinado momento de inicio de estas quejas sólo lo incluyen Meiberth et al. (2015), Striepens et al. (2010), los cuales ponen un límite de inicio de hace 10 años como mucho, Tepest et al. (2008) y Jessen et al. (2006), que lo ponen en 5 años.

En cuando a las características sociodemográficas entre grupos, sólo hubo una diferencia de género en Schultz et al. (2015), donde en ambos grupos el porcentaje que participaba era mayormente de mujeres (DCS vs

Controles Sanos). En Meiberth et al. (2015) la edad fue tan sólo ligeramente más alta en DCS que los controles, pero esto no fue significativo. Además, los años de educación fue significativamente menor en las personas con EA en comparación con controles sanos en Tepest et al. (2008) y Jessen et al. (2006).

Los tres artículos que incluyen población con EA (véase en el Anexo II) compartieron los mismos criterios para clasificar a estas personas, el de diagnóstico probable de Enfermedad de Alzheimer según NINCDS-ADRDA. Igual ocurre con la clasificación de DCL en aquellos estudios que los incluyeron, eran personas con 1,5 desviaciones por debajo del rango normal ajustado a la edad, sexo y educación, pero sin deterioro en la vida diaria de los mismos. También tenían que proceder de una clínica de memoria.

Por otro lado, todos los sujetos que participaron como controles fueron recluidos por anuncios o de boca en boca, no tenían que tener quejas de memoria y tener un rendimiento normal en la batería de pruebas neuropsicológicas aplicadas.

Todos los sujetos pasaron por una batería de pruebas neuropsicológicas, que medían los dominios básicos de la memoria y la cognición global. Además, todos los estudios excluyeron aquellas personas que puntuaran en depresión en la escala que se aplicó en cada uno de ellos.

## **Resultados**

Se ha hecho la clasificación de los resultados por zonas cerebrales y comparaciones entre grupo ya que son las dos variables que más dan a debate a la hora de comparar los distintos estudios.

Diferencias significativas en la zona cerebral del hipocampo, en cuanto a la comparación DCS vs Controles Sanos, las encontramos en Perrotin et al. (2015), Striepens et al. (2010), Jessen et al. (2006) y van de Flier et al. (2004). Los dos primeros han utilizado un escáner de 3.0T., mientras que el otro, uno de 1,5T. Schultz et al. (2015), no obtuvo diferencias entre estos grupos en el hipocampo. En Meiberth no se habla del hipocampo ya que utiliza la reducción del grosor cortical (CTh), forma por la que esta zona cerebral no es capturada, por eso se centra en dos zonas cerebrales vecinas. Tepest et al. (2008) sólo encontró diferencias entre este grupo en el hipocampo en DCS a nivel de tendencia, no significativo, mostrando el mismo patrón de atrofia entre DCS, DCL Y EA. Jessen también encontró diferencias sólo a nivel de tendencia en el hipocampo izquierdo, el derecho no las tenía. Van de Flier et al. (2004) encuentra lo mismo que el anterior, con la característica de que sí es significativo. Además, encontramos mayor detalle en cuando a la definición de la atrofia del hipocampo en Perrotin et al. (2015), ya que se centró únicamente en esta zona, incluyendo los subcampos del hipocampo. En estos subcampos encontró diferencias significativas en la CA1 y en el subículo. En cuanto a la comparación DCL vs Controles sanos, encontramos diferencias significativas en el grupo DCL en Tepest et al. (2008) y Jessen et al. (2006). Los demás artículos no incluían a esta población. En Tepest et al. (2008), en conjunto, ambos hemisferios, se ve una tendencia de disminución del hipocampo, y una disminución significativa de la variable LZ (zona lateral), lo que muestra una deformación hacia dentro, no obstante, por separado, la tendencia de

significación sólo se mostraba en el hipocampo izquierdo y LZ izquierda. Jessen et al. (2006) encuentra diferencias significativas en DCL, sobre todo en el hipocampo izquierdo. Por último, en esta región cerebral, en la comparación EA vs Controles Sanos, se encuentran Perrotin et al. (20015), Tepest et al. (2008) y Jessen et al. (2006). Estos encontraron volúmenes del hipocampo combinado reducidos en EA, pero el segundo autor declara que es significativamente más pequeño el izquierdo cuando se hace un análisis por separado, mientras que el último encuentra significativo los dos. Además, Jessen et al. (2006) también encontró diferencias significativas en las los tres subcampos que delimitó en el hipocampo, con mayor atrofia que en DCS.

En segundo lugar, otra zona de interés estudiada en los artículos es la corteza entorrinal. Diferencias significativas entre la comparación de DCS vs Controles Sanos, las encontramos en el grupo DCS en los artículos Schultz et al. (2015), Meiberth et al. (2015), Striepens et al. (2010) y Jessen et al. (2006). La corteza entorrinal sigue el mismo patrón en esta comparación como se vio en la estructura cerebral anterior, es decir, es significativamente menor en pacientes con DCS, sin embargo, el estudio de Meiberth et al. (2015) sólo demostró ser significativamente menor la izquierda, la derecha no tenía diferencias. En la comparación DCL vs Controles Sanos, encontramos diferencias significativas en la corteza entorrinal de los pacientes de DCL en Jessen et al. (2006), donde se expone que es significativamente más pequeño que los controles sanos, y más, también, que en los de DCS. El mismo artículo es el que encuentra diferencias significativas en la comparación EA vs Controles Sanos, siendo la corteza entorrinal de los primeros más pequeños que los segundos, y más pequeña también que los otros dos grupos existentes.

La corteza fusiforme, corteza cingulada y parietal inferior, sólo fueron puestas en estudio por Schultz et al. (2015), el cual encontró diferencias significativas para los grupos DCS con respecto a los controles sanos, siendo estas zonas más pequeñas que la de los últimos, viéndose el inicio del deterioro de la EA.

Por último, la amígdala fue una estructura cerebral estudiada por Schultz et al. (2015) y Striepens et al. (2010). Esa zona fue significativamente más pequeña en DCS en comparación con los controles sanos (es la única comparación que se hace con esta estructura cerebral). Pero, además, el segundo artículo hace un análisis de las amígdalas derechas e izquierdas, y observa que la derecha es significativamente menor, la izquierda no tiene diferencia significativa.

## Discusión

Una vez hecho la comparación entre los distintos artículos incluidos en este trabajo de fin de grado, se puede concluir que realmente existe una relación entre atrofia en estructuras cerebrales que forman el diagnóstico de EA utilizando la técnica de MRI y personas con DCS.

A nivel macroestructural, encontramos realmente la morfología de estas regiones degeneradas en DCS en comparación con los controles sanos. Pero, además de existir un déficit con respecto a éstos, vemos que, en comparación con los demás grupos, DCL y EA, existe una progresión patológica en el cerebro. Esto quiere decir que, en DCS, estas zonas cerebrales se encuentran dañadas, pero, el déficit es menor que en el DCL y, mucho menos aún, que en la EA. Igual ocurre si comparamos DCL con EA, donde existe una atrofia cerebral en el primer grupo, pero es menor que en los segundos. Por eso hablamos de una posible progresión patológica, porque va aumentando el deterioro de las estructuras cerebrales conforme aumenta en gravedad del diagnóstico hacia la demencia. Se habla del siguiente proceso neurodegenerativo: Persona Sana<DCS<DCL<EA.

Siguiendo la literatura, las alteraciones en la EA están tipificadas por atrofia generalmente simétrica y difusa de los giros cerebrales, que se evidencia en la disminución del espesor de las circunvoluciones, aumento de la profundidad de los surcos, dilatación del sistema ventricular y disminución del peso y volumen cerebral. Esta atrofia afecta más frecuentemente a los lóbulos temporales (Guimerà, Gironès y Cruz-Sánchez, 2002). Y, en los estudios seleccionados vemos como las estructuras cerebrales que estudian tienen que ver con el LTM de ambos hemisferios del cerebro. Destacar que la región más estudiada es el hipocampo, ya que se ha visto que el comienzo de la atrofia en esta demencia comienza por él, específicamente por el subcampo CA1 (La Joie et al. 2013 y Mueller et al. 2010).

Por tanto, se verifica lo que se ha encontrado en numerosos estudios, como por ejemplo en Kryscio et al. (2012), donde sus autores afirman que los sujetos que presentan quejas subjetivas cognitivas tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo futuro y tienen niveles más altos de neuropatología de Alzheimer en sus cerebros, incluso cuando el deterioro cognitivo no se llega a producir.

Como punto fuerte del TFG, está el hecho de haberse basado en el PRISMA, con una metodología rigurosa y, también el hecho de contar con un tutor que supervisara los avances hechos por el alumno del presente trabajo. Además, el hecho de que los objetivos de todos los artículos estuvieran destinados a lo mismo, también fue favorecedor. Como punto débil, que el término DCS sea un término nuevo, ha complicado la búsqueda, ya que se han tenido que utilizar los términos con los que se le caracterizaba anteriormente, haciendo una lectura rigurosa de tales estudios teniendo en cuenta nuestros criterios de inclusión y exclusión, eliminando aquellos que utilizaban dicho término para referirse a DCL o que hacían referencia a otro trastorno/enfermedad que no tenía relación con las quejas subjetivas.

Existen varios apartados que se deberían mejorar dentro de los artículos encontrados. En futuras investigaciones, es necesario crear unos criterios de exclusión únicos para un estudio realizado para este ámbito. En el presente trabajo, los criterios de exclusión de todos los artículos para todos los sujetos convergen en que la depresión es una variable que hay que eliminar de los mismos, ya que puede ser la causante de las propias quejas subjetivas. También tienen en cuenta que, las QCS no tienen que ser causadas por alguna medicación que interfiera en la cognición o algún otra condición médica o condición psicoafectiva. Además, ninguno de los participantes tiene que tener un trastorno neurológico importante, enfermedad psiquiátrica ni anomalías en la RM (resonancia magnética). Tampoco, las personas con DCL o EA deben tener alguna comorbilidad médica que explique mejor la demencia. No obstante, tan sólo Perrotin et al. (2015) incluye antecedentes de alcoholismo, abuso de drogas como excluyente para sus participantes. También hay que destacar que Meiberth et al. (2015), Striepens et al. (2010), Tepest et al. (2008) y Jessen et al. (2006) cuentan como criterio de exclusión, además de la condición médica, neurológica o psiquiátrica presente, con una historia pasada de los mismos. Y, por último, tan sólo los últimos tres nombrados eliminan de sus estudios a los que padezcan de Parkinson o epilepsia. Por otro lado, sería bueno utilizar escáneres de 3.0 Tesla, ya que les ofrecería más sensibilidad a los estudios. También el incluir criterios de selección estandarizados para los sujetos con DCS, de este modo se aumentaría la homogeneidad de la muestra y mayor fiabilidad en los estudios. Otro dato a tener en cuenta en próximos artículos sería que se hicieran investigaciones sobre otras zonas cerebrales, y no sólo centrarse en las específicas de la EA, para ver si existen otras zonas afectadas en esta etapa. Y, por último, realizar más estudios longitudinales, ya que esto serviría para conocer de manera estimada el tiempo que transcurre desde que se empieza a tener quejas cognitivas subjetivas hasta que se desarrolla un DCL y luego, EA o cualquier otro tipo de demencia. El otro lado positivo de utilizar estudios longitudinales es que, teniendo un mayor conocimiento de esta progresión patológica, se podría intervenir de manera temprana y, así, atrasar lo más posible la futura neurodegeneración.

En conclusión, se confirma, como hemos dicho anteriormente, la existencia de estructuras cerebrales degeneradas, principalmente en el LTM, que forman el diagnóstico de EA, en personas con DCS. No obstante, no hay que dar por hecho la existencia al cien por cien de esta relación, por lo que se sugiere que se siga investigando para profundizar más en este ámbito.

## Referencias Bibliográficas

- Apostolova LG, Mosconi L, Thompson PM, Green AE, Hwang KS, Ramirez A, Mistur R, Tsui WH, de Leon MJ (2010) Subregional hippocampal atrophy predicts. Alzheimer 's dementia in the cognitively normal. *Neurobiol Aging* 31, 1077-1088.
- Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 63, 693-699.
- Arantxa Guimerà, Xavier Gironès, Félix F. Cruz-Sánchez, (2002). Instituto de Ciencias Neurológicas y Gerontológicas, Universitat Internacional de Catalunya, *Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer*. REV ESP PATOL 2002; Vol 35, n.º 1: 21-48.
- Audrey Perrotin, Robin de Flores, Franck Lambertone, G´eraldine Poisnela, Renaud La Joiea, Vincent de la Sayettea, Florence M´ezengea, Cl´emence Tomadessoa, Brigitte Landeaua, B´eatrice Desgrangesa, and Ga¨el Ch´etelata, (2015), Journal of Alzheimer’s Disease. *Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline*. S141–S150.
- Braak H, Braak E (1991) *Neuropatho-logical staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl) 82: 239 –259.
- Chetelat´ G, Fouquet M, Kalpouzos G, Denghien I, De la Sayette V, Viader F, Mezenge´ F, Landeau B, Baron JC, Eustache F, Desgranges B (2008) Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia* 46, 1721-1731.
- Dix Meiberth, Lukas Scheef, Steffen Wolfsgrubera, Henning Boecker, Wolfgang Block, Frank Träber, Susanne Erk, Michael T. Heneka, Heike Jacobi, Annika Spottke, Henrik Walter, Michael Wagner, Xiaochen Hu and Frank Jessen, (2015). Journal of Alzheimer’s Disease: *Cortical Thinning in Individuals with Subjective Memory Impairment*. 139–146.
- Frank Jessen, Ludger Feyen, Katrin Freymanna, Ralf Tepest, Wolfgang Maier, Reinhard Heun, Hans-H. Schild, Lukas Scheef, (2006). Neurobiology of

Aging: *Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment*. 1751–1756.

Guy M. McKhann, David S. Knopman, Howard Chertko , Bradley T. Hyman, Clifford R. Jack, Jr, Claudia H. Kawas, William E. Klunk, Walter J. Koroshetz, Jennifer J. Manly, Richard Mayeux, Richard C. Mohs, John C. Morris, Martin N. Rossor, Philip Scheltens, Maria C. Carrillo, Bill Thies, Sandra Weintraub, Creighton H. Phelps (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7, 263–269

Herzog AG. y Kemper TL. (1980). *Amygdaloid changes in aging and dementia*. Arch Neurol., 37: 625-629.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Vemuri, P., Lowe, V., ... Roberts, R. O. (2012). An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 71(6), 765-775.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Glodzik, L. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852. Recopilado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317324/>.

José D. Barroso Ribal, (2016). Universidad de la Laguna, España: Deterioro Cognitivo en procesos neurodegenerativos (tema 5). *Neuropsicología Clínica*.

La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuvre L, Belliard S, Eustache F, Desgranges B, Chételat G (2013) Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer 's disease and semantic dementia. *Neuroimagen* 30, 155-162.

Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW (2010) Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer 's disease. *Hum Brain Mapp* 31, 1339-1347.

Nadine Striepens, Lukas Scheef, Andrea Wind, Julius Popp, Annika Spottke, Déirdre Cooper-Mahkorn, Husam Suliman, Michael Wagner, Hans H.



- Schild, Frank Jessen, (2010). *Dement Geriatr Cogn Disord: Volume Loss of the Medial Temporal Lobe Structures in Subjective Memory Impairment*. 29:75–81.
- Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S. Geda, Y.E., Roberts, R.O., Cha, R.H., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Tangalos, E.G., Ivnik, R.J. y Rocca, W.A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging*. *Neurology*, 75, 889-897.
- Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L., Steffens, D.C., Willis, R.J. y Wallace, R.B. (2007). Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*, 29, 125-132.
- Ralf Tepest, Lei Wang, John G. Csernansky, Philip Neubert, Reinhard Heun, Lukas Scheef, Frank Jessen, (2008). *Dement Geriatr Cogn Disord: Hippocampal Surface Analysis in Subjective Memory Impairment, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia*. 26:323–329.
- Richard J. Kryscio, Erin L. Abner, Gregory E. Cooper, David W. Fardo, Gregory A. Jicha, Peter T. Nelson et al. Self-reported memory complaints. *Neurology* 2014; digital object identifier (doi): 10.1212/WNL.0000000000000856.
- Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, Bendlin BB, LaRue A, Hermann BP<sup>6</sup>, Rowley HA, Asthana S, Sager MA, Johnson SC, Okonkwo OC, (2015). Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring: *Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD*. 1;1(1):33-40.
- Scott SA., DeKosky ST., Scheff SW. (1994). *Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction*. *Neurology*, 41: 351-356.
- Wiesje M. van der Flier, Mark A. van Buchem, Annelies W. E. Weverling-Rijnsburger, Elisabeth R. Mutsaers, Eduard L. E. M. Bollen, Faiza Admiraal-Behloul, Rudi G. J. Westendorp, Huub A. M. Middelkoop, (2004). *J Neurol: Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes*. 25: 671–675

## **Anexo I**

- SCD cortical thickness.
- SCD cortical volume.
- Subjective Cognitive Decline cortical thickness.
- Subjective Cognitive Decline cortical volume.
- SMD cortical thickness.
- SMD cortical volume.
- Subjective Memory Decline cortical thickness.
- Subjective Memory Decline cortical volume.
- SCI cortical thickness.
- SCI cortical volume.
- Subjective Cognitive Impairment cortical thickness.
- Subjective Cognitive Impairment cortical volume.

## Anexo II

### Características de los estudios incluidos.

Autores del Artículo	Tamaño Muestra I (N)	Comparaciones entre participantes	Edad media de la muestra	DCS	DCL	EA	Controles sanos	Escáner utilizado	Análisis de MRI	Áreas cerebrales
<a href="#">Perrotin et al. (2015)</a>	DCS=17 EA=21 Controles Sanos=40	DCS vs Controles Sanos EA vs Controles Sanos DCS vs EA	SCD=69,12 ED=68,33 Controles Sanos=69,35	Preocupaciones cognitivas. Desempeño dentro del rango normativo. Queja cognitiva autoreportada y cuestionario de reclamación cognitiva		Diagnóstico NINCDS-ADRDA EA probable.	Desempeño dentro del rango. No deterioro en la vida diaria.	Escáner de 3.0T.	ROI Voxel-based	(1)Subículo. (2)CA1. (3)'OTROS' (CA2, CA3, CA4 Y Giro Dentado).
<a href="#">Schultz et al. (2015)</a>	DCS=77 Controles Sanos=184	DCS vs Controles Sanos	DSC=54,33 Controles Sano=54,31	WRAP. Desempeño dentro del rango normativo. DCS informado por una pregunta de un cuestionario general de salud.			Igual que para DCS pero respondieron no a la pregunta de DCS.	Escáner de 3.0T.	FreeSurfer ROI	(1)Corteza Entorrinal. (2)Corteza Fusiforme, (3)Corteza Cingulada, (4)Amígdala y (5)Parietal Inferior.
<a href="#">Meibert h et al. (2015)</a>	DCS=41 Controles Sanos=69	DCS vs Controles Sanos	DCS=68,9 Controles Sanos=66,1	Autopercepción de disminución de memoria. Remisión a la clínica de			Ausencia de DCS.	Escáner de 3.0T.	FreeSurfer ROI	(1)Corteza Entorrinal y (2)Corteza Parahipocampal.

				memoria para el diagnóstico. Disminución de memoria dentro de los últimos 10 años. Dentro de 1,5 SD de la media ajustada por edad, sexo y educación para batería neuropsicológica.						
<b>Striepens et al. (2010)</b>	DCS=21 Controles Sanos=48	DCS vs Controles Sanos	DCS=66,3 Controles Sanos=65,8	Autoinforme de declive de memoria. Deterioro de memoria en los últimos 10 años. Función cognitiva normal. ajustados para edad, sexo y educación. No trastornos psiquiátricos en el presente ni en el pasado.			Ninguno con disminución significativa de memoria. Rendimiento normal, sin quejas.	Escáner de 3.0T.	Blinded Rater (AW)	(1)Corteza Entorrinal. (2)Hipocampo. (3)Amígdala. Además, se hizo tanto para ambos hemisferios como por separado.
<b>Tepes et al. (2008)</b>	DCS=14 DCL=15 EA=12	DCS vs Controles sanos	DCS=66,4 DCL=68,2 EA=69,2	Auto-reporte de los sentimientos	Puntuaciones en el CERAD estaban por	De acuerdo con los criterios de	Sin quejas de memoria.	Escáner de 1.5T.		Hipocampo

	Controles Sanos=13	DCL vs Controles Sanos EA vs Controles Sanos DCS vs EA DCS vs DCL	Controles Sanos=67,5	de deterioro, dentro de los 5 años. Rendimiento objetivo normal de la memoria (CERAD).	debajo de 1,5 SD de la base normativa de datos. No deterioro en la vida diaria.	NINCDS/AD RDA.	Rendimiento cognitivo normal.		
<b>Jessen et al. (2006)</b>	DCS=12 DCL=15 EA=13 Controles Sanos=14	DCS vs Controles sanos DCL vs Controles Sanos EA vs Controles Sanos DCS vs EA DCS vs DCL	DCS=66,1 DCL=68,2 EA=68,2 Controles Sanos=66,5	Sentimiento auto-informado de empeoramiento de memoria en los últimos 5 años. Rendimiento objetivo normal de memoria(CERAD).	Puntuaciones por debajo de 1,5 SD en el CERAD. Sin Deterioro en la vida diaria.	Criterios de NINCDS/AD RDA.	Sin problemas de memoria. Puntuaciones normales en el CERAD.	Escáner de 1.5T.	(1) <a href="#">Hipocampo</a> . (2) <a href="#">Corteza Entorrinal</a> . Además, también fueron examinados los volúmenes de cada uno de ellos por hemisferios separados.
<b>Van de Flier et al. (2004)</b>	DCS=20 Controles Sanos=28	DCS vs Controles Sanos	DCS=72 Controles Sanos=75	Ausencia de anomalías en los resultados de las pruebas neuropsicológicas acorde con la edad, sexo y educación.			Sin quejas de memoria. Rendimiento normal.	Escáner de 1.5T.	Display (1) <a href="#">Hipocampo</a> (2) <a href="#">Corteza Parahipocámpal</a> .

RESULTADOS PRINCIPALES							
ÁREAS CEREBRALES							
AUTORES	Hipocampo	Subgrupos del Hipocampo	Corteza Entorrinal	Corteza Fusiforme	Corteza Cingulada	Amígdala	Parietal inferior
<b>Perrotin et al. (2015)</b>	ROI: DCS < Controles Sanos EA < Controles Sanos DCS > EA	ROI: CA1 DCS < Controles Sanos EA < Controles Sanos DCS < EA Subículo DCS < Controles Sanos EA < Controles Sanos DCS < EA OTROS EA < Controles Sanos					
	<p>VBM (sustancia gris): DCS &lt; Controles Sanos EA &lt; Controles Sanos SCD: mayor atrofia en partes laterales de las vistas superior e inferior, predominio a la izquierda. Principalmente CA1, ligeramente subículo, demás partes libres. EA: mismas regiones que DCS y extendiéndose medialmente en las vistas superiores, involucrando el subículo y OTROS.</p>						
<b>Schultz et al. (2015)</b>			DCS < Controles Sanos	DCS < Controles Sanos	Posterior DCS < Controles Sanos Inferior DCS < Controles Sanos	DCS < Controles Sanos	DCS < Controles Sanos
<b>Melberth et al. (2015)</b>			DCS < Controles Sanos (la izquierda)				
<b>Strlepena et al.</b>	DCS < Controles		DCS < Controles			DCS < Controles	

(2010)	Sanos	Sanos	Sanos (derecha) DCS = Controles Sanos (izquierda)
<b>Jepes et al. (2008)</b>	EA < Controles Sanos (sobre todo en zona lateral izquierda y el izquierdo) DCL < Controles Sanos (igual que anterior) DCS, patrón similar a los anteriores, pero no significativo.		
<b>Jessen et al. (2006)</b>	DCS < Controles sanos (izquierdo) DCL < Controles Sanos (ambos hemisferios y la media) EA < Controles Sanos (igual que DCL)	DCS < Controles Sanos DCL < Controles Sanos EA < Controles Sanos	
<b>Van de Flier et al. (2004)</b>	DCS < Controles Sanos (izquierdo)		

