

UNIVERSIDAD FERNANDO PESSOA CANARIAS



**RENDIMIENTO EN MEMORIA VERBAL Y VOLUMEN HIPOCAMPAL EN
DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO**

Alumna: Jennifer Suárez González

Tutora: Nira Attemisa Cedrés Fumero

Cotutora: Roraima Pérez Yáñez

Grado de Psicología

2022/2023

Índice

1. Resumen	5
2. Introducción.	7
2.1. El deterioro cognitivo subjetivo	7
2.2. Deterioro cognitivo subjetivo como marcador temprano de la demencia.....	7
2.3. Relación del DCS con el volumen del hipocampo y la memoria.....	11
3. Formulación del Problema.	13
3.1. Formulación del problema y justificación.....	13
3.2. Objetivo general.	14
3.3. Objetivos específicos.	14
3.4. Hipótesis.....	15
4.1. Participantes.....	16
4.2. Material.....	17
4.3. Procedimiento.	21
4.3.1. <i>Protocolo de evaluación de GENIC.</i>	21
4.3.2. <i>Procesamiento de los datos de neuroimagen.</i>	22
4.3.3. <i>Operativización de variables de DCS y patología cerebrovascular.</i>	22
4.3.4. <i>Evaluación del rendimiento en memoria verbal.</i>	23
4.4. Análisis de datos.....	23
5. Resultados.....	25
5.1. Características de la muestra.....	25
5.2. Diferencias en memoria verbal entre los grupos.	28
5.3. Cambios en memoria verbal tras sesenta meses de seguimiento.....	28
5.4. Diferencias en el volumen del hipocampo izquierdo entre los grupos.	29
5.5. Cambios en el volumen del hipocampo izquierdo tras 60 meses de seguimiento.....	30
6. Discusión.....	31
7. Conclusiones.....	36

Índice de tablas

Tabla 1. Preguntas para evaluar quejas cognitivas en la cohorte GENIC.....	20
Tabla 2. Descriptivos de la muestra en línea base.....	25
Tabla 3. Descriptivos de la muestra en el seguimiento para los análisis en memoria verbal ..	27
Tabla 4. Descriptivos de la muestra en el seguimiento para los análisis en volumen de hipocampo izquierdo.....	27

Índice de figuras

Figura 1. Dinámica de la cascada de biomarcadores para la EA.....	9
Figura 2. Frecuencias de los grupos en nivel educativo.....	26
Figura 3. Distribución de los grupos en el rendimiento en memoria verbal.....	29
Figura 4. Distribución de los grupos en el rendimiento en el volumen del hipocampo izquierdo.....	30

1. Resumen.

La patología cerebrovascular puede encontrarse en personas con deterioro cognitivo subjetivo (DCS), lo que supone un riesgo para el deterioro cognitivo de origen vascular en el futuro. El objetivo de este estudio fue determinar si la presencia de alta patología cerebrovascular se relaciona con un peor rendimiento en memoria verbal y un menor volumen del hipocampo izquierdo después de 60 meses en personas con DCS (V+DCS), en comparación con aquellas con alta patología cerebrovascular, pero sin DCS (V+no DCS). Se llevó a cabo un estudio longitudinal en el que se incluyeron un total de 111 participantes (V+DCS= 69, V+no DCS= 42) de la base de datos GENIC, con edades comprendidas entre los 37 y 77 años y un 48,65% de mujeres. El volumen del hipocampo izquierdo se midió mediante la cuantificación del volumen de hipointensidades en la secuencia T1, y la memoria verbal se evaluó mediante el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) para el recuerdo a largo plazo. Se utilizaron pruebas de Contraste T para muestras independientes y muestras emparejadas en los análisis estadísticos. Los resultados mostraron que existe disminución significativa en el volumen del hipocampo izquierdo a los 60 meses en las personas con patología vascular alta con DCS ($t^2_{(23)}= 1.84$, $p= 0.039$) y sin DCS ($t^2_{(21)}= 2.48$, $p= 0.011$), con una tendencia a mostrar peores volúmenes de hipocampo en los DCS ($t_{(44)}= -1.37$, $p=0.089$). En cuanto a la memoria verbal, se observa peor rendimiento en V+DCS en línea base ($u= 1092$, $p= 0.027$), pero no a los 60 meses ($u=347$, $p= 0.766$). Las personas con DCS muestran tanto neurodegeneración en hipocampo izquierdo como empeoramiento del rendimiento en memoria verbal a los 60 meses de seguimiento lo que destaca de nuevo la presencia de quejas como factor de riesgo para deterioro cognitivo en el futuro, especialmente acompañadas de patología cerebrovascular.

Palabras clave: quejas cognitivas subjetivas, patología cerebrovascular, memoria, hipocampo, neuroimagen.

Abstract

Cerebrovascular pathology can be found in individuals with subjective cognitive decline (SCD), which poses a risk for future vascular cognitive impairment. The objective of this study was to determine whether the presence of high cerebrovascular pathology is associated with poorer performance in verbal memory and a smaller volume of the left hippocampus after 60 months in individuals with SCD (V+SCD) compared to those with high cerebrovascular pathology but without SCD (V+no SCD). A longitudinal study was conducted, including a total of 111 participants (V+SCD= 69, V+no SCD= 42) from the GENIC database, aged between 37 and 77 years, with 48.65% being female. The volume of the left hippocampus was measured by quantifying the volume of hypointensities in the T1 sequence, and verbal memory was assessed using the TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense) for long-term recall. Independent samples T-tests and paired samples T-tests were used for the statistical analyses. The results showed significant differences in the volume of the left hippocampus at 60 months in individuals with both high cerebrovascular pathology and SCD ($t(23)= 1.84$, $p= 0.039$) and those with high cerebrovascular pathology but without SCD ($t(21)= 2.48$, $p= 0.011$), with a trend towards poorer hippocampal volumes in the SCD group ($t(44)= -1.37$, $p=0.089$). Regarding verbal memory, poorer performance was observed in individuals with both SCD and high cerebrovascular pathology at baseline ($u= 1092$, $p= 0.027$), but not at 60 months ($u=347$, $p= 0.766$). Individuals with SCD exhibit both neurodegeneration in the left hippocampus and worsening performance in verbal memory at the 60-month follow-up, highlighting the presence of complaints as a risk factor for future cognitive decline, especially when accompanied by cerebrovascular pathology.

Keywords: subjective cognitive decline, cerebrovascular pathology, memory, hippocampus, neuroimaging.

2. Introducción.

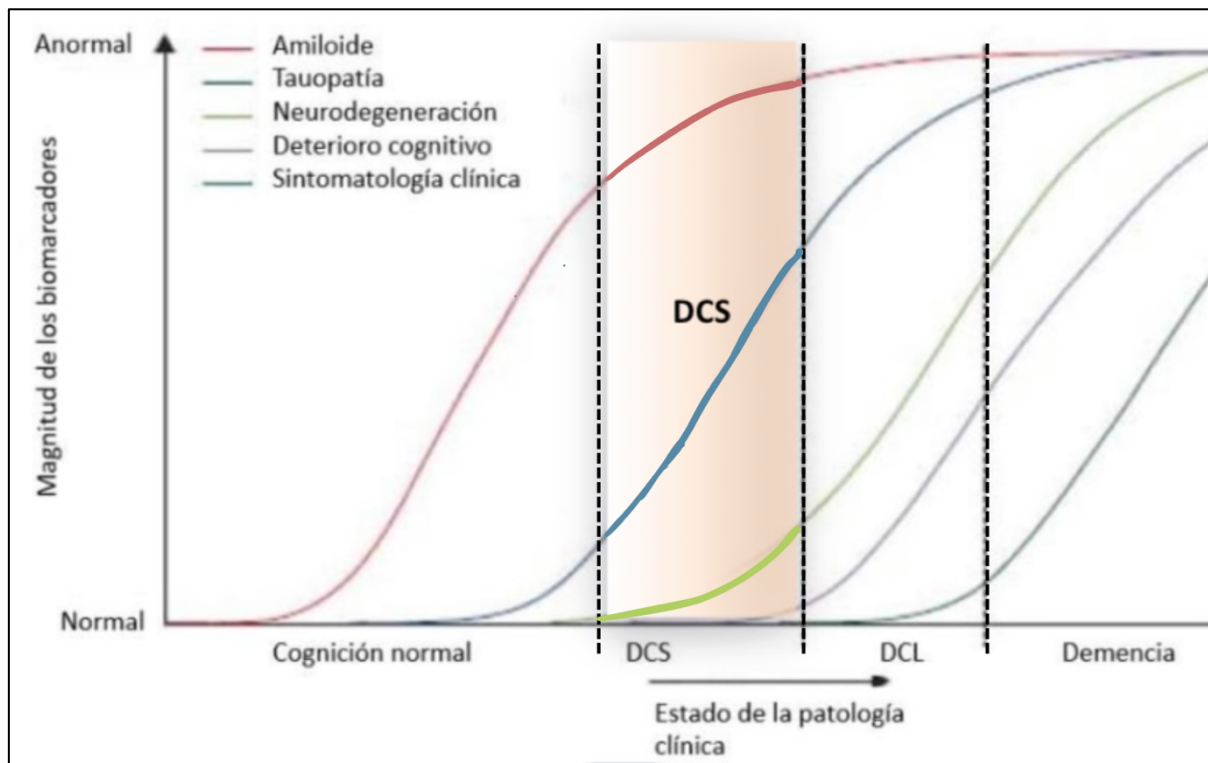
2.1. El deterioro cognitivo subjetivo.

El deterioro cognitivo subjetivo (DCS) se puede definir como la presencia de quejas o deterioro cognitivo auto-informado, que no puede ser objetivado en una evaluación neuropsicológica formal (Jessen et al., 2014, 2020). Tras la introducción de este concepto, su estudio ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia en el ámbito científico. Este aumento de interés se ha debido al incremento de riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo en el futuro por parte de las personas con DCS, en especial, asociado con Enfermedad de Alzheimer (EA) (Jessen et al., 2014, 2020; Molinuevo et al., 2017; Verfaillie et al., 2019). Dicha concepción del DCS como estadio preclínico de EA ha llevado a que su operacionalización se haga principalmente a partir de la presencia de quejas de memoria semántica (Rabin et al., 2015). No obstante, se debe tener en cuenta que el DCS puede manifestarse a través de quejas en otros dominios, distintos a la memoria (Rabin et al., 2015) e incluso considerarse como un marcador asociado a otras patologías, como la demencia vascular (DVa), demencia por Enfermedad de Parkinson o demencia frontotemporal (Slot et al., 2018; Galtier et al., 2019). Además, una reciente revisión sistemática y metaanálisis demostró que los participantes con DCS muestran daño cerebrovascular más severo que los participantes sin quejas (Pitti et al., 2022). Teniendo todo esto en cuenta, el interés por el estudio del DCS como potencial marcador se hace evidente.

2.2. Deterioro cognitivo subjetivo como marcador temprano de la demencia.

En los procesos neurodegenerativos, la patología cerebral empieza a aparecer mucho antes de que los primeros síntomas se evidencien (Villemagne et al., 2013). Concretamente, el grupo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de la Asociación de Alzheimer de EE.UU. (NIA-AA) plantea la existencia de tres etapas previas a la EA, siendo la primera la etapa preclínica de la EA, donde no se evidencia deterioro cognitivo en una evaluación formal, pero sí existen biomarcadores para la EA. Siguiendo los criterios de la NIA-AA, el estadio 3 de esta etapa se caracteriza por la presencia de biomarcadores, más un sutil deterioro cognitivo que no llega a cumplir criterios para el deterioro cognitivo leve (DCL) (Jack et al., 2011; Sperling et al., 2011; Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011). Dicho estadio coincide con las

características del DCS (Jessen et al., 2014). De acuerdo con el modelo de “cascada patológica de biomarcadores”, los principales marcadores de patología asociada a EA (neurodegeneración, formación de ovillos neurofibrilares y acumulación de placas amiloide) se van originando de forma secuencial (Jack et al., 2013) (Figura 1). La secuencia suele iniciarse con la acumulación de las placas amiloide en el exterior de las células, que posteriormente, pasará a formarse en el interior de éstas. Esta acumulación causa daño en la estructura del cerebro, dando lugar a la neurodegeneración de este. Finalmente, el deterioro cognitivo se hace presente en diferentes funciones, y con ello el desarrollo del cuadro clínico (Jack et al., 2013). Los pacientes con DCS, se encontrarían en un estadio previo al deterioro cognitivo, en el que ya pueden existir biomarcadores, ya que es frecuente que se encuentre en personas con DCS (Buckley et al., 2017)., y por tanto, donde la patología ya ha empezado a acumularse (Figura 1). No obstante, se cuenta con pruebas que sugieren que la presencia de quejas subjetivas podría representar un estado previo o indicio temprano a diversas enfermedades neurodegenerativas, tales como el deterioro cognitivo vascular, la presencia de cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson (Slot et al., 2018; Galtier et al., 2019).

Figura 1.*Dinámica de la cascada de biomarcadores para la EA.*

Nota. Imagen adaptada de Jack et al., 2013. La imagen muestra cómo es la dinámica de la cascada de los biomarcadores propios de la EA según el proceso de envejecimiento, partiendo de un estado cognitivo normal hasta el desarrollo de la demencia propiamente dicha, añadiendo el DCS. La zona coloreada establece el inicio del DCS en la cognición en proceso hacia DCL. (DCS= Deterioro cognitivo subjetivo; DCL= Deterioro cognitivo leve).

En lo que respecta al deterioro cognitivo de origen vascular en grado de demencia, también causa neurodegeneración, en este caso, debido a la existencia de patología cerebrovascular (isquemia, hemorragias cerebrales, etc.) (van der Flier et al., 2018). La presencia de patología cerebrovascular puede evaluarse a través de resonancia magnética (RM), a partir de diferentes marcadores (Díaz-Galván et al., 2021). Un marcador, que se suele considerar, son las lesiones en la sustancia blanca en neuroimagen (WMSA, por sus siglas en inglés “white matter signal abnormalities”), que pueden ser medidas a través de hipointensidades o hiperintensidades en la imagen del cerebro (Díaz-Galván et al., 2021). Cuando las lesiones en la sustancia blanca son ponderadas en una secuencia T1, esas lesiones se manifiestan en las imágenes de RM como zonas oscuras o menos brillantes con respecto a

los tejidos circundantes, esto se conoce como hipointensidades. Por otro lado, cuando aparecen como puntos brillantes, en RM T2-weighted o *fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)* se denominan hiperintensidades (Wei et al., 2019). Se ha observado una relación entre las lesiones de sustancia blanca hipointensas y una disminución en la integridad de los tractos de la sustancia blanca (Díaz-Galván et al., 2021; Riphagen et al., 2018). Además, se ha demostrado fuerte asociación entre los volúmenes de lesiones medidos por medio de hipointensidades e hiperintensidades (Cedres et al., 2020). En referencia a la esfera cognitiva, en este tipo de demencia suele ser frecuente encontrar lentitud mental, problemas en las funciones ejecutivas (i.e. planificación, abstracción, organización o monitoreo de la conducta) y en la memoria (Van der Flier et al., 2018).

La patología cerebrovascular puede encontrarse también en personas cognitivamente sanas. Las lesiones de la sustancia blanca se encuentran con frecuencia en personas mayores sin deterioro cognitivo como principal expresión de daño cerebrovascular (Cedres et al., 2021; Riphagen et al., 2018). Asimismo, dicha carga de lesiones puede acumularse por décadas, sin la expresión de síntomas de deterioro cognitivo observables, puesto que lo hace de forma silenciosa (Brown y Thore, 2011). Concretamente, en personas de 70 años sin deterioro cognitivo, se observó que hasta un 15,1% de los participantes presenta altos niveles de lesiones cerebrovasculares (Cedres et al., 2020). En muestras de edad más avanzada el porcentaje aumenta hasta un 26% y un 36% (Wehrberger et al., 2014). Mientras que, en personas más jóvenes, el porcentaje es ligeramente menor, estando en torno al 10% (Honningsvåg et al., 2018).

Por otro lado, a nivel subclínico, estas lesiones cerebrovasculares también pueden encontrarse en personas con DCS (Paízková et al., 2017; Caillaud et al., 2020; Nobili et al., 2008; Van Rooden et al., 2018). Concretamente un metaanálisis encontró que el DCS se asocia, de forma significativa, con una mayor carga de WMSA (Pitti et al., 2022). Dicha asociación, se observó tanto en muestras clínicas, como en la población general, además de en una amplia gama de edades y siendo similar a la carga presente en personas que ya muestran deterioro objetivado (Pitti et al., 2022). Asimismo, se observó que la carga de lesiones en la sustancia blanca tendía a aumentar con la edad en personas con DCS (Pitti et al., 2022). En lo referente a la presentación de las quejas subjetivas, se observa que la presencia de quejas en múltiples dominios también se relaciona con una mayor carga de lesiones en dicha población (Pitti et al., 2022). La WMSA, se ha encontrado relacionada con modificaciones anormales en la intensidad de la sustancia blanca cerebral, llegando a proponerse como un posible biomarcador para la

enfermedad de los vasos pequeños, que se puede evidenciar a través de RM (Wardlaw et al., 2013). En personas con DCS y una edad menor, se ha observado que las alteraciones de la sustancia blanca pueden llevar a que presenten un rendimiento más bajo en pruebas de aprendizaje (Lamar et al., 2011). Además, las personas con DCS que presentan niveles anormales en la carga amiloide tienen también una carga de WMSA mayor (Hong et al., 2019; 2021).

En cuanto a los estudios longitudinales realizados sobre la relación entre DCS y la enfermedad cerebrovascular observaron que el DCS está asociado a lesiones en la sustancia blanca, observadas a través de TC (Sacuiu et al., 2018). Dichas lesiones pueden llegar a progresar hacia demencia (Sacuiu et al., 2018). La enfermedad de los vasos pequeños, también se observa en parte considerable de la muestra de personas con DCS, aunque en una gravedad no considerable (Benedictus et al., 2015). Asimismo, la mayoría de los pacientes que muestran tener enfermedad de los vasos pequeños tienden a mantenerse estables en el seguimiento, frente a aquellos que, además, cuentan con hiperintensidades de la sustancia blanca grave (Benedictus et al., 2015). Éstos últimos tienden a mostrar un riesgo mayor en la progresión de DCS a deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia (Benedictus et al., 2015). En referencia a las hiperintensidades en la sustancia blanca, se ha observado que la edad es un factor influyente en su desarrollo. Mientras que considerando el diagnóstico inicial no se observa el mismo efecto (Rhodius-Meester et al., 2017). Estos estudios confirman que las personas con DCS tienen un riesgo mayor a desarrollar deterioro cognitivo en el futuro (Benedictus et al., 2015; Rhodius-Meester et al., 2017; Sacuiu et al., 2018). Llegando a considerarse el DCS como un estado preclínico de la DVa (Pitti et al., 2022). Todo ello, despierta la necesidad de incluir una atención especializada para aquellas personas con quejas cognitivas subjetivas, dado el riesgo existente de que puedan llegar a desarrollar deterioro cognitivo en el futuro, debido a los riesgos adicionales con los que cuentan (Pitti et al., 2022), como los que hemos comentado anteriormente.

2.3. Relación del DCS con el volumen del hipocampo y la memoria.

Las quejas cognitivas se han asociado, de forma significativa, con un menor grosor cortical en diferentes áreas cerebrales, como en la zona temporal superior lateral derecha, frontal bilateral y en la ínsula, así como con el volumen del hipocampo (Cedres et al., 2020). Concretamente, en relación con el volumen del hipocampo se ha asociado negativamente con

las quejas cognitivas, es decir, el volumen tiende a disminuir conforme aumentan las quejas subjetivas. Aunque, la edad es un factor que también se asocia negativamente con el volumen del hipocampo (Cedres et al., 2020). A nivel de la sustancia blanca, las quejas también se relacionan con una mayor difusividad media (DM) como marcador de integridad de la sustancia blanca, observándose relación entre una mayor difusividad media y un volumen del hipocampo menor (Cedres et al., 2020).

En lo que respecta a la memoria verbal, los problemas subjetivos de memoria suelen ser frecuentemente autoreferidos con la edad, entre un 30-40% de la población anciana sin demencia manifiesta este tipo de quejas (Grut et al., 1993), y por lo tanto ha sido una de las medidas de autopercepción más estudiadas en el envejecimiento (Cook y Marsiske, 2006) se ha observado que una alta carga de patología vascular en la sustancia blanca, medida a través de hipointensidades, se relaciona con un peor rendimiento en memoria y atención, aunque se puede explicar en un alto porcentaje por la edad avanzada (Nemy et al., 2020). Estudios transversales encontraron que la presencia de quejas cognitivas subjetivas se relaciona con un peor rendimiento en la memoria episódica verbal (Cook y Marsiske, 2006; Benito-Leon et al., 2010; Guifford et al., 2015). Sin embargo, otros estudios no encuentran estos resultados (Guifford et al., 2014). Por lo que existe cierta controversia en los resultados sobre el rendimiento verbal en personas con quejas cognitivas subjetivas. No obstante, hay que tener en cuenta que por definición el DCS se caracteriza por la presencia de quejas que no pueden ser objetivadas a través de una evaluación neuropsicológica (Jessen et al., 2014), por lo que cabría esperar que sea difícil valorar el rendimiento en cualquier dominio cognitivo en personas con DCS, ya que no se evidencia deterioro cognitivo, de lo contrario las quejas dejarían de ser subjetivas.

Dada la relevancia del DCS como marcador de riesgo para deterioro cognitivo de origen vascular y demencia por EA, es importante valorar la trayectoria de rendimiento cognitivo en memoria y volumen de estructuras clave como el hipocampo izquierdo en DCS con patología cerebrovascular alta.

3. Formulación del Problema.

3.1. Formulación del problema y justificación.

A nivel mundial, la demencia afecta alrededor de 50 millones de personas (Organización Mundial de la Salud, 2020), además se espera que la cifra de personas que sufren de demencia se triplique en los siguientes treinta años, llegando a alcanzar los 152 millones en el año 2050 (Organización Mundial de la Salud, 2017). Es por ello que ha surgido un marcado interés por estudiar posibles biomarcadores que permitan reconocer los riesgos de desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, las investigaciones sobre DCS se han centrado, principalmente, en muestras con quejas de memoria y únicamente considerando la progresión hacia EA (Jessen, 2014), dejando de lado otro tipo de demencias, como la DVa. Específicamente ésta es el segundo tipo de demencia más frecuente relacionado con el DCS (Slot et al., 2018). Asimismo, los estudios longitudinales confirman que los pacientes con DCS tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en el futuro (Benedictus et al., 2015; Rhodius-Meester et al., 2017; Sacuiu et al., 2018). Además, se ha observado que las quejas propias del DCS constituyen un importante marcador temprano para sufrir deterioro cognitivo o posible demencia en el futuro (Slot et al., 2019). Con todo ello, parece que existen indicadores de que el DCS podría considerarse como un estado preclínico de la DVa (Pitti, 2022). Además, la presencia de patología cerebrovascular, concretamente las lesiones en la SB han sido relacionadas con el DCS, observándose que en personas que presentan quejas cognitivas subjetivas el daño cerebrovascular suele estar relacionado con el progreso hacia DCL o demencia (Sacuiu et al., 2018).

Por ello, resulta importante iniciar investigaciones que consideren otro tipo de demencias, distinta a la EA, como la DVa, ya que la evidencia muestra que podría existir relación entre diferentes marcadores cerebrovasculares y la progresión del DCS hacia DVa. Todo ello teniendo en cuenta el perfil neuropsicológico de los pacientes con DCS y avanzando en el estudio de los biomarcadores relacionados. Esto debe contribuir para realizar un diagnóstico temprano que aumente las posibilidades de una intervención favorable en los estadios preclínicos de la demencia. Además, dicho conocimiento sobre el sustrato biológico que lo causa puede favorecer al desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a paliar los síntomas. Por tal razón, se debe abordar desde un enfoque longitudinal, que evidencie la relación de los marcadores cardiovasculares en el DCS con el posterior desarrollo de deterioro cognitivo.

Por lo que sabemos hasta el momento se ha estudiado si el DCS se puede considerar un estadio previo a DCL o demencia, así como, su progresión hacia ciertas demencias. Concretamente, se ha estudiado la progresión hacia EA, dejando de lado otros tipos de demencia. Asimismo, el interés se ha centrado en estudiar la progresión, considerando principalmente la presencia de quejas de memoria, ignorando el resto de los dominios cognitivos. Sin embargo, la relación entre las personas que presentan quejas subjetivas y alto daño cerebrovascular y la posibilidad de que el daño cerebrovascular pueda incrementar el riesgo de desarrollar DCL o demencia en el tiempo, considerando quejas en múltiples dominios, es algo que no se había estudiado.

3.2. Objetivo general.

El principal objetivo del presente estudio es conocer si la alta carga de patología cerebrovascular se asocia con un peor rendimiento en memoria verbal y disminución en el volumen de hipocampo izquierdo en personas con DCS tras un periodo de 60 meses.

3.3. Objetivos específicos.

Los objetivos específicos del presente estudio fueron:

1. Determinar si existen diferencias neuroanatómicas en el volumen del hipocampo izquierdo en personas con y sin DCS con alta carga de lesiones cerebrovasculares, en línea base y tras un periodo de 60 meses.
2. Determinar si existen diferencias de rendimiento en memoria verbal, a largo plazo, en personas con alta carga de patología cerebrovascular con DCS y sin DCS, en línea base y tras un periodo de 60 meses.
3. Determinar si las personas con DCS y patología cerebrovascular alta muestran una disminución significativa en el volumen de hipocampo izquierdo entre la evaluación de línea base y a los 60 meses.
4. Determinar si las personas con DCS y patología cerebrovascular alta muestran peor rendimiento en memoria verbal entre la evaluación de línea base y a los 60 meses.

3.4. Hipótesis.

Las principales hipótesis formuladas en esta investigación son:

1. Las personas que tienen DCS acompañado de alta patología cerebrovascular mostrarán peor rendimiento cognitivo en memoria verbal que las personas sin DCS y alta patología cerebrovascular, tras 60 meses, mientras que, por definición, no mostrarán diferencias significativas en rendimiento en línea base.
2. Las personas con DCS mostrarán menor volumen de hipocampo que las personas sin DCS en la línea base.
3. El volumen de hipocampo izquierdo disminuirá a los 60 meses en ambos grupos.
4. El rendimiento en memoria verbal será peor en a los 60 meses en ambos grupos.

4. Método.

4.1. Participantes.

Para la muestra del estudio se seleccionaron a 111 participantes, con edades comprendidas entre 37 y 77 años, siendo la media de edad de 58,85 y una desviación estándar de 9,45 años. La muestra pertenece a la cohorte GENIC, un estudio comunitario de las Islas Canarias (España). Dicha cohorte está conformada por 557 participantes evaluados en línea base, de los cuales 309 son mujeres y 248 son hombres, con una edad entre 20 y 86 años, de los que tenemos datos de neuroimagen de 427. La proporción de mujeres incluidas en la muestra de este estudio fue 48,65% y de hombres 51,35%. La mayoría de los participantes presentaba un nivel educativo superior, siendo el 37,84% de la muestra, solo un 4,5% tenían un nivel de lectoescritura. A la hora de realizar la selección se establecieron como criterios de inclusión, los propuestos por la iniciativa de DCS (SCD-I) (Jessen et al., 2014) para la consideración de este: (1) Mantenimiento de la funcionalidad (actividades básicas de la vida diaria conservadas) y del estado cognitivo global, valorado a través del Mini-Mental State (MMSE) (Folstein et al., 1975) con una puntuación ≥ 24 , del cuestionario de actividad funcional (FAQ) (Pfeffer et al., 1982) con una puntuación ≤ 5 y una escala de demencia (BRDS) (Blessed et al., 1968) , con una puntuación ≤ 4 ; (2) Rendimiento cognitivo dentro de lo normal en una evaluación neuropsicológica formal (es decir, que no cumplan los criterios de deterioro cognitivo leve o demencia); (3) Sin antecedentes de abuso de sustancias; (4) sin antecedentes de trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedades sistémicas o traumatismos craneales; y (5) sin indicios anormales en la resonancia magnética de esclerosis del hipocampo, tumores, ACV, etc., siendo valorado por un neurólogo con experiencia en el campo. Asimismo, se requirió de datos de neuroimagen disponibles, así como datos de línea base y seguimiento tras 60 meses. Tras aplicar dichos criterios de inclusión la muestra se quedó en 224 participantes, de los cuales 113 fueron descartados por no cumplir con el punto de corte establecido para la consideración de alta patología cerebrovascular (i.e. volumen de lesiones por encima de la mediana), quedando finalmente compuesta la muestra por 111 participantes, como se comentó. Además, se incluyeron datos sociodemográficos de la muestra (edad, sexo y nivel educativo).

4.2. Material.

Para llevar a cabo el estudio se recogió información del rendimiento cognitivo en memoria verbal y datos de neuroimagen para línea base y tras 60 meses de seguimiento mediante los siguientes materiales:

Mini-Mental State Examination (MMSE):

El MMSE (Folstein, 1975), es una prueba de cribado, de corta duración que se utiliza para la evaluación del estado cognitivo general de las personas. Puede ser una prueba clave inicial en el caso de evaluar a pacientes de edad avanzada, con síntomas delirantes o demencia. La prueba está dividida en dos secciones: la primera se centra en la evaluación de la orientación, la memoria y la atención, donde las preguntas se responden verbalmente. La segunda está enfocada en la capacidad de nombrar, de seguir órdenes (verbales y escritas), escribir una oración de forma espontánea y la copia de un polígono complejo. Durante la realización de la prueba, no se cronometra el tiempo de ejecución. La puntuación varía de 0 a 30 puntos. Estableciéndose como punto de corte la puntuación >24 como indicativa de deterioro cognitivo en la persona. Sin embargo, dicha prueba no puede reemplazar a una evaluación cognitiva completa a la hora de establecer un diagnóstico final (Folstein et al., 1975).

Functional Activity Questionnaire (FAQ):

El FAQ es un cuestionario de evaluación clínica, dirigido a valorar la independencia de la persona en diferentes actividades de la vida diaria (concretamente 10 actividades), a través de una serie de preguntas sobre cada una de esas actividades. Cada actividad tiene asociado cuatro niveles que oscilan entre la independencia y la dependencia. Además, cada nivel lleva asociado un valor arbitrario, siendo: 3 = “dependiente”, 2 = “requiere ayuda”, 1 = “tiene dificultad pero puede hacerlo solo” y 0 = “normal”. La puntuación total se obtiene de la suma de la puntuación obtenida en cada ítem, oscilando entre 0 y 30 puntos (Pfeffer et al., 1982). Una puntuación entre 0 y 5 sugiere normalidad, mientras que una puntuación ≥ 6 sugiere que la persona presenta dependencia funcional (McDowell, 2006).

Blessed Rating Dementia Scale (BDRS):

La BDRS, se trata de otra prueba de cribado, que se emplea para evaluar el deterioro en la funcionalidad de un individuo, además de cómo se desenvuelve en las actividades diarias. Es de administración rápida y sencilla, y proporciona una cuantificación del grado de demencia de la persona, además de su severidad. Consta de 22 ítems, agrupados en tres subescalas, que son: funcionalidad en las AVD, hábitos de autocuidado y autorregulación y cambios en la personalidad y en la conducta. En orden respectivo, las subescalas están conformadas por: 8, 3 y 10 ítems. En la primera y la tercera subescala los ítems se puntúan de 0 a 1 y en la segunda subescala de 0 a 3. La puntuación total se obtiene del sumatorio de las puntuaciones obtenidas en cada escala, oscilando entre 0 y 28, donde: (1) de 0 a 3 es sugestivo de normalidad; (2) entre 4 y 9 deterioro ligero; (3) >9 indica una alteración de moderada a severa. (Keller et al., 2011)

Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC):

El TAVEC (Benedet y Alexandre, 1998), se trata de una prueba de aplicación individual, que se emplea para obtener información sobre la memoria y la capacidad de aprendizaje de la persona. Los aspectos de los que permite recabar información son: (1) Curva de aprendizaje; (2) efectos de primacía y recencia; (3) la estabilidad del aprendizaje; (4) el uso de estrategias de aprendizaje; (5) la susceptibilidad a la interferencia; (6) la retención de la información a corto y largo plazo; (7) el beneficio de las claves semánticas a la hora de recordar las palabras; (8) la presencia de perseveraciones e intrusiones; (9) la discriminabilidad y (10) el sesgo de respuesta. Consta de tres listas: Lista A, Lista B y Lista de reconocimiento. Las listas A y B son de idéntica estructura (16 palabras cada una) y ambas cuentan con categorías semánticas, dos compartidas y otras dos que no. Una diferencia es que la lista A cuenta con cinco ensayos de aprendizaje y la B solo se lee una vez, por lo que las palabras de la Lista A son las que deberá recordar posteriormente. Después del recuerdo a largo plazo, se administra la lista de reconocimiento, que cuenta con una serie de palabras entre las que estarán las de la lista A (que deberá reconocer), algunas de lista B y otras que no aparecían en ninguna lista. La puntuación se obtiene del sumatorio de todas las palabras que la persona fuera capaz de recordar, además de sumar las perseveraciones (repetición de palabras ya evocadas) e intrusiones (evocación de palabras que no estaban en la lista). (Benedet y Alexandre, 2014).

El procedimiento de administración de la prueba es el siguiente: (1) se empieza leyendo las palabras de la lista A, y la persona deberá evocar las que recuerda, de forma inmediata. Este

proceso se repite durante los cinco ensayos, para sacar la curva de aprendizaje de la persona. (2) Posteriormente, se lee la lista B, donde el individuo deberá evocar las que recuerde de forma inmediata, para luego descartarlas. Esto permite estudiar el efecto de interferencia. (3) Tras unos cinco minutos, se le pide a la persona que espontáneamente evoque las palabras de la primera lista que se le leyó. (4) Seguidamente se le proporcionan las claves, es decir, las categorías de las palabras, para que recupere las palabras que recuerde. (5) Alrededor de 20-30 minutos, se repite el proceso, para valorar el recuerdo espontáneo a largo plazo. (6) Se le vuelven a proporcionar las pistas, a ver qué palabras recuerda con claves. (7) Finalmente, se le lee la lista de reconocimiento, en la que deberá discriminar qué palabras estaban en la lista A, ignorando el resto de las palabras que no aparecían en dicha lista. (Benedet y Alejandre, 1998).

En este caso, tendremos en cuenta para los análisis, el recuerdo a largo plazo de una lista de palabras (Lista A), como medida objetivada de memoria verbal.

Imagen por Resonancia Magnética (MRI):

La imagen por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) se trata de un aparato tecnológico que proporciona imágenes tridimensionales del cerebro, en una alta resolución espacial, permitiendo observar cambios fisiológicos dinámicos en los tejidos blandos (Plewes y Kucharczyk, 2012), así como información funcional y metabólica (Stafford et al., 2020). Además, se trata de una prueba no invasiva, que permite ser administrada de forma repetida sin ocasionar daños conocidos a los individuos (Plewes y Kucharczyk, 2012), sería de las modalidades de imagen más seguras, en manos de personal capacitado para su uso (Stafford et al., 2020). Para obtener las imágenes, el aparato emplea las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, en especial del hidrógeno (Stafford et al., 2020).

El procedimiento que sigue es el siguiente: (1) Se aplica un campo magnético constante, lo que permite que los protones del hidrógeno se alineen con el campo magnético, mientras se mueven; (2) Se crea un gradiente magnético en dos sentidos (recto y perpendicular al organismo), para dar lugar a los tres ejes de la imagen; (3) Finalmente se manda un pulso de radiofrecuencia, para que los gradientes absorban la energía del núcleo de interés, modificando la dirección de su momento magnético; (4) A partir de aquí se obtiene una señal, que será la que se estudie. (Yepes y Chamizo, 2021).

En el presente estudio se le realizó una RM a cada participante para estudiar la carga de lesiones cerebrovasculares. Los participantes fueron sometidos a escaneo empleando un sistema de imagen de GE (*General Electric, Milwaukee, WI, EE.UU.*) en el Hospital Universitario de Canarias en Tenerife, España (Díaz Galván et al., 2021). Se obtuvo una imagen tridimensional Fast Spoiled Gradient Echo (FSPGR), que fue ponderada en T1. Los parámetros empleados, ponderados en T1, fueron: tiempo de repetición/ tiempo de eco/ tiempo de inversión = 8,73/1,74/650 ms, campo de visión = 250x250 mm, matriz = 250x250 mm, ángulo de inclinación = 12°, grosor de corte= 1mm, resolución voxel = 1x1x1mm. (Cedres et al., 2021).

Inventario de quejas cognitivas:

Se registró el número de quejas que presentaban los participantes, habiéndose separado en función de si presentaban quejas de memoria, orientación, gnosias, cuenta, comprensión, anomia, lectura, escritura, habla y el total de quejas manifestadas. Para ello, se les formuló nueve preguntas, de respuesta dicotómica (sí/no), relacionadas con cada una de las dimensiones (Tabla 1). Las respuestas fueron puntuadas de forma dicotómica, donde “0” hace referencia a la ausencia de quejas (respuesta “no”) y “1” a la presencia de quejas (respuesta “sí”). Finalmente, se obtuvo el número de quejas total, sumando la puntuación de cada variable, pudiendo obtener una puntuación que oscila entre 0 y 9, donde a mayor número indica una mayor existencia de quejas en diferentes dominios (Díaz-Galván et al., 2011). Dicho inventario de preguntas cubre los cinco dominios cognitivos incluidos en escalas de evaluación como Ecog (Tomaszewski et al., 2010), aunque de forma simplificada. E incluso se extienden a los dominios cubiertos por el único cuestionario en español, el SCD-Q (Rami et al., 2014). Al comparar las preguntas de los tres métodos se observa correspondencia (Cedres et al., 2019).

Tabla 1.

Preguntas para evaluar quejas cognitivas subjetivas en la cohorte GENIC.

Dominio cognitivo	Preguntas
<i>Orientación</i>	1. ¿Le resulta más difícil orientarse en el tiempo o en el espacio?
<i>Memoria</i>	2. ¿Tiene problemas de memoria?

<i>Visopercepción</i>	3. ¿Le resulta más difícil reconocer rostros familiares o personas que no ve con frecuencia?
<i>Funciones ejecutivas</i>	4. ¿Le resulta más difícil administrar el dinero o hacer cálculos mentales?
<i>Lenguaje</i>	5. ¿Le resulta más difícil encontrar palabras? 6. ¿Tiene algún problema con la lectura? 7. ¿Tiene algún problema con la escritura? 8. ¿Ha notado si habla menos o peor últimamente? 9. ¿Le resulta más difícil seguir una conversación? ¿Te cuesta más entender lo que te dice la gente?

Nota. Las preguntas estaban referidas a los últimos seis meses. Las respuestas fueron codificadas como 0 (ausencia de queja) y 1 (presencia de queja). Las quejas totales se obtuvieron de la suma de todas las quejas, que oscila entre 0 (ninguna queja) y 9 quejas (máximo de quejas) (Cedres et al., 2019).

4.3. Procedimiento.

4.3.1. Protocolo de evaluación de GENIC.

Se emplearon los datos de la base de datos GENIC, cohorte evaluada, en su mayoría, en las instalaciones de la Unidad de Neuropsicología de la Facultad de Psicología de la Universidad de la Laguna, otros fueron evaluados en otras instalaciones que estuvieran previamente adaptadas. A la hora de evaluar a los participantes, el protocolo neuropsicológico empleado, fue administrado siguiendo dos conjuntos distintos y alternantes (conjunto A y B), manteniendo un adecuado contrabalanceo en la administración de las pruebas. Además, se administró en dos sesiones y en día diferentes, con una duración de dos horas cada una. Los conjuntos pueden ser consultados en Ferreira et al. (2015).

En primer lugar, se realizó una entrevista semiestructurada con los participantes, para recabar los datos personales y demográficos relevantes (edad, sexo, nivel educativo, profesión etc.), datos sobre el estado de salud (calidad del sueño, presencia de alucinaciones y/o delirios, presencia de problemas motores, control de esfínteres, deterioro auditivo y/o de visión y cambios de personalidad y/o carácter), así como, datos sobre antecedentes médicos familiares y personales relevantes (problemas cardiovasculares, psiquiátricos, demencias u otras

enfermedades). Además, durante dicha entrevista se aplicó el inventario de quejas subjetivas, previamente mencionado (Tabla 1). Posteriormente, se procedió a valorar el estado cognitivo general, el estado clínico y la autonomía funcional, cuestionario de preferencia manual y reserva cognitiva en cada participante.

En segundo lugar, se administró el protocolo de evaluación neuropsicológico comentado anteriormente, tratando de cubrir todos los dominios cognitivos.

Finalmente, en una tercera sesión se realizó una resonancia magnética a los participantes. Todos los participantes pasaron por el mismo procedimiento, que fue realizado por el Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de la Laguna (SEGAI). Se contó con la intervención de un médico radiólogo que adaptó el protocolo de adquisición de imágenes bajo las indicaciones del *European Neuro-Imaging Repository* (ENIR, 2007).

4.3.2. Procesamiento de los datos de neuroimagen.

Se llevó a cabo el procesamiento y análisis de las imágenes ponderadas en T1 empleando el software de análisis de imágenes FreeSurfer 7.2.0. (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). La medida de FreeSurfer de las hipointensidades de la sustancia blanca se utilizó como marcador de la patología cerebrovascular, denominado como WMSA en el presente estudio. Se obtuvo el volumen total intracraneal estimado, el volumen del hipocampo izquierdo y el volumen total de lesiones de cada participante. Para ajustar el volumen de las WMSA se dividió el volumen de WMSA entre el volumen total intracraneal estimado de cada participante, empleando dicha medida de WMSA ajustada para los análisis estadísticos posteriores.

4.3.3. Operativización de variables de DCS y patología cerebrovascular.

Una vez obtenida la muestra, se eliminaron los participantes que no cumplían con los criterios para el DCS, quedando un total de 224 participantes. Posteriormente, se agruparon todos los datos en una base que incluyera los datos de línea base y seguimiento, teniendo en cuenta que no todos los participantes fueron evaluados tras los 60 meses. Para hacer los grupos

se emplearon dos variables: el porcentaje de lesiones cerebrovasculares y el número de quejas total manifestadas.

Para la diferenciación de los participantes entre alta vs. baja carga de patología cerebrovascular se utilizaron las WMSA medidas a partir de hipointensidades en T1-weighted-3D. Se dividió el volumen total de lesiones de cada participante por su volumen total intracraneal para ajustar por diferencias de tamaño entre los individuos. Dada la distribución asimétrica de las WMSA, se utilizó la mediana como punto de corte para separar la muestra entre personas con carga alta ($WMSA >$ a la mediana) de las personas con baja carga de lesiones ($WMSA <$ a la mediana). Las personas con baja carga de lesiones fueron excluidas a partir de este paso.

Para la definición del DCS se consideró como ausencia de quejas cognitivas subjetivas a todos aquellos participantes sin ninguna queja en el cuestionario de quejas de GENIC y como DCS a los participantes con 1 o más quejas en el cuestionario, independientemente del dominio de referencia de la queja. Así se obtuvieron las 2 condiciones: DCS (69 participantes) y no DCS (42 participantes). Por lo que finalmente, la muestra quedó conformada por 111 participantes, agrupados en dos categorías: V+DCS y V+no DCS.

4.3.4. Evaluación del rendimiento en memoria verbal.

La memoria verbal fue registrada a través de la puntuación obtenida por las personas en el TAVEC (Benedet y Alejandre, 1998). Concretamente se empleó la puntuación obtenida en el recuerdo a largo plazo, tanto en línea base (i.e. Recuerdo LP-00) como en el seguimiento tras 60 meses (i.e. Recuerdo LP-60). Como en estudios anteriores se observa que puede haber un posible efecto de aprendizaje en cinco años, se emplearon las puntuaciones Z, con objetivo de normalizar las puntuaciones relativizadas a la variabilidad intra-momento (Nemy et al., 2020). Primero se extrajeron las puntuaciones directas, para cada participante, en el recuerdo a largo plazo objetivado a través del TAVEC y después se transformaron a puntuaciones Z.

4.4. Análisis de datos.

Con objetivo de caracterizar a los grupos V+DCS y V+no DCS en función de sus características demográficas se llevaron a cabo distintos análisis descriptivos y de frecuencias. Se realizó un ANOVA de un factor, para contrastar las posibles diferencias en el estado cognitivo general medido a partir del MMSE entre los grupos V+DCS y V+no DCS. Además, se empleó la prueba Chi-Cuadrado para determinar si existían diferencias significativas en la distribución de sexo, edad y nivel educativo entre los grupos. Para comprobar la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y el test de Levene's para comprobar la homogeneidad de las mismas.

Para comprobar la hipótesis 1: se empleó un contraste T muestras independientes o alternativamente U de Mann-Whitney cuando no se seguía la distribución normal para estudiar la existencia de diferencias entre los grupos en el rendimiento en memoria verbal.

Para comprobar la hipótesis 2: se empleó un contraste T de muestras emparejadas o alternativamente W de Wilcoxon para analizar que el rendimiento en memoria verbal de ambos grupos hubiera disminuido a los 60 meses.

Para comprobar la hipótesis 3: se empleó un contraste T de muestras independientes o alternativamente U de Mann-Whitney cuando no se seguía la distribución normal para estudiar la reducción del volumen del hipocampo izquierdo entre los grupos a los 60 meses.

Para comprobar la hipótesis 4: se empleó un contraste T de muestras emparejadas o alternativamente W de Wilcoxon, para estudiar la disminución del volumen del hipocampo izquierdo en los dos grupos a los 60 meses.

Con el objetivo de determinar el posible efecto de la edad en la relación entre el DCS y el rendimiento en memoria verbal y en el volumen del hipocampo izquierdo, se realizará matrices de correlación bivariada entre las variables objeto de estudio y la edad.

Los análisis estadísticos del presente estudio se realizaron empleando el Software Estadístico Jamovi Version 2.3.18.0 (<https://www.jamovi.org/>) que proporciona una interfaz de R. El valor seleccionado para tomar las decisiones de significación fue un $p < 0.05$, para todos los análisis efectuados.

5. Resultados.

5.1. Características de la muestra.

La muestra en línea base estaba conformada por 111 participantes (edad media 58,85 y rango de 37 a 77 años, el 51,35% eran hombres), que fueron categorizados en dos grupos, quedando distribuidos de la siguiente manera: V+DCS (69 participantes) y V+no DCS (42 participantes) Las características demográficas y clínicas relevantes de la cohorte se resumen en la Tabla 2

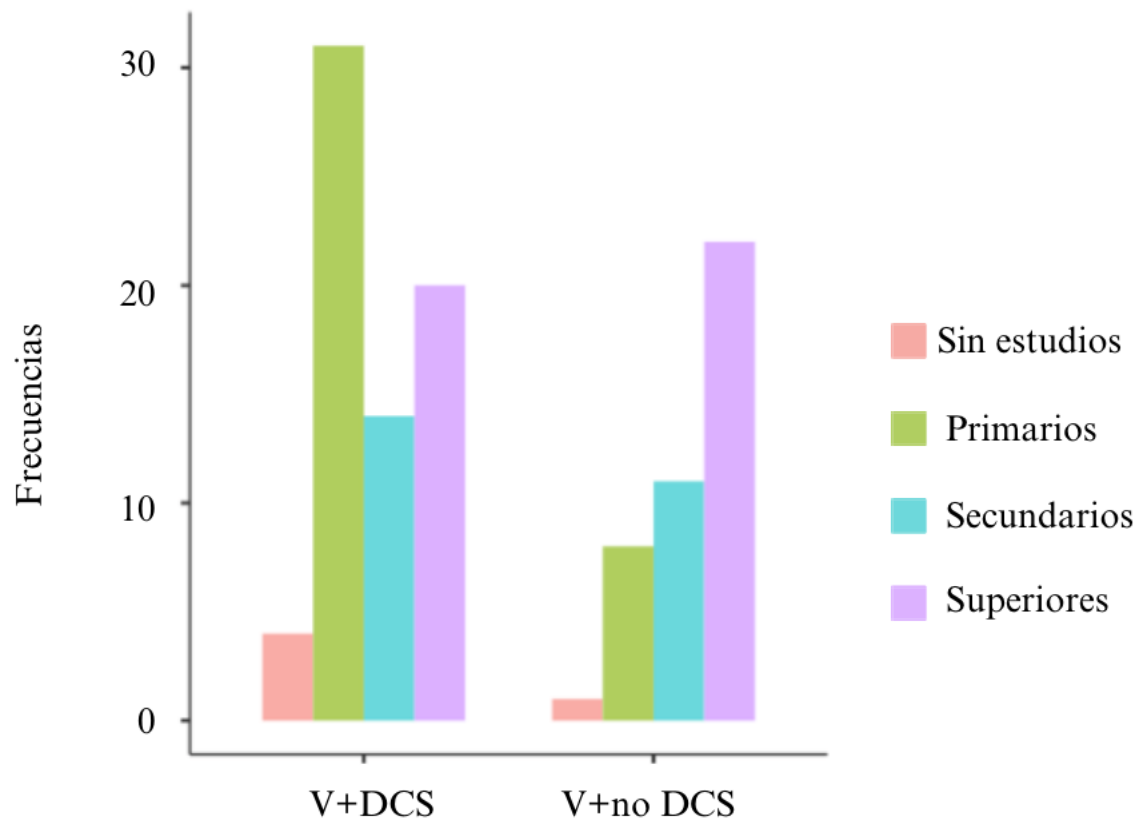
La Prueba de Chi-Cuadrado realizada para la variable sexo, no mostró diferencias significativas en la distribución de sexo entre los grupos en línea base, ($\chi^2_{(1)} = 3.01$, $p = 0.083$). Con respecto a la edad de los participantes, se encontraron diferencias significativas entre las edades de los grupos, mostrando significativamente mayor edad las personas en el grupo V+DCS ($t_{(109)} = 3.55$, $p = 0.001$). Asimismo, Con respecto al nivel educativo, el grupo V+DCS mostró mayor frecuencia de personas con nivel de estudios primarios ($\chi^2_{(3)} = 9.83$, $p = 0.020$). Las frecuencias de participantes en cada nivel, para ambos grupos, se muestran en la Figura 2. El ANOVA de un factor no paramétrico mostró que no habían diferencias estadísticamente significativas en el MMSE entre los grupos en línea base, ($\chi^2_{(1)} = 2.07$, $p = 0.150$).

Tabla 2.

Descriptivos de la muestra en línea base.

	V+DCS			V+no DCS		
	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min
Edad	62.2(10.2)	64(17.00)	77-37	55.5(8.70)	56(11.00)	76-38
Nivel educativo	2.7(0.95)	2(2.00)	4-1	3.29(0.86)	4(1.00)	4-1
Sexo(% mujeres)	38.1%	—	—	55.07%	—	—
MMSE	28.6(1.27)	29(2.00)	30-25	29.0(1.09)	29(2.00)	30-27

Nota. Esta tabla muestra los datos demográficos y clínicos relevantes de la muestra. (V+DCS= grupo con patología vascular y quejas subjetivas; V+ no DCS= grupo con patología vascular y sin quejas subjetivas). Nivel educativo: (0)Analfabetismo; (1) Lecto-escritura;(2) Estudios primarios; (3) Estudios Secundarios; (4) Universitarios

Figura 2.*Frecuencias de los grupos en nivel educativo.*

Nota. El gráfico muestra las frecuencias de nivel educativo en los grupos, para cada nivel. (V+DCS= grupo con alta patología cerebrovascular y quejas cognitivas; V+no DCS= grupo con alta patología cerebrovascular y sin quejas cognitivas)

En lo que respecta al seguimiento, la muestra para los análisis realizados en memoria verbal estuvo compuesto por 69 participantes en el grupo V+DCS y por 42 en el grupo V+no DCS. Sin embargo, en lo que respecta a la muestra para los análisis en el volumen del hipocampo izquierdo el tamaño de la muestra fue de 24 participantes en el grupo V+DCS y de 22 participantes en el grupo V+no DCS. Los descriptivos de la muestra se reflejan en las Tablas 3 y 4. La prueba Chi-cuadrado para la variable edad, no mostró diferencias significativas en la muestra en el seguimiento ($X^2_{(44)} = 1.83$, $p=0.074$). Asimismo, la matriz de correlaciones no mostró asociación entre la variable edad y el volumen del hipocampo, ni en línea base ($r = -0.174$, $p=0.068$), ni en el seguimiento ($r = -0.285$, $p=0.055$), por ello no se incluyó como covariable en los modelos.

Tabla 3.

Descriptivos de la muestra en el seguimiento para los análisis en memoria verbal

	V+DCS			V+no DCS		
	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min
Edad	62.20(10.20)	64(17.00)	82-42	55.50(8.70)	56(11.00)	81-43
Nivel educativo	2.72(0.953)	2(2.00)	4-1	3.29(0.86)	4(1.00)	4-1
Sexo(% mujeres)	38.10%	–	–	55.07%	–	–

Nota. Esta tabla muestra los datos demográficos y clínicos relevantes de la muestra. (V+DCS= grupo con patología vascular y quejas subjetivas; V+ no DCS= grupo con patología vascular y sin quejas subjetivas). Nivel educativo:(1) Lecto-escritura;(2) Estudios primarios; (3) Estudios Secundarios; (4) Universitarios. DT: Desviación típica; RIC: Rango intercuartil

Tabla 4.

Descriptivos de la muestra en el seguimiento para los análisis en volumen del hipocampo izquierdo.

	V+DCS			V+no DCS		
	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min	Media(DT)	Mediana(RIC)	Max-min
Edad	63.80(8.80)	58(13.80)	72-37	59.20(8.02)	53 (9.50)	74-38
Nivel educativo	2.96 (0.91)	3(2.00)	4-1	3.23 (0.92)	3.50(1.00)	4-1
Sexo (%mujeres)	58.33%	–	–	36.36%	–	–

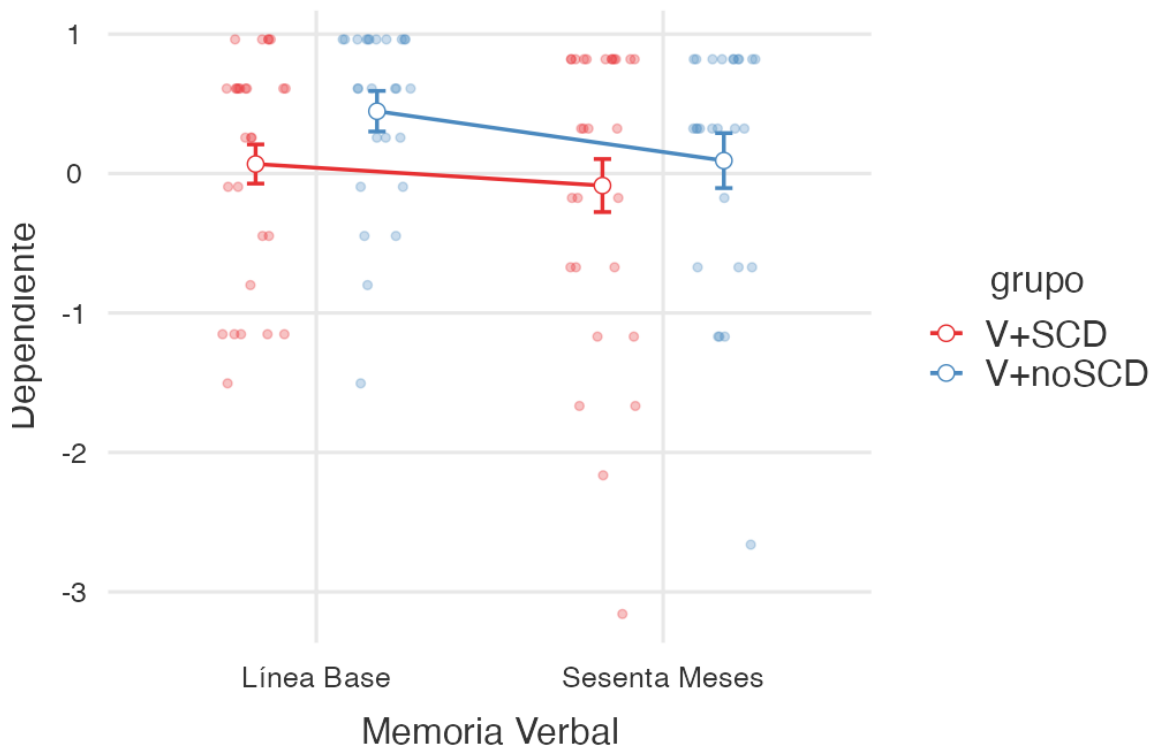
Nota. Esta tabla muestra los datos demográficos y clínicos relevantes de la muestra. (V+DCS= grupo con patología vascular y quejas subjetivas; V+ no DCS= grupo con patología vascular y sin quejas subjetivas). Nivel educativo: (1) Lecto-escritura;(2) Estudios primarios; (3) Estudios Secundarios; (4) Universitarios. DT: Desviación típica; RIC: Rango intercuartil

5.2. Diferencias en memoria verbal entre los grupos.

El rendimiento en el recuerdo de una lista de palabras a largo plazo no siguió la distribución normal ni en línea base ($W= 0.972$; $p= 0.019$), ni en seguimiento ($W= 0.888$; $p< 0.001$) por lo que se utilizó U de Mann-Whitney para llevar a cabo los contrastes de diferencias entre los grupos. El contraste mostró que existían diferencias significativas en el rendimiento en el recuerdo de una lista de palabras a largo plazo entre V+DCS y V+noDCS ($u= 1092$, $p= 0.027$), mostrando significativamente peor rendimiento las personas con DCS. Sin embargo, estas diferencias no se aprecian a los 60 meses ($u=347$, $p= 0.766$). (Figura 3).

5.3. Cambios en memoria verbal tras sesenta meses de seguimiento.

En el grupo V+DCS se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento en memoria verbal a los sesenta 60, mostrando las personas con DCS empeoramiento significativo en el rendimiento en memoria verbal en el seguimiento ($w=278$, $p= 0.045$) (Figura 3). El contraste T de muestras emparejadas, mostró que en el grupo V+no DCS no existen diferencias en el rendimiento en memoria verbal a los 60 meses, con respecto al rendimiento objetivado en línea base, ($t_{(25)}= 1.55$, $p= 0.067$).

Figura 3.*Distribución de los grupos en el rendimiento en memoria verbal.*

Nota. El gráfico muestra la distribución de los grupos en el rendimiento en memoria verbal, tanto en línea base como a los 60 meses. (V+noDCS= grupo con alta patología cerebrovascular y sin quejas cognitivas; V+DCS= grupo con alta patología cerebrovascular y quejas cognitivas).

5.4. Diferencias en el volumen del hipocampo izquierdo entre los grupos.

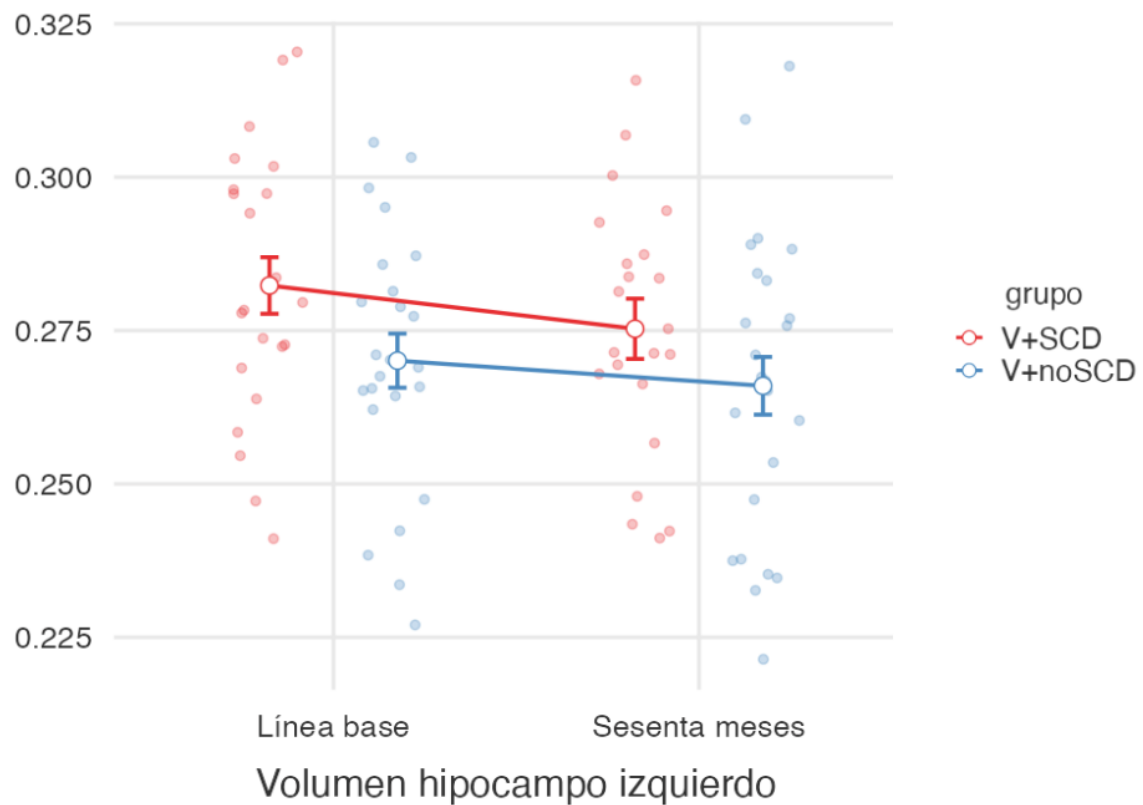
El contraste para muestras independientes mostró que existían diferencias significativas entre los grupos en línea base, con respecto al volumen del hipocampo izquierdo ($u = 1145$, $p = 0.032$), mostrando el grupo V+DCS significativamente menor volumen de hipocampo que el grupo V+noDCS. No obstante, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en el volumen del hipocampo izquierdo a los 60 meses entre V+DCS y V+noDCS ($t_{(44)} = -1.37$, $p = 0.089$), aunque si se muestra una tendencia en el grupo V+DCS a mostrar menor volumen hipocampal en comparación con el grupo V+noDCS. (Figura 4).

5.5. Cambios en el volumen del hipocampo izquierdo tras 60 meses de seguimiento.

El contraste T de muestras emparejadas, encontró que existían diferencias estadísticamente significativas en la reducción del volumen del hipocampo izquierdo a los 60 meses en ambos grupos, tanto V+DCS ($t^2_{(23)} = 1.84$, $p = 0.039$) como V+no DCS ($t^2_{(21)} = 2.48$, $p = 0.011$), mostrando reducción significativa del volumen del hipocampo izquierdo en el seguimiento (Figura 4)

Figura 4.

Distribución de los grupos en el volumen del hipocampo izquierdo.



Nota. El gráfico muestra la distribución de los grupos en la reducción del volumen del hipocampo izquierdo desde línea base hasta los 60 meses, en ambos grupos. Volumen del hipocampo izquierdo medido a través de hipointensidades procesadas en T1. (V+no DCS= grupo con alta patología cerebrovascular y sin quejas cognitivas; V+DCS= grupo con alta patología cerebrovascular y con quejas cognitivas).

6. Discusión.

El objetivo principal del presente trabajo ha sido conocer si la alta carga de patología cerebrovascular se asocia con un peor rendimiento en memoria verbal y disminución en el volumen de hipocampo izquierdo en personas con DCS tras un periodo de 60 meses. Teniendo esto en cuenta, el principal hallazgo del estudio es que los participantes con DCS parten de volúmenes más bajos de hipocampo izquierdo en comparación con los participantes sin quejas acompañado de un peor rendimiento en memoria verbal. Además, se objetivó disminución en el volumen de hipocampo tras los 60 meses de seguimiento en ambos grupos de personas con patología cerebrovascular alta.

En cuanto a la primera hipótesis planteada, proponía que los participantes con una alta carga de lesiones cerebrovasculares y DCS mostrarían un peor rendimiento en memoria verbal a los 60 meses, pero no en línea base, objetivado a través del recuerdo de una lista de palabras a largo plazo del TAVEC. Sin embargo, los resultados evidenciaron que las personas con DCS y alta patología cerebrovascular, muestran un peor rendimiento en memoria verbal en línea base, con respecto al grupo sin quejas cognitivas. No obstante, esas diferencias desaparecen tras los 60 meses. Los resultados encontrados hasta el momento, a nivel trasversal, son contradictorios, puesto que algunos parecen encontrar diferencias en el rendimiento en memoria verbal entre las personas con DCS y las personas sin DCS (Cook y Marsiske., 2006; Benito-Leon et al., 2010; Guifford et al., 2015) y otros no encuentran dichas diferencias (Guifford et al., 2014). Por lo tanto, un aspecto que podría explicar la incongruencia de dichos resultados podría deberse a la distribución de patología vascular entre las muestras, mostrando peor rendimiento las muestras compuestas por DCS de alta patología cerebrovascular. En nuestros resultados habría que considerar además la posible presencia de otros biomarcadores, como la patología amiloide o Tau y el impacto que ello pueda estar generando como proceso aditivo en el grupo V+DCS. Se ha demostrado que en personas con DCS existen mayores niveles de patología amiloide y Tau en comparación con personas sin DCS (Buckley et al., 2017). Este efecto aditivo de otras patologías en los DCS podría verse reflejado en el rendimiento en pruebas de memoria verbal, frente a aquellos que no tienen quejas. Interesantemente, en el presente estudio podemos observar es que incluso cuando los participantes son comparables en los niveles de patología vascular, aquellos con quejas presentan mayor riesgo que los que no tienen quejas a desarrollar un peor rendimiento en pruebas de memoria verbal como el TAVEC. Este resultado, permite considerar que las personas con alta patología cerebrovascular y DCS tienen mayor riesgo a

desarrollar deterioro cognitivo que los que, a pesar de tener alta patología cerebrovascular, no presentan DCS, y con ello considerar la importancia de atender a las quejas subjetivas de las personas.

En relación con la segunda hipótesis, se esperaba que el rendimiento en memoria verbal fuera menor en los dos grupos tras los 60 meses. Esta hipótesis se cumple para el grupo de participantes con DCS y alta patología cerebrovascular. Sin embargo, el grupo de personas sin DCS no mostró significativamente peor rendimiento en memoria verbal a los 60 meses de seguimiento. En personas con alta patología cerebrovascular la edad es un factor que explica en un alto porcentaje el peor rendimiento en memoria acompañado de deterioro en la integridad de la sustancia blanca de los tractos del sistema colinérgico (Nemy et al., 2020). Teniendo en cuenta esta idea y el hecho de que la muestra tendría una edad mayor en el seguimiento se esperaba encontrar esa disminución en el rendimiento en ambos. La ausencia de diferencias en el rendimiento en memoria verbal en el grupo sin DCS, pero sí en el grupo con DCS a los 60 meses, teniendo en cuenta que en ambos grupos se da una reducción del volumen del hipocampo izquierdo y aumenta la edad de los participantes, podría deberse a que en el grupo sin DCS no hay otros biomarcadores adicionales actuando como los que sí podrían estar presentes en los participantes con DCS.. Un estudio longitudinal previo observó que en personas con DCS y lesiones en la sustancia blanca se relaciona con un posible desarrollo de demencia en un período de 12 años (Sacuiu et al., 2018), por lo que teniendo en cuenta el amplio periodo de tiempo considerado por el estudio, sería favorable que el tiempo de estudio de las futuras investigaciones sea también amplio, puesto que de lo contrario podría no llegar a apresarse los cambios sutiles que se dan en el DCS en un periodo corto de tiempo. Estos resultados, nos sugieren que a pesar de que todos los participantes presenten altos niveles de patología cerebrovascular este no afecta al rendimiento en memoria verbal de la misma manera a las personas con o sin DCS, sino que se refleja un peor rendimiento en el caso de las personas que además tienen quejas subjetivas. Esta idea viene a refutar la implicación comentada anteriormente, y es que las personas con DCS tienen mayor riesgo de desarrollar un peor rendimiento en memoria con el tiempo, frente a aquellos que no tienen DCS. Por lo tanto, es relevante atender a las quejas de las personas, aunque no se llegue a objetivar deterioro cognitivo en una evaluación neuropsicológica. Otro aspecto que podría estar influyendo en los resultados encontrados en lo referente al rendimiento cognitivo de los participantes en la prueba de memoria verbal, podría ser que con el tiempo las personas sin DCS y alta patología cerebrovascular desarrollen mecanismos de compensación que puedan suplir los déficits de

memoria, mientras que los participantes con DCS que al tener posible presencia de otras patologías no sean tan exitosos. Se ha demostrado que la reserva cognitiva es capaz de mediar los cambios que se producen a nivel cerebral en el envejecimiento (Ferreira et al., 2016). Con lo cual, se destacaría la relevancia de estudiar posibles mecanismos de compensación en DCS que puedan ayudar a las personas a suplir sus déficits cognitivos, aspecto que no se ha estudiado hasta donde sabemos.

En referencia a la tercera hipótesis, planteaba que el volumen del hipocampo izquierdo sería significativamente menor en el grupo con alta patología cerebrovascular y quejas cognitivas, tras los 60 meses de seguimiento. Los resultados mostraron que, a los 60 meses, no hay diferencias significativas entre los grupos, aunque sí habría diferencias estadísticamente significativas en línea base. Este resultado, podría deberse a la pérdida de poder estadístico debido a la reducción de la muestra en el seguimiento. Aunque no se lleguen a observar diferencias significativas, sí que parece existir una tendencia a la reducción del volumen del hipocampo izquierdo (i.e. p valor entre 0,05 y 0,1), en el grupo con alta carga de lesiones y quejas subjetivas. Estos resultados sugieren la posibilidad de que exista mayor neurodegeneración en las personas con DCS y alta patología cerebrovascular, que pueda explicar esas diferencias en línea base. A su vez, dicha neurodegeneración se puede ver potenciada por la presencia de otros biomarcadores que puedan estar influyendo, más allá de la alta patología cerebrovascular, como la acumulación de patología tau y amiloide (Buckley et al., 2017). Además este proceso se produciría en paralelo con el aumento de patología cerebrovascular, ya que se ha observado que en personas con DCS aumenta con la edad (Pitti et al., 2022). Teniendo en cuenta estos resultados, sería recomendable estudiar dicha tendencia, con una muestra mayor y equiparada en línea base y en el seguimiento. Nuestros resultados son compatibles con otros estudios a nivel transversal previos, donde la presencia de quejas subjetivas se ha asociado a un menor volumen en el hipocampo (Cedres et al., 2020). Es importante considerar que los participantes con DCS parten de volúmenes de hipocampo significativamente más bajos. Esto podría estar relacionado con el menor rendimiento en memoria verbal objetivado en línea base. Todo ello nos podría indicar que, pese a que el volumen del hipocampo izquierdo no sea significativamente diferente a los 60 meses entre las personas con y sin DCS, ese volumen sí llega a tener una implicación en el rendimiento en memoria verbal más evidente en las personas con DCS. Otra hipótesis explicativa podría ser la presencia de una asociación temprana y aguda del entre la aparición de las lesiones y el DCS.,

lo cual tendría implicaciones clínicas relevantes, ya que subraya la importancia de la detección temprana y del seguimiento longitudinal en los cambios cerebrales de los individuos con DCS.

Por otro lado, se esperaba que el volumen fuera menor en ambos grupos, puesto que también se ha asociado una disminución del volumen del hipocampo con la edad (Cedres et al., 2020), resultado coincidente con los obtenidos en dicha investigación. Lo que se pudo observar es que tanto los participantes con o sin DCS muestran una reducción en el volumen del hipocampo a los 60 meses. Esto nos permite inferir que el volumen del hipocampo asociado a alta patología cerebrovascular tiende a disminuir con el tiempo. Tal y como se ha observado con personas con DCS en estudios anteriores (Cedres et al., 2020). Además de que la edad es un factor relacionado negativamente con el volumen del hipocampo (Cedres et al., 2020), por ello se esperaba que en ambos grupos disminuyera, ya que la edad de los participantes aumenta.

Hasta el momento, los estudios parecen coincidir en que el DCS puede considerarse un estadio previo a DCL o demencia de origen vascular (Pitti et al., 2022), y por tanto, considerar que la presencia de quejas subjetivas puede progresar hacia deterioro cognitivo, con el tiempo (Benedictus et al., 2015; Rhodius-Meester et al., 2017; Sacuiu et al., 2018). Dichos resultados, junto con la evidencia de que las enfermedades neurodegenerativas comienzan tiempo antes de que lo hagan los síntomas (Villemagne et al., 2013), pueden apoyar la idea de que el DCS se corresponda con un estadio previo al desarrollo de la enfermedad. Los resultados obtenidos en este estudio van en la misma línea que los resultados de estudios previos, donde se aprecia que las personas con DCS tienen un mayor riesgo que los que no presentan quejas a desarrollar deterioro cognitivo con el tiempo incluso cuando se equiparan con personas con los mismos niveles de patología cerebrovascular, hasta el punto en el que se evidencia un peor rendimiento en memoria verbal. Por tanto, resultaría relevante seguir investigando acerca de cuáles pueden ser los posibles biomarcadores tempranos que predigan la progresión de las quejas, con el objetivo de prestar atención temprana en estos casos. Con ello, se podría conseguir que los pacientes adquieran un beneficio terapéutico, que en etapas posteriores no se conseguiría. Asimismo, parecen existir datos sobre la posible relación de la patología cerebrovascular como posible biomarcador temprano (Sacuiu et al., 2018). Concretamente, a nivel transversal y en concordancia con nuestros resultados se observa que las personas con DCS parten de un menor volumen del hipocampo (Cedres et al., 2020). Adicionalmente, a nivel longitudinal lo que observamos es que las personas con alta patología cerebrovascular y DCS también parten de volúmenes menores de hipocampo izquierdo con tendencia a ser significativamente inferior al de las personas sin DCS y equivalentes niveles de patología cerebrovascular. En relación con

la memoria verbal también se observa ese rendimiento más bajo con respecto a las personas sin DCS y que dicho rendimiento disminuye a los 60 meses. El hecho de que no se evidencien diferencias significativas en el rendimiento en memoria verbal a los 60 meses entre los dos grupos (con y sin DCS) podría mostrar una asociación aguda entre las quejas de los participantes y las lesiones cerebrovasculares que presentan, de tal manera que dicha asociación produce un efecto en el rendimiento que lleva a la persona a manifestar la queja, pero que tras un periodo de tiempo no se aprecian esas diferencias, haciendo que ambos grupos se vuelvan comparables.

La presente investigación, no ha estado exenta de limitaciones. Las diferencias encontradas en el nivel educativo entre los grupos con alta patología cerebrovascular con y sin quejas cognitivas en línea base podría estar influyendo en las asociaciones encontradas en este estudio por el efecto de la reserva cognitiva. Sin embargo, cuando nos fijamos en la distribución de los grupos de nivel educativo, esa diferencia se centra, principalmente, en que hay mayor cantidad de personas con estudios primarios en el grupo de DCS mientras que el resto de los niveles muestran una frecuencia comparable con el grupo de no DCS, es decir, ambos grupos son comparables en el número de personas de niveles educativos altos y extremadamente bajos (i.e. Lecto-escritura). Asimismo, la reducción de la muestra en el seguimiento, para los análisis sobre el volumen del hipocampo izquierdo, es otra de las limitaciones encontradas en este estudio ya que para los análisis del seguimiento contamos con menor poder estadístico. Para futuras investigaciones sería recomendable aumentar el tamaño de la muestra, para que sea más representativa de la población y poder estudiar las diferencias de manera que los resultados puedan ser extrapolables con un grado de confianza mayor. Sin embargo, la disminución del tamaño de la muestra es un aspecto común a los estudios de carácter longitudinal, donde se espera un porcentaje de mortandad experimental o pérdida de información en el seguimiento (Miguel Díaz, 1985). Además, este estudio, a pesar de recoger la presencia de quejas en múltiples dominios cognitivos, no consideramos la heterogeneidad en la que se presentan esas quejas, que podría ser relevante, en futuras investigaciones, a la hora de estudiar cómo influye la presencia de quejas cognitivas en el rendimiento cognitivo de las personas con DCS. Al mismo tiempo, nuestro periodo de seguimiento es relativamente corto para valorar progresión a entidades patológicas como DCL o demencia. Sería relevante considerar un tiempo mayor (a 60 meses) que permita apresar las diferencias en la progresión de las quejas cognitivas y la presencia de alta patología cerebrovascular hacia DCL o demencia. Igualmente, si tenemos en cuenta que en personas con DCS no existe un deterioro objetivado (Jessen et al., 2014) cabría

esperar que los cambios cognitivos que experimenten sean sutiles y que, por tanto, sean difíciles de apresar en 60 meses en dominios como la memoria, por ello sería aconsejable considerar dominios como la velocidad de procesamiento o la atención, donde los cambios puedan ser más fácilmente apesables. Todo ello, con objetivo de progresar en la caracterización de las personas con DCS, que permita una detección temprana y obtener un mayor beneficio terapéutico. No obstante, este es uno de los pocos estudios que ha incluido a participantes con quejas en diferentes dominios, más allá de la memoria. Al mismo tiempo que ha considerado la influencia de una alta patología cerebrovascular en la progresión del DCS, comparando las puntuaciones con individuos sin DCS y considerando variables neuroanatómicas (volumen del hipocampo izquierdo) y cognitivas relacionadas (memoria verbal).

En conclusión, podemos observar que los participantes con alta patología cerebrovascular y DCS, muestran una reducción al volumen del hipocampo izquierdo significativamente menor a los 60 meses, así como un peor rendimiento en memoria verbal, mientras que el grupo sin DCS y alta patología cerebrovascular, a pesar de que muestra un menor volumen del hipocampo a los 60 meses, esa reducción no se refleja en el rendimiento de la memoria verbal. Todo ello, nos podría sugerir la existencia de un riesgo mayor en el grupo con DCS para desarrollar un peor rendimiento en memoria verbal, así como, que el volumen del hipocampo izquierdo es significativamente menor en comparación con las personas que no presentan DCS en línea base. Asimismo, podría inferirse que esas diferencias en línea base, podrían reflejar una relación aguda entre el DCS y el rendimiento en memoria, que lleva a los participantes a manifestar las quejas subjetivas, aunque no se observe en una evaluación neuropsicológica posterior. Teniendo esto en cuenta, los resultados sugieren que la presencia de una alta carga de patología cerebrovascular podría ser un biomarcador que prediga la progresión del DCS hacia DCL o demencia. Sin embargo, sería importante que futuras investigaciones estudien esta influencia en períodos más amplios de tiempo y con muestras mayores, para estudiar las diferencias con mayor certeza estadística. Con ello, se podría conseguir una detección temprana que favorezca un mayor efecto terapéutico. Asimismo, los resultados obtenidos abren nuevas preguntas de investigación, como qué ocurre en otros dominios subjetivos en personas con DCS o si pueden existir mecanismos de compensación que ayuden a suplir los déficits y que por ello no se observen diferencias significativas a los 60 meses en el rendimiento en memoria verbal.

7. Conclusiones.

1. La presente investigación es precursora en el estudio de la influencia de la patología cerebrovascular en el progreso del DCS hacia envejecimiento patológico, considerando cambios neuroanatómicos (i.e. reducción del volumen del hipocampo izquierdo) y cognitivos asociados (i.e. rendimiento en memoria verbal).
2. Los resultados demostraron que existen diferencias significativas en el rendimiento en memoria verbal en el momento de partida entre las personas con alta patología cerebrovascular con y sin DCS, donde las personas con quejas muestran un peor rendimiento. Esto resalta la posibilidad de que exista un riesgo mayor en las personas con DCS a desarrollar un peor rendimiento en memoria, que requiera de prestar atención a las quejas subjetivas.
3. A nivel intragrupo, se planteó que existiría un menor rendimiento en memoria verbal en ambos grupos a los 60 meses, sin embargo, esta hipótesis solo se cumplió para el grupo con DCS. Lo que viene a refutar la posibilidad de un riesgo mayor en el declive de la memoria verbal en las personas con DCS frente a los que no tienen DCS. Estos hallazgos, a su vez, destacan la importancia de atender las quejas subjetivas y explorar mecanismos de compensación en el DCS.
4. Además, los resultados evidenciaron que los participantes con alta patología cerebrovascular y quejas parten de un volumen del hipocampo menor que los participantes sin DCS y que esa tendencia a la reducción del volumen del hipocampo izquierdo se mantiene a los 60 meses, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo neurodegeneración temprana en los DCS frente a los no DCS.
5. Es importante plantear estudios longitudinales que contemplen un periodo de tiempo mayor que permita apresar las diferencias en el volumen del hipocampo izquierdo y en memoria verbal, puesto que en 60 meses los cambios pueden ser sutiles y no permitir apresar esas diferencias. Al mismo tiempo, que sería relevante aumentar el tamaño de la muestra en el seguimiento, con objetivo de evitar la pérdida de poder estadístico en los análisis.

6. Como futuras líneas de investigación sería relevante considerar el estudio de la trayectoria longitudinal del rendimiento cognitivo en personas con DCS y alta patología cerebrovascular en otros dominios como la velocidad de procesamiento o la atención.
7. La principal implicación clínica de los resultados obtenidos en este estudio es que se debe prestar una atención especial a las personas con quejas que presentan patología cerebrovascular y seguimiento de los posibles biomarcadores de otras enfermedades tales como tau y amiloide, con lo que se podría favorecer la detección temprana.
8. Otra de las implicaciones clínicas sería destacar la importancia de iniciar programas de estimulación cognitiva en personas con DCS y alta patología cerebrovascular, ya que parecen tener mayor vulnerabilidad al deterioro en la memoria verbal, con el tiempo.

8. Referencias.

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Benedet, M., y Alejandre, M. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Manual. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedet, M. J. y Alejandre, M. A. (2014). *TAVEC. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedictus, M. R., van Harten, A. C., Leeuwis, A. E., Koene, T., Scheltens, P., Barkhof, F., Prins, N. D. y van der Flier, W. M. (2015). White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. *Stroke*, 46(9), 2661-2664. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009475>
- Benito-Leon, J., Mitchell, A. J., Vega, S. y Bermejo-Pareja, F. (2010) A population-based study of cognitive function in older people with subjective memory complaints. *J Alzheimers Dis* 22, 159-170.
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., y Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br. J. Psychiatry* 114, 797-811. <https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>
- Brown, W. R. , y Thore, C. R. (2011). Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37(1), <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x>
- Buckley, R. F., Hanseeuw, B., Schultz, A. P., Vannini, P., Aghjayan, S. L., Properzi, M. J., Jackson, J. D., Mormino, E. C., Rentz, D. M., Sperling, R. A., Johnson, K. A., y Amariglio, R. E. (2017). Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global β -Amyloid Burden. *JAMA Neurology*, 74(12), 1455. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2216>

- Caillaud, M., Hudon, C., Boller, B., Brambati, S., Duchesne, S., Lorrain, D., Gagnon, J. F., Maltezos, S., Mellah, S., Phillips, N., y Belleville, S. (2020). Evidence of a relation between hippocampal volume, white matter hyperintensities, and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 75(7), 1382–1392. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz120>
- Cedres, N., Aejmelaus-Lindström, A., Ekström, I., Nordin, S., Li, X., Persson, J., y Olofsson, J. K. (2022). Subjective Impairments in Olfaction and Cognition Predict Dissociated Behavioral Outcomes. *The Journals of Gerontology: Series B*, 78(1), 1-9 <https://doi.org/10.1093/geronb/gbac124>
- Cedres, N., Diaz-Galvan, P., Diaz-Flores, L., Muehlboeck, J.-S., Molina, Y., Barroso, J., Westman, E., y Ferreira, D. (2021). The interplay between gray matter and white matter neurodegeneration in subjective cognitive decline. *Aging*, (Vol. 13, Issue 16). <https://www.aging-us.com/article/203467/text>
- Cedres, N., Ferreira, D., Machado, A., Shams, S., Sacuiu, S., Waern, M., Wahlund, L. O., Zettergren, A. Kern, S., Skoog, I. y Westman, E. (2020). Predicting Fazekas scores from automatic segmentations of white matter signal abnormalities. *Aging*, 12(1), 894-901. <https://doi.org/10.18632/aging.102662>
- Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J. A., Barroso, J., Westman, E., y Ferreira, D. (2019). Subjective Cognitive Decline Below and Above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), 295–309.
- Cook, S., Marsiske, M. (2006) Subjective memory beliefs and cognitive performance in normal and mildly impaired older adults. *Aging Ment Health* 10, 413-423.
- Miguel Díaz, M. D. (1985). Estrategias metodológicas en los estudios longitudinales. *RIE: revista de investigación educativa*
- Diaz-Galvan, P., Cedres, N., Figueroa, N., Barroso, J. G., Westman, E., y Ferreira, D. F. (2021). Cerebrovascular Disease and Depressive Symptomatology in Individuals With Subjective Cognitive Decline: A Community-Based Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.656990>

- Díaz-Galván, P., Ferreira, D. F., Cedres, N., Falahati, F., Hernández-Cabrera, J. A., Ames, D., Barroso, J. G., y Westman, E. (2011). Comparing different approaches for operationalizing subjective cognitive decline: impact on syndromic and biomarker profiles. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83428-1>
- ENIR: European Neuroimaging Repository. Co-ordinator: Frisoni, G. (2007). Final book. European Community. www.enir.eu
- Ferreira, D., Correia, R., Nieto, A., Machado, A., Molina, Y., y Barroso, J. (2015). Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. *Psichotema*, 27(3), 216-222. <https://doi.org/10.7334/psicothema2014.192>
- Ferreira, D. F., Bartrés-Faz, D., Nygren, L., Rundkvist, L. J., Molina, Y., Machado, A., Junqué, C., Barroso, J. G., y Westman, E. (2016). Different reserve proxies confer overlapping and unique endurance to cortical thinning in healthy middle-aged adults. *Behavioural Brain Research*, 311, 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.061>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189-198. <https://doi.org/10.1258/ar.2011.110272>
- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J.N. y Barroso, J., (2019). Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study. *Journal of Neurology* Mar; 266(3):745-754. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09197-0>
- Gifford, K. A., Liu, D., Damon, S. M., Chapman, W. G., Romano, R. R., Samuels, L. R., Lu, Z. y Jefferson, A. L. (2015). Subjective memory complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), doi: 309-318. 10.3233/JAD-140636
- Gifford, K. A., Liu, D., Carmona, H., Lu, Z., Romano, R., Tripodis, Y., Martin, B., Kowall, N. y Jefferson, A. L. (2014) Inclusion of an informant yields strong associations between cognitive complaint and longitudinal cognitive outcomes in non-demented elders. *Journal Alzheimer's Disease*, doi: 10.3233/JAD-131925
- Honningsvåg, L. M., Håberg, A. K., Hagen, K., Kvistad, K. A., Stovner, L. J. y Linde, M. (2018). White matter hyperintensities and headache: A population-based imaging study (HUNT MRI). *Cephalalgia: an international journal of headache*, 38(13), 1927–1939. <https://doi.org/10.1177/0333102418764891>

- Hong, Y. J., Park, J. W., Lee, S. B., Kim, S. H., Kim, Y., Ryu, D. W., Park, K. W. y Yang, D. W. (2021). The Influence of Amyloid Burden on Cognitive Decline over 2 years in Older Adults with Subjective Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 50(5), 437-445. <https://doi.org/10.1159/000519766>
- Hong, Y. J., Park, K. W., Kang, D.-Y. y Lee, J.-H. (2019). Prediction of Alzheimer's Pathological Changes in Subjective Cognitive Decline Using the Self-report Questionnaire and Neuroimaging Biomarkers. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 18(1), 19. <https://doi.org/10.12779/dnd.2019.18.1.19>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C. y Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 207-216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., y Wagner, M. (2020) The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., Wagner, M. y cols. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 10(6), 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Keller, A. J., Sherman E. M. S., y Strauss E. (2011). *Blessed Dementia Scale*. In: Kreutzer J.S., DeLuca, J., Caplan, B. (eds). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.

- Lamar, M., Dannhauser, T. M., Walker, Z., Rodda, J. E., Cutinha, D. J. y Shergill, S. S. (2011). Memory complaints with and without memory impairment: the impact of leukoaraiosis on cognition. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(6), 1104-1112. <http://doi.org/10.1017/S1355617711001123>
- McDowell, I. (2006). *Medición de la salud: una guía para escalas de calificación y cuestionarios*. Nueva York: Oxford University Press.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Molinuevo, J. L., Rabin, L. A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K. A., Ewers, M., Hampel, H., Klöppel, S., y Rami, L. (2017). Implementation of subjective cognitive <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>
- Nobili, F., Frisoni, G. B., Portet, F., Verhey, F., Rodriguez, G., Caroli, A., Touchon, J., Calvini, P., Morbelli, S., de Carli, F., Guerra, U. P., van de Pol, L. A., y Visser, P. J. (2008). Brain SPECT in subtypes of mild cognitive impairment: Findings from the DESCRIPA multicenter study. *Journal of Neurology*, 255(9), 1344-1353. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0897-4>
- Organización Mundial de la Salud (19 de Septiembre de 2020). *Demencia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organización Mundial de la Salud (7 de Diciembre de 2017). *El número de personas que padecen demencia se triplicará en los próximos 30 años*. <https://www.who.int/es/news/item/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>
- Paízková, M., Andel, R., Lerch, O., Marková, H., Gažová, I., Vyhnálek, M., Hort, J., y Laczó, J. (2017). Homocysteine and real-space navigation performance among non-demented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(3), 951-964. <https://doi.org/10.3233/JAD-160667>
- Parfenov, V. A., Zakharov, V. V., Kabaeva, A. R., y Vakhnina, N. V. (2020). Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline a systematic review. *Dementia e*

- Neuropsychologia*, 14(3), 248-257. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030007>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrach, C. H., Chance, J. M., y Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J. Gerontol.* 37, 323-329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Pitti, H., Diaz-Galvan, P., Barroso, J., Badji, A., Olofsson, J. K., Westman, E., Ferreira, D. y Cedres, N. (2022). Cerebrovascular damage in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 82, 101757. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101757>
- Plewes, D. B., y Kucharczyk, W. (2012). Physics of MRI: a primer. *Journal of magnetic resonance imaging*, 35(5), 1038-1054.
- Preston, A. R. y Eichenbaum, H. (2013). Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr. Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., Buckley, R. F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K. A., Gifford, K. A., Jefferson, A. L., Jessen, F., Katz, M. J., Lipton, R. B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Naeem, F. y cols. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 48 Suppl 1(1), S63-S86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- Rami, L., Mollica, M. A., García-Sánchez, C., Saldaña, J., Sánchez, B., Sala, I., Valls-Pedret, C., Castellvi, M., Olives, J. y Molinuevo, J. L. (2014) The subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q): A validation study. *Journal Alzheimer's Disease* 41 (2), 453-466. doi:10.3233/JAD-132027
- Rhodijs-Meester, H., Benedictus, M. R., Wattjes, M. P., Barkhof, F., Scheltens, P., Muller, M. y van der Flier, W. M. (2017). MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis. *Frontiers in aging neuroscience*, 9 117. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00117>
- Ripshagen, J. M., Gronenschild, E., Slat, D. H., Freeze, W. M., Ivanov, D., Clerx, L., Verhey, F., Aalten, P. y Jacobs, H. (2018). Shades of White: diffusion properties of T1- and FLAIR-defined White matter signal abnormalities differ in stages from cognitively normal to

- dementia. *Neurobiology of aging*, 68, 48-58.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.029>
- Sacuiu, S., Eckerström, M., Johansson, L., Kern, S. Sigström, R., Xinxin, G., Östling, S. y Skoog, I. (2018). Increased Risk of Dementia in Subjective Cognitive Decline if CT Brain Changes are Present. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 66(2), 483-495.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180073>
- Slot, R., Sikkes, S., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., Sachdev, P. S. y cols. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(3), 465-476. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>
- Slot, R. E., Sikkes, S., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N. A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S. G., Risacher, S. L., Roehr, S., Flier, W. M., y cols. (2018). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 15(3), 465-476.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Stafford, R. (2020). The Physics of Magnetic Resonance Imaging Safety. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 28(4), 517-536. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2020.08.002>
- Tomaszewski, S., Mungas, D., Reed, B.R., Cahn-weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., DeCarli, C. (2010) The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology* 22, 531-544.

- van der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L. H., Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers*. 15;(4):18003 <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- van Rooden, S., van den Berg-Huysmans, A. A., Croll, P. H., Labadie, G., Hayes, J. M., Viviano, R., van der Grond, J., Rombouts, S. A. R. B., y Damoiseaux, J. S. (2018). Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(3), 1283–1294. <https://doi.org/10.3233/JAD-180285>
- Verfaillie, S.C.J., Timmers T., Slot, R.E.R., van der Weijden C.W.J., Wesselman, L.M.P., Prins, N.D., Sikkes, S.A.M., Yaqub, M., Dols, A., Lammertsma, A.A., Scheltens, P., Ossenkoppele, R., van Berckel B.N.M., y van der Flier W.M. (2019). Amyloid- β load Is related to worries, but not to severity of cognitive complaints in individuals with subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Frontiers in Aging Neuroscience* (Vol. 11, p. 7). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00007>
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szeke, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., Masters, C. L., y Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 12:357–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
- Yepes, M. S. y Chamizo, F. (2021). *Matemáticas y física de las resonancias magnéticas*. [Trabajo fin de grado Universidad Autónoma de Madrid. Repositorio institucional de la UAM http://matematicas.uam.es/~fernando.chamizo/supervision/TFG/past/memoirs/TFG_mario_santiago.pdf
- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., DeCarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Dichgans, M. y cols. (2013). Neuroimaging standars for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology* (Vol. 12, Issue 8, pp. 822-838). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)

- Wechsler, D. (2012). *Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV*. Madrid: Pearson Educación.
- Wei, K., Tran, T. T., Chu, K. C. W., Borzage, M., Braskie, M. N., Harrington, M. G., y King, K. M. (2019). White matter hypointensities and hyperintensities have equivalent correlations with age and CSF β -amyloid in the nondemented elderly. *Brain and behavior*, 9(12). <https://doi.org/10.1002/brb3.1457>
- Wehrberger, C., Jungwirth, S., Fischer, P., Tragl, K. H., Krampla, W., Marlies, W. y Madersbacher, S. (2014). The relationship between cerebral white matter hyperintensities and lower urinary tract function in a population based, geriatric cohort. *Neurourology and urodynamics*, 33(4), 431–436. <https://doi.org/10.1002/nau.2241>