



REVISIÓN

Quejas cognitivas subjetivas: hacia una identificación precoz de la enfermedad de Alzheimer

S. Garcia-Ptacek^{a,b,*}, M. Eriksdotter^{b,c}, V. Jelic^{b,c}, J. Porta-Etessam^a, I. Kåreholt^{d,e}
y S. Manzano Palomo^f

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

^c Department of Geriatric Medicine, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet/Stockholm University, Estocolmo, Suecia

^d Aging Research Center, Karolinska Institutet and Stockholm University, Estocolmo, Suecia

^e Institute of Gerontology, School of Health Sciences, Jönköping University, Jönköping, Suecia

^f Servicio de Neurología, Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

Recibido el 15 de octubre de 2012; aceptado el 17 de febrero de 2013

Accesible en línea el 17 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Quejas cognitivas subjetivas;
Amiloide;
Biomarcadores;
Deterioro cognitivo subjetivo;
Enfermedad de Alzheimer;
Estadio preclínico de enfermedad de Alzheimer

Resumen

Introducción: La neurodegeneración en enfermedad de Alzheimer (EA) empieza décadas antes que la demencia y algunos pacientes con deterioro cognitivo leve presentan una importante carga lesional. La ausencia de información sobre la fisiopatología temprana de la enfermedad dificulta la búsqueda de estrategias terapéuticas.

La queja cognitiva subjetiva (QCS) agrupa a sujetos con quejas mnésicas sin déficits significativos en test neuropsicológicos. Es un síndrome heterogéneo sobre el que no existe consenso, pero algunos de estos pacientes podrían representar el estadio más precoz de EA.

Método: Realizamos una revisión bibliográfica para resumir el estado del conocimiento actual sobre quejas cognitivas subjetivas.

Resultados: Aunque a nivel individual no presenten enfermedad objetivable, a nivel de grupo los pacientes con QCS rinden peor en test neuropsicológicos que la población general y tienen mayor incidencia de declive cognitivo futuro. La depresión y la comorbilidad psiquiátrica desempeñan un papel pero no son la única causa de quejas cognitivas. Estudios con resonancia magnética muestran un patrón de atrofia hipocampal similar al del deterioro cognitivo leve amnésico y en resonancia funcional hay aumento de activación en tareas cognitivas que podrían representar una compensación ante pérdida de función. Los pacientes con QCS presentan un patrón tipo EA de marcadores betaamiloide ($A\beta_{42}$) y tau con mayor frecuencia que la población general.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saragptacek@gmail.com (S. Garcia-Ptacek).

KEYWORDS

Subjective cognitive impairment;
Amyloid;
Biomarkers;
Subjective cognitive complaints;
Alzheimer disease;
Preclinical stage of Alzheimer disease

Conclusiones: Las quejas mnésicas son un síntoma relevante y podrían predecir EA. La heterogeneidad de los pacientes y de los ensayos clínicos ha dificultado la definición del síndrome. En el futuro, una definición estandarizada y estudios longitudinales con un seguimiento suficiente, y centrados en variables cuantificables, podrían clarificar aspectos tempranos de la EA.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease**Abstract**

Introduction: Neurodegeneration in Alzheimer disease (AD) begins decades before dementia and patients with mild cognitive impairment (MCI) already demonstrate significant lesion loads. Lack of information about the early pathophysiology in AD complicates the search for therapeutic strategies.

Subjective cognitive impairment is the description given to subjects who have memory-related complaints without pathological results on neuropsychological tests. There is no consensus regarding this heterogeneous syndrome, but at least some of these patients may represent the earliest stage in AD.

Method: We reviewed available literature in order to summarise current knowledge on subjective cognitive impairment.

Results: Although they may not present detectable signs of disease, SCI patients as a group score lower on neuropsychological tests than the general population does, and they also have a higher incidence of future cognitive decline. Depression and psychiatric co-morbidity play a role but cannot account for all cognitive complaints. Magnetic resonance imaging studies in these patients reveal a pattern of hippocampal atrophy similar to that of amnesic mild cognitive impairment and functional MRI shows increased activation during cognitive tasks which might indicate compensation for loss of function. Prevalence of an AD-like pattern of beta-amyloid (A β 42) and tau proteins in cerebrospinal fluid is higher in SCI patients than in the general population.

Conclusions: Memory complaints are relevant symptoms and may predict AD. Interpatient variability and methodological differences between clinical studies make it difficult to assign a definition to this syndrome. In the future, having a standard definition and longitudinal studies with sufficient follow-up times and an emphasis on quantifiable variables may clarify aspects of early AD.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las quejas cognitivas subjetivas (QSC) agrupan a un conjunto heterogéneo de pacientes que presentan quejas cognitivas sin evidencia de enfermedad neurodegenerativa. Los albores del concepto se encuentran en el estadio 2 de la GDS descrito por Reisberg¹ y ha ido perfilándose como un posible estadio inicial en enfermedades neurodegenerativas con evolución hacia demencia, en especial en enfermedad de Alzheimer (EA)². Más allá de su utilidad epidemiológica o conceptual, tiene su reflejo en la gran proporción de pacientes que reciben un diagnóstico de QSC en la práctica clínica habitual^{3,4}. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica entre estudios y la ausencia de una definición inequívoca y estandarizada dificultan la caracterización de este grupo. El empleo de biomarcadores y las consideraciones de la NIA⁵ para la definición de un estadio preclínico en la EA son un buen comienzo, aunque el paso desde un concepto epidemiológico o de investigación hasta un paciente individual en la clínica aún no se haya concretado.

La EA causa el 60-80% de todas las demencias. La prevalencia mundial era de 24,3 millones en 2005⁶ y se

cuadruplicará para el 2050⁷. La búsqueda de tratamientos curativos se ha visto entorpecida por el diagnóstico tardío, las dificultades técnicas de los tratamientos y la fisiopatología de la enfermedad⁸⁻¹¹. Los criterios de Dubois^{12,13}, las recomendaciones de la NIA⁵ y el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) tienen, entre otros objetivos, adelantar el diagnóstico a estadios previos a la fase de demencia. Si la neurodegeneración empieza décadas antes que la demencia^{14,15} y la fase de DCL dura 7-10 años, con una tasa de conversión del 16% anual¹⁶, es previsible que exista un grupo de pacientes con EA sin deterioro cognitivo objetivable¹³. Parece razonable buscar los casos más precoces entre los sujetos que presentan quejas cognitivas pero que no presentan signos clínicos de enfermedad.

La identificación de un grupo de individuos en estadio preclínico tendría una doble utilidad. Primero, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Retrasar tan solo un año el inicio de la enfermedad supondría una reducción en la prevalencia mundial de 9 millones de casos en los próximos 40 años⁷. Los tratamientos neuroprotectores llegan tarde en la demencia tipo Alzheimer y probablemente también en el DCL¹⁶⁻²⁰. El tratamiento sería más efectivo en

pacientes con menor carga amiloide y podría atacar mecanismos fisiopatológicos exclusivos de esta fase de la enfermedad¹².

A nivel poblacional, factores como la depresión, el bajo nivel educativo, la hipertensión o la diabetes aumentan el riesgo de EA. El riesgo poblacional atribuible es del 10-25%, de forma que 1,1-3 millones de casos serían evitables^{21,22}. La identificación de individuos en riesgo permitiría concentrar el esfuerzo preventivo.

En el presente artículo realizamos una revisión de la base bibliográfica PubMed empleando como criterios de búsqueda «subjective cognitive impairment», «subjective cognitive complaints» y «subjective memory impairment». La heterogeneidad de estudios y la amplitud del tema impidieron realizar una revisión sistemática.

Pretendemos resumir el estado del conocimiento actual sobre este síndrome y descubrir áreas susceptibles de investigación en el futuro.

Desarrollo

Dificultades en la definición de un nuevo síndrome

La EA sigue presentando retos diagnósticos y abarca un espectro heterogéneo, desde los pacientes con anatomopatología compatible con EA sin síntomas de la enfermedad, pasando por las formas atípicas e incluyendo a pacientes asintomáticos con biomarcadores de EA en líquido cefalorraquídeo (LCR). En el DCL aumenta la complejidad, con cohortes heterogéneas entre ensayos clínicos, tal como evidencian las distintas tasas de conversión a EA^{16,17,19,20,23}. Es esperable que la QCS suponga un reto aun mayor, al ser una entidad en la que, por definición, no hay hallazgos clínicos relevantes.

Heterogeneidad metodológica entre estudios y sus consecuencias sobre los resultados obtenidos en la prevalencia de quejas cognitivas subjetivas

Las quejas cognitivas son un motivo de consulta frecuente y representan un porcentaje importante de los pacientes atendidos en unidades de memoria a nivel mundial. Jonker et al. (2000)³ encontraron una incidencia del 25-56%. En Karolinska Memory Clinic (Huddinge, Suecia), el porcentaje de QCS fue del 38% en 2005⁴. En la Unidad de Estudio de la Cognición y la Conducta del Hospital Clínico San Carlos, el porcentaje desde el año 2008 al 2011 fue del 7,52% (Manzano, observaciones personales no publicadas). Probablemente, esta cifra sea tan baja porque no se trata de una Unidad de Memoria enfocada al diagnóstico precoz. Es necesario precisar qué se entiende por QCS dado el alto volumen de pacientes que reciben este diagnóstico.

Sin embargo, no existe una definición establecida de QCS. En ocasiones, se emplea el término como síntoma o conjunto de síntomas; en otras, como entidad independiente distinta de la EA o el DCL. En muchos estudios no se realiza una batería neuropsicológica óptima y en algunos se llegan a asimilar los pacientes con quejas subjetivas a controles sanos²⁴.

No hay un criterio homogéneo de selección de pacientes. Algunos estudios toman sujetos de la población general

y preguntan por quejas cognitivas²⁵⁻³⁴. Otros reclutan pacientes que acuden a unidades de memoria y en los que no se evidencian déficits relevantes en el estudio neuropsicológico³⁵⁻³⁹. Dado que los pacientes que acuden a consulta lo hacen motu proprio, preocupados por su deterioro, probablemente ambos grupos no sean equivalentes.

En los estudios en los que se realizó un cribado entre la población general, no hubo una pregunta o preguntas estandarizadas ni validadas. Geerlings et al.²⁸ emplearon: «¿Tiene usted quejas sobre su memoria?»^b, que se codificó como «no», «a veces pero no es un problema», «sí y es un problema», «sí y es un problema serio». En el estudio Rotterdam emplearon la misma pregunta, pero con respuesta dicotómica⁴⁰. En el Eastern Baltimore Mental Health Survey²⁵ y el PAQUID²⁷ se preguntó «¿Encuentra usted que su memoria le dé problemas?» que se codificó como «sí/no». En los estudios, AMSTEL²⁹, Hugh Hall Project³² y Gospel Oak Study³⁴ se usaron preguntas similares al CAMDEX. En el estudio EPESE se preguntó únicamente «¿Está empeorando su memoria?» y la prevalencia de QCS fue lógicamente superior, situándose en un 56%²⁶. Paradise et al.³¹ emplearon una escala Likert de funcionamiento mnésico y Jorm et al. (2001)³⁰ emplearon 4 preguntas con una escala de 0-4. El subestudio del Nurse's Health Study de Amariglio et al.⁴¹ empleó 7 preguntas, algunas claramente relacionadas con envejecimiento normal y no con enfermedad, por lo que la incidencia de quejas cognitivas fue muy alta. El único estudio realizado en nuestro medio fue el de Montejo et al.³³, quienes encuadraron su cribado dentro de la Encuesta de Salud de la Ciudad de Madrid (ESCM 05) y usaron 3 preguntas del SCAN⁴² y CAMDEX⁴³: «¿Tiene problemas de memoria?», «¿Se le olvida dónde pone las cosas?» y «¿Se le olvidan los nombres de familiares y conocidos?»⁴⁴.

La heterogeneidad metodológica también explica las diferencias entre incidencias en distintos estudios, que se resumen en la [tabla 1](#).

Características de grupo de quejas cognitivas subjetivas y diferencias con la población general

Existe la duda de si las quejas cognitivas en adultos predicen el deterioro cognitivo o son solo reflejo de estados depresivos y comorbilidad psiquiátrica. Sin embargo, y a pesar de que este síntoma es frecuente entre pacientes con depresión, la literatura señala diferencias a nivel de grupo entre aquellos con QCS y la población general, no solo en comorbilidad psiquiátrica, sino también en resultados de test neuropsicológicos, declive cognitivo futuro, pruebas de neuroimagen y neuroimagen funcional, y marcadores de LCR. En los siguientes apartados, analizaremos estos puntos en detalle.

Relación entre quejas cognitivas y rendimiento cognitivo

Los estudios sobre la relación entre quejas y funcionamiento cognitivo muestran resultados contradictorios^{2,27,29,32}. La depresión es un factor de confusión^{3,29-32,41,45-47}. El Mini-Mental State Exam de Folstein (MMSE) podría ser un

^b Las preguntas han sido traducidas de los artículos originales en inglés por SGP.

Tabla 1 Trabajos que evalúan la prevalencia de quejas cognitivas subjetivas

Referencia	Proyecto	Año	Tipo de estudio	Prevalencia queja cognitiva	Queja cognitiva sin déficit en test neuropsicológico	Edad	N
Geerlings et al. ²⁸	Amsterdam Study of the Elderly	1994	Poblacional	10,81%	8,96%	65-84	3.774
Jonker et al., 2000 ³	Revisión	2000	—	22,1-56%	—	—	—
O'Connor et al. ³²	Hugh Hall Project	1990	Poblacional	37%	—	≥ 75	273
Bassett y Folstein ²⁵	Eastern Baltimore Mental Health Survey	1993	Poblacional	22%	—	18-92	810
Gagnon et al. ²⁷	PAQUID study	1994	Poblacional	33,5%	—	≥ 65	2.726
Tobiansky et al. ³⁴	Gospel Oak Study	1995	Poblacional	25%	—	≥ 65	705
Jonker et al., 1996 ²⁹	AMSTEL	1996	Poblacional	22,1%	—	65-84	2.537
Blazer et al. ²⁶	EPESE	1997	—	56%	—	≥ 65	3.079
Pardise et al. ³¹	45 and Up Study	2011	Poblacional	12%	—	45-64	45.532
Sachdev et al. ⁷⁴	MAS	2010	Poblacional	95,5%	58,1% ^a	70-90	1.037 ^b
Amariglio et al. ⁴¹	Nurse's Health Study	2011	Poblacional, solo enfermeras	72,7%	?	70-81	16.964 ^c
Gallasi et al. ⁷⁵	—	2010	Unidad de Memoria	—	46,23%	—	92
Andersson ⁴	—	2005	Unidad de Memoria	—	38%	—	—
Riedel-Heller et al. ⁴⁵	Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+)	1999	Poblacional	39%	—	> 75	322

^a Dato estimado indirectamente a partir de porcentajes disponibles en publicación original.

^b Excluidos pacientes con diagnóstico previo de demencia o enfermedad psiquiátrica mayor.

^c 100% mujeres.

instrumento demasiado simple para demostrar deterioro en estos pacientes que, sin embargo, sí presentan alteraciones en otros tests⁴⁵. En la mayoría de las evaluaciones, las quejas cognitivas se relacionan con peor rendimiento cognitivo^{27,29,33,35,41,48} y mayor deterioro en los 4 años previos⁴⁶. Sin embargo, existen resultados discordantes y otros estudios no revelan esta asociación^{27,29-32,49}.

Los estudios longitudinales arrojan algo de luz sobre la cuestión, aunque persisten los resultados contradictorios, probablemente debido a diferencias metodológicas y a un tiempo de seguimiento insuficiente (tabla 2). Jorm et al. (2001)³⁰ no encontraron relación entre quejas cognitivas y rendimiento cognitivo basal, pero sí con deterioro en el seguimiento. Tobianski et al.³⁴, Geerlings et al.²⁸ y otros⁴¹ encontraron que los individuos con quejas cognitivas sin evidencia de deterioro presentaban una incidencia mayor de EA en el seguimiento, después de controlar factores de confusión como la depresión. Schmand et al.^{47,50} encontraron asociación entre quejas cognitivas e incidencia de demencia, aunque no distinguieron a los sujetos cognitivamente indemnes de los ya deteriorados.

El estudio de Geerlings et al.²⁸ incluyó población anciana seleccionada aleatoriamente de los listados de atención primaria de la región de Ámsterdam. Examinaron a 3.774 sujetos. Analizaron datos demográficos, quejas cognitivas y un total de 4 test de estatus cognitivo, entre ellos el MMSE. Excluyeron a los sujetos con demencia y diferenciaron los que presentaban cognición normal (MMSE 26-30) y borderline MMSE (21-25). El 10,8% de los pacientes refirieron quejas cognitivas en la primera evaluación. El tiempo medio de evolución hasta la segunda evaluación fue de 3,2 años, al cabo de los cuales 77 pacientes habían progresado a EA. Quejas cognitivas, edad avanzada, sexo femenino, depresión, nivel educativo y nivel cognitivo de base fueron significativos en el análisis univariante, siendo el factor más relevante la edad (odds ratio [OR] de 6,17), la presencia de deterioro cognitivo basal con MMSE < 26 comparado con 26-30 (OR 3,77) y sexo femenino (OR 2,22). Las quejas cognitivas se asociaron a evolución hacia EA, con una OR de 2,11. En el análisis multivariante, las quejas cognitivas se asociaban a EA en pacientes con MMSE > 26 en la evaluación inicial, pero no en aquellos con demencia o con cognición borderline, aunque este resultado podría estar influido por la alta frecuencia de pérdidas de seguimiento entre los pacientes con demencia y borderline. Ni la depresión ni el nivel educativo modificaban el resultado. Schofield et al.⁵¹ encontraron asociación entre EA y quejas cognitivas solo entre los sujetos que ya estaban deteriorados en la primera evaluación, pero no sujetos con QCS. Sin embargo, la duración de la observación fue tan solo de un año, comparado con los 3,2 años del estudio de Geerlings²⁸.

Dufouil et al.⁴⁶ también encontraron relación entre quejas cognitivas y deterioro en varios tests, con una OR mayor para pacientes que además presentaban lesiones de sustancia blanca.

Van Oijen et al.⁴⁰ realizaron un estudio longitudinal con 6.927 sujetos, encuadrado dentro del Rotterdam Study. La hipótesis era que, debido a un efecto techo de los test neuropsicológicos, las quejas cognitivas tendrían mayor valor y serían más predictivas de deterioro en pacientes con alto nivel educativo. El seguimiento fue largo, de 10,8 años. Se encontró que la educación protegía de EA, sobre todo en

varones. Las quejas cognitivas eran factor de riesgo para demencia, incluso después de ajustar por nivel educativo, MMSE basal, alelo ApoE y depresión. Tal como habían previsto, la asociación variaba con la educación, siendo mayor en pacientes con mayor nivel educativo. Tomaron como grupo de referencia a pacientes con bajo nivel educativo sin quejas cognitivas: comparados con ellos, los sujetos con bajo nivel educativo y quejas cognitivas tenían un riesgo 1,53 veces mayor de desarrollar EA y el grupo de alto nivel educativo, 2,33.

Por el contrario, Wang et al.⁴⁹ no encontraron relación entre QCS y demencia. Estudiaron a 543 individuos procedentes de una zona rural a los que se administraron 2 evaluaciones, espaciadas 3 años. En ambas evaluaciones, las quejas cognitivas se correlacionaron con peor rendimiento en los tests neuropsicológicos, pero no encontraron deterioro longitudinal. Poniendo estos resultados en contexto del estudio Rotterdam, es posible que el tipo de población, rural y con bajo nivel educativo, redujera el valor predictivo de las quejas cognitivas.

En general, la mayoría de los estudios longitudinales indican una asociación positiva, aunque modesta, entre quejas cognitivas y deterioro futuro (tabla 2).

El papel de la depresión

Se ha postulado que rasgos de personalidad o depresión podrían ser la causa de las quejas cognitivas². La depresión se asocia a quejas cognitivas^{29,32}. La depresión en sí misma disminuye el rendimiento cognitivo y es factor de riesgo de deterioro futuro⁵², actuando como factor de riesgo y como síntoma prodromático de EA⁵³. Es más, a partir de los 65 años, los pacientes deprimidos presentan un deterioro acelerado que deja de ser paralelo al de controles sanos⁵⁴.

El perfil de deterioro en depresión, centrado en la capacidad atencional y la función ejecutiva, así como la atrofia, de predominio frontal, no corresponden al patrón amnésico de EA. Sin embargo, se han descrito alteraciones del hipocampo en pacientes deprimidos⁵⁵ y la depresión es factor de riesgo para EA⁵⁶. Kramberger et al.⁵⁷ evaluaron marcadores de EA en el LCR en QCS y EA, y los correlacionaron con sus resultados en la escala Cornell de depresión. Los sujetos con EA y depresión presentaron una tau total (T-tau) significativamente más baja que aquellos sin depresión, aunque no hubo diferencias en tau fosforilada (P-tau) ni β -amiloide. En el grupo QCS, T-tau y P-tau eran menores en el grupo con depresión, mientras que no se hallaron diferencias en β -amiloide. Estos hallazgos irían en contra de la hipótesis que asocia patología EA con depresión.

En el estudio longitudinal de 7 años de Jorm et al. (2001)³⁰, se describió una relación entre afectividad negativa y quejas cognitivas al inicio del estudio, pero las quejas cognitivas eran un factor independiente de deterioro cognitivo en el seguimiento, una vez controlada la depresión. Amariglio et al.⁴¹ también ajustaron para depresión y encontraron asociación entre quejas cognitivas y peor rendimiento. Otros estudios corroboran que la depresión actúa como factor de confusión en la evaluación de quejas cognitivas^{29,33,46}.

Es imprescindible que los estudios sobre pacientes con QCS realicen un control estadístico de este factor.

Tabla 2 Estudios longitudinales. Relación entre quejas cognitivas y deterioro en el seguimiento

Referencia	Estudio	Año	Lugar	N	Evaluación cognitiva	Seguimiento	QSC predice deterioro	Fuerza asociación
Dufouil et al. ⁴⁶	EVA	2005	Nantes, Francia	555	CDS, DSST, FTT, AVLT, CES-D	2 años	+	OR 1,5 sin LSB, 8,5 con LSB
Geerlings et al. ²⁸	AMSTEL	1999	Amsterdam, Holanda	2.169	MMSE, CAMCOG	3,2 años	+	OR 2,11
Van Oijen et al. ⁴⁰	Rotterdam Study	2007	Rotterdam, Holanda	6.927	MMSE, GMS, Camdex	9 años	+	OR 1,53-2,33 según nivel educativo
Jorm et al., 2001 ³⁰		2001		331		7-8 años	+	
Wang et al. ⁴⁹	KINDS	2000	Kindmen, China rural	543	CASI	3 años	-	

AVLT: auditory verbal learning test; Camcog: Cambridge cognitive exam; Camdex: Cambridge examination for mental disorders of the elderly; CASI: cognitive abilities screening instrument; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CSD: cognitive difficulties scale; DSST: digit symbol substitution test; FTT: finger tapping test; GDS-5: geriatric depression scale short form; GMS: Geriatric Mental State schedule; KINDS: Kinmen Neurological Disorders Survey; LSB: lesiones de sustancia blanca; MMSE: mini-mental state examination.

Pruebas de imagen

El grupo con QCS difiere de la población general en pruebas de imagen^{58,59}. Van der Flier et al.⁵⁹ compararon a 20 pacientes con QCS con 28 controles, encontrando una reducción significativa en volumen hipocampal izquierdo en el primer grupo. Saykin et al.⁵⁸ describen una reducción volumétrica temporal medial, frontotemporal y en otras áreas neocorticales similar a la del DCL amnésico, pero de menor intensidad (n = 40). El grado de atrofia se relacionó con el grado de deterioro mnésico y las quejas cognitivas.

Las lesiones en la sustancia blanca inciden en la curva de aprendizaje de QCS, pero no de DCL ni controles sanos³⁵, y potencian el riesgo de deterioro cognitivo en presencia de QCS⁴⁶.

Grambaite et al.⁶⁰ analizaron a 45 sujetos, comparando volumen hipocampal y difusividad de la sustancia blanca entre sujetos con QCS y DCL con T-tau alta en el LCR, y sujetos con QCS y DCL con T-tau normal. Encontraron una reducción de la memoria visual y el volumen hipocampal en el primer grupo y una correlación entre rendimiento mnésico y difusión de sustancia blanca entre los sujetos con T-tau normal.

Neuroimagen funcional

Varios estudios de RMN funcional (fMRI) han demostrado alteraciones en la codificación de memoria episódica en demencia por EA y DCL, tanto en la corteza temporal medial como en estructuras neocorticales. En sujetos cognitivamente normales homocigotos para ApoE4 aparece un aumento de activación de córtex prefrontal izquierdo, hipocampo izquierdo y biparietal comparado con homocigotos ApoE3^{61,62}. Además, los sujetos con mayor activación presentaron mayor declive en los 2 años siguientes⁶¹. En DCL se ha observado tanto un aumento como una disminución de activación en regiones prefrontales y temporales mediales. Estas inconsistencias podrían deberse a la heterogeneidad del grupo, o la inclusión de individuos en distintos estadios de la enfermedad. En un primer momento, se produciría una hiperactivación compensatoria que posteriormente fracasaría y daría lugar a una hipoactivación en fases más avanzadas

de la enfermedad^{38,63}. Esto se correlaciona con la teoría del engrosamiento cortical en fase DCL previo a la atrofia de la EA, descrita también por autores españoles del grupo de Molinuevo³⁶ desde un punto de vista estructural.

Rodda et al. (2009)³⁸ compararon el perfil de fMRI en 10 sujetos con quejas cognitivas y 10 controles sanos durante una tarea de codificación mnésica. No encontraron diferencias entre los grupos en el estudio cognitivo basal. El grupo QCS no realizó una codificación menos eficaz ni cometió más errores que los controles, pero sí aparecía una mayor activación de corteza prefrontal dorsolateral y premotora izquierdas. Esto podría reflejar una hiperactivación compensatoria en el grupo QCS, similar a la que ocurriría en el DCL.

En otro estudio similar pero evaluando esta vez tareas de atención dividida, Roda et al. (2010)³⁹, constataron un aumento de activación en tálamo, cíngulo posterior y caudado bilateral, y formación hipocampal y parahipocampal izquierdas. Como en su estudio anterior, no encontraron diferencias en rendimiento entre los 2 grupos.

La tomografía computarizada por emisión de fotones simples de perfusión distingue DCL amnésicos de no amnésicos, pero no distingue QCS de controles⁶⁴.

La tomografía de emisión de positrones con 18-F desoxiglucosa aporta datos interesantes. Comparados con controles, en QCS aparece un metabolismo reducido en regiones parahipocampales, parieto-temporales, frontales inferiores, giro fusiforme y tálamo. Estos hallazgos replican los encontrados en sujetos sanos con riesgo genético de EA (EA familiar autosómico-dominante, alta carga familiar o homocigotos ApoE4) y en DCL¹⁵.

Anatomopatología

Las quejas cognitivas presentes cerca del momento de la muerte se relacionan con la anatomopatología de EA, tal como demuestra un trabajo integrado dentro del Rush Memory and Aging Project⁶⁵. Examinaron 90 cerebros y la asociación se mantuvo tras ajustar por edad, sexo, estado de salud, depresión e intervalo entre evaluación y autopsia. En pacientes sin demencia, la anatomopatología tipo

EA (evaluación histoquímica) y la carga amiloide y T-tau (evaluación inmunohistoquímica por anticuerpos) se correlacionaban con quejas cognitivas. En pacientes con demencia, sólo el T-tau se correlacionaba significativamente con el nivel de quejas. En ambos grupos el nivel de quejas cognitivas se correlacionó con resultado de tests neuropsicológicos. Estos resultados corroboran los hallazgos de un estudio previo⁶⁶.

Biomarcadores

La combinación de β -amiloide 1-42 ($A\beta$ 42) baja con T-tau y P-tau altas en el LCR ayuda a distinguir a los pacientes con EA de los controles. En la EA, el $A\beta$ 42 en el LCR descendería precozmente, mientras que el aumento de T-tau y P-tau sería más tardío³⁷. Antonell et al.³⁷ no encontraron diferencias en biomarcadores en el LCR entre sujetos con QCS y controles, aunque la muestra era pequeña. El estudio DESCRIPA, que incluyó a más pacientes, sí encontró mayor frecuencia de biomarcadores tipo EA en el grupo QCS comparados con controles⁶⁷.

Además, en el estudio DESCRIPA, los niveles de $A\beta$ 42 predecían el rendimiento en tests de memoria semántica y de trabajo en controles y sujetos con QCS, mientras que tau reflejaba mejor el rendimiento de los individuos con DCL⁶⁸. Otro estudio corroboró estos hallazgos⁶⁹, indicando que el descenso precoz de $A\beta$ 42 iría ligado a los primeros cambios cognitivos, pero que otros mecanismos relacionados con tau explicarían mejor el declive en estadios intermedios de la enfermedad. Curiosamente, en estadio de demencia el rendimiento cognitivo se hacía independiente de los biomarcadores⁶⁹.

En población añosa sana, un mayor depósito amiloide demostrado por PiB-PET en regiones prefrontal derecha, corteza cingulada anterior, precuneus derecho y corteza cingulada posterior se correlacionó con menor confianza de los sujetos en sus propias capacidades mnésicas. Son estas áreas cerebrales las que muestran depósito amiloide precoz en la EA. Aunque el rendimiento cognitivo en este estudio no fue distinto entre sujetos con bajo y alto depósito de PiB, los autores concluyen que la percepción subjetiva de los participantes es válida y puede predecir EA incipiente, dado que se correlaciona con un marcador temprano de la enfermedad⁷⁰.

Chételat et al.⁷¹ encontraron una correlación entre depósito PiB y atrofia en sujetos con QCS pero no en controles sanos. En un estudio corolario vieron que sujetos sanos con depósito PiB alto tenían mayores volúmenes temporales mediales que sujetos con QCS y PiB alto⁷². Los sujetos sanos con PiB alto tenían volúmenes temporales mayores que los sujetos sanos con PiB bajo, así que no se trata de que los sujetos QCS tengan atrofia con respecto a los controles. Más bien estos temporales agrandados podrían corresponder a una fase de edema o reacción al depósito amiloide. O bien reflejarían reserva cognitiva y únicamente los sujetos que constitucionalmente tuvieran temporales voluminosos serían capaces de mantenerse intactos con ese nivel de carga amiloide. El estudio de Fortea et al.³⁶ encontró una relación en U invertida entre niveles $A\beta$ 42 y volumen cortical. Pero serían necesarios estudios longitudinales para dirimir si se trata de la evolución de la enfermedad o del comportamiento de grupos de sujetos distintos.

Conclusiones

La mayoría de los estudios encuentran peor funcionamiento cognitivo basal en el grupo de pacientes con quejas cognitivas. El Hughes Hall Project³² es la excepción, aunque solo aplicaron un estudio neuropsicológico completo a pacientes con MMSE menor de 25, por lo que pudieron no detectar déficits en pacientes con MMSE poco afectado.

La mayoría de los estudios poblacionales longitudinales demuestran asociación entre quejas cognitivas y deterioro cognitivo en el seguimiento, aunque con un incremento modesto del riesgo^{28,30,40,46}. Es posible que cohortes clínicas de individuos que buscan ayuda preocupados por su memoria demuestren una asociación más fuerte con EA, comparados con muestras aleatorias de la población general. Es interesante que el alto nivel educativo aumente la fuerza de la asociación, reflejando quizás un efecto techo en los tests neuropsicológicos. Los sujetos con alto nivel educativo podrían evaluar mejor su propio rendimiento cognitivo que los tests⁴⁰. Casualmente, el único estudio revisado de diseño longitudinal que no encontró asociación entre QCS y demencia fue el de Wang et al.⁴⁹, realizado con población rural iletrada.

Queda por desentrañar el papel de la depresión en el rendimiento cognitivo, queja cognitiva y demencia. Parece que actuaría mediante un mecanismo multifactorial: causando directamente un peor rendimiento por déficit atencional y motivacional, generando quejas cognitivas, participando en la génesis del deterioro como factor de riesgo de demencia y apareciendo como síntoma acompañante en pacientes con demencia establecida.

Los pacientes con QCS difieren de la población general en pruebas de imagen, presentando reducción de volumen hipocampal y un patrón de atrofia similar a la de los sujetos con DCL tipo amnésico^{58,59}. Además, presentan anatomopatología compatible con EA^{65,66}.

Los estudios con neuroimagen funcional son más difíciles de interpretar pero indican que el grupo QCS difiere de los controles sanos en los patrones de activación cerebral al realizar tareas cognitivas. La heterogeneidad etiopatológica y los distintos estadios evolutivos del grupo podrían explicar las diferencias entre estudios, pero es probable que estos aumentos de activación correspondan a un mecanismo de compensación ante una pérdida de función.

$A\beta$ 42, T-tau y P-tau son marcadores interesantes en la QCS, que presentan con mayor frecuencia que los controles un patrón típico de EA. $A\beta$ 42 descendería de forma precoz y estaría ligado a los primeros trastornos cognitivos, mientras que tau intervendría en estadios intermedios de EA. Es posible que hagan falta seguimientos largos, superiores a los 2 años, para apreciar la evolución de estos parámetros^{37,67,68,73}.

La QCS podría corresponder a un estadio preclínico de EA, más precoz que el DCL. Es un grupo interesante, tanto por lo que tiene en común con EA establecida como en lo que difiere. Algunos de estos individuos representarían un equilibrio inestable donde factores de compensación y reserva cognitiva comenzarían a claudicar ante el avance de la enfermedad.

Con estos hallazgos, se podría aventurar una hipótesis fisiopatológica que incluiría la QCS en el espectro de la EA.

La caída de A β 42 y el depósito de amiloide aparecerían en primera instancia acompañados de aumento de activación cerebral en tareas mnésicas como compensación ante la pérdida de rendimiento. Quizás en este momento empiecen las primeras quejas cognitivas, probablemente en sujetos con altos requerimientos funcionales. Los lóbulos temporales pasarían por una fase de aumento de volumen previo a la atrofia. El aumento de tau aparecería a la vez que el deterioro objetivable, marcando el paso al DCL.

El grupo QCS es heterogéneo. Las diferencias metodológicas entre ensayos dificultan la definición de las características y la evolución de estos pacientes. En el futuro, quizás dispongamos de fármacos que frenen la EA en sus fases precoces, pero para ello sería necesario determinar qué grupo de individuos serían candidatos a una intervención precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
2. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:1–16.
3. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:983–91.
4. Andersson C. Predictors of cognitive decline in memory clinic patients. [Doctoral thesis]. Stockholm; 2007.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: A delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112–7.
7. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186–91.
8. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56–67.
9. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:329–44.
10. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
11. Eriksson J, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Meyerson B, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:246–57.
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734–46.
13. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118–27.
14. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke H, Braak H. Neuropathology of Alzheimer's disease: What is new since Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(Suppl 3):14–22.
15. Mistur R, Mosconi L, Santi SD, Guzman M, Li Y, Tsui W, et al. Current challenges for the early detection of Alzheimer's disease: Brain imaging and csf studies. *J Clin Neurol*. 2009;5:153–66.
16. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379–88.
17. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: A 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009;72:1555–61.
18. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70:2024–35.
19. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: The INDDX study. *Lancet Neurol*. 2007;6:501–12.
20. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1204–15.
21. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10:819–28.
22. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1027–37.
23. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: Lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:429–38.
24. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Csf biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302:385–93.
25. Bassett SS, Folstein MF. Memory complaint, memory performance, and psychiatric diagnosis: A community study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1993;6:105–11.
26. Blazer DG, Hays JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: A comparison of african american and white elders. *J Aging Health*. 1997;9:171–84.
27. Gagnon M, Dartigues JF, Mazaux JM, Dequae L, Letenneur L, Giroire JM, et al. Self-reported memory complaints and memory performance in elderly french community residents: Results of the PAQUID research program. *Neuroepidemiology*. 1994;13:145–54.
28. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Ader HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *Am J Psychiatry*. 1999;156:531–7.
29. Jonker C, Launer LJ, Hooijer C, Lindeboom J. Memory complaints and memory impairment in older individuals. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:44–9.
30. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: A longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol Med*. 2001;31:441–9.
31. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB. Subjective memory complaints, vascular risk factors

- and psychological distress in the middle-aged: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:108.
32. O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M, Brook PB, Reiss BB. Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:224–7.
 33. Montejo P, Montenegro M, Fernandez MA, Maestu F. Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging Ment Health*. 2011;15:85–96.
 34. Tobiansky R, Blizard R, Livingston G, Mann A. The Gospel Oak Study stage IV: The clinical relevance of subjective memory impairment in older people. *Psychol Med*. 1995;25:779–86.
 35. Lamar M, Dannhauser TM, Walker Z, Rodda JE, Cutinha DJ, Shergill SS. Memory complaints with and without memory impairment: The impact of leukoaraiosis on cognition. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:1104–12.
 36. Fortea J, Sala-Lluch R, Bartres-Faz D, Llado A, Sole-Padullés C, Bosch B, et al. Cognitively preserved subjects with transitional cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42 values have thicker cortex in Alzheimer's disease vulnerable areas. *Biol Psychiatry*. 2011;70:183–90.
 37. Antonell A, Fortea J, Rami L, Bosch B, Balasa M, Sanchez-Valle R, et al. Different profiles of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in controls and subjects with subjective memory complaints. *J Neural Transm*. 2011;118:259–62.
 38. Rodda JE, Dannhauser TM, Cutinha DJ, Shergill SS, Walker Z. Subjective cognitive impairment: Increased prefrontal cortex activation compared to controls during an encoding task. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:865–74.
 39. Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, Shergill SS, Walker Z. Subjective cognitive impairment: Functional MRI during a divided attention task. *Eur Psychiatry*. 2011;26:457–62.
 40. Van Oijen M, de Jong FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:92–7.
 41. Amariglio RE, Townsend MK, Grodstein F, Sperling RA, Rentz DM. Specific subjective memory complaints in older persons may indicate poor cognitive function. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1612–7.
 42. Vazquez Barquero JL. Cuestionarios para la evaluación clínica en neuropsiquiatría (SCAN). Adaptación en español. En: Unidad de investigación en psiquiatría social de Cantabria. Santander: Meditor; 1993.
 43. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. Camdex. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. 1986;149:698–709.
 44. Abdulrab K, Heun R. Subjective memory impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry*. 2008;23:321–30.
 45. Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC. Do memory complaints indicate the presence of cognitive impairment? Results of a field study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249:197–204.
 46. Dufouil C, Fuhrer R, Alperovitch A. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:616–21.
 47. Schmand B, Jonker C, Geerlings MI, Lindeboom J. Subjective memory complaints in the elderly: Depressive symptoms and future dementia. *Br J Psychiatry*. 1997;171:373–6.
 48. Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kolsch H, et al. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: Association with memory performance. *Psychol Med*. 2007;37:1753–62.
 49. Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin CH, et al. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: A longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:295–9.
 50. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*. 1996;46:121–5.
 51. Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 1997;154:609–15.
 52. Chodosh J, Kado DM, Seeman TE, Karlamangla AS. Depressive symptoms as a predictor of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:406–15.
 53. Enache DW, B. Aarsland D. Depression in dementia: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:461–72.
 54. Gualtieri CT, Johnson LG. Age-related cognitive decline in patients with mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:962–7.
 55. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1112–8.
 56. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010;75:35–41.
 57. Kramerberger MG, Jelic V, Kåreholt I, Enache D, Erisdotter Jönhagen M, Winblad B, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer markers in depressed elderly subjects with and without Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;2:48–56.
 58. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67:834–42.
 59. Van der Flier WM, van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AW, Mutsaers ER, Bollen EL, Admiraal-Behloul F, et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol*. 2004;251:671–5.
 60. Grambaite R, Stenset V, Reinvang I, Walhovd KB, Fjell AM, Fladby T. White matter diffusivity predicts memory in patients with subjective and mild cognitive impairment and normal CSF total tau levels. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16:58–69.
 61. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2000;343:450–6.
 62. Wishart HA, Saykin AJ, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, Guerin SJ, et al. Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE ϵ 4 allele. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1603–10.
 63. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *J Neurosci*. 2006;26:10222–31.
 64. Nobili F, Frisoni GB, Portet F, Verhey F, Rodriguez G, Caroli A, et al. Brain spect in subtypes of mild cognitive impairment. Findings from the DESCRIPA multicenter study. *J Neurol*. 2008;255:1344–53.
 65. Barnes LL, Schneider JA, Boyle PA, Bienias JL, Bennett DA. Memory complaints are related to Alzheimer disease pathology in older persons. *Neurology*. 2006;67:1581–5.
 66. Jorm AF, Masaki KH, Davis DG, Hardman J, Nelson J, Markesbery WR, et al. Memory complaints in nondemented men

- predict future pathologic diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:1960–1.
67. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of csf markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8:619–27.
 68. Rolstad S, Berg AI, Bjerke M, Blennow K, Johansson B, Zetterberg H, et al. Amyloid-beta42 is associated with cognitive impairment in healthy elderly and subjective cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:135–42.
 69. Rami L, Fortea J, Bosch B, Sole-Padullés C, Llado A, Iranzo A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and memory present distinct associations along the continuum from healthy subjects to AD patients. *J Alzheimers Dis*. 2011;23:319–26.
 70. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: A Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012;69:223–9.
 71. Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and beta-amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010;67:317–24.
 72. Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, Baron JC, Bourgeat P, Jones G, et al. Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain*. 2010;133:3349–58.
 73. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NS, van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, et al. Longitudinal changes of csf biomarkers in memory clinic patients. *Neurology*. 2007;69:1006–11.
 74. Sachdev PS, Brodaty H, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, et al. The Sydney Memory and Ageing Study (MAS): Methodology and baseline medical and neuropsychiatric characteristics of an elderly epidemiological non-demented cohort of australians aged 70-90 years. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:1248–64.
 75. Gallassi R, Oppi F, Poda R, Scortichini S, Stanzani Maserati M, Marano G, et al. Are subjective cognitive complaints a risk factor for dementia? *Neurol Sci*. 2010;31:327–36.