Correlación del volumen hipocampal y cambios en la fracción de anisotropía en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Correlation of hippocampal volume and changes in the fractional anisotropy in patients with Alzheimer's disease

Orlando Morales-Ballesteros^{1*} y Óscar R. Marrufo-Meléndez²

¹Servicio de Neurorradiología, Grupo IMAGINN, Hermosillo, Sonora; ²Departamento de Imagenología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

RESUMEN

El deterioro neurocognitivo y el envejecimiento frecuentemente se asocian típicamente con atrofia de la sustancia gris, con predominio temporal mesial y cortical posterior en la enfermedad de Alzheimer (EA). También existen alteraciones en la sustancia blanca. Se valora la correlación del volumen hipocampal con los valores de fracción de anisotropía, como signo de degeneración en la sustancia blanca en tres grupos de pacientes, con EA, deterioro cognitivo leve (DCL) y controles. **Resultados:** El volumen del hipocampo derecho tuvo una media de 2.126 cc (0.727 DE) para el grupo de EA, 2.804 cc (0.467 DE), para el grupo con DCL y 3.932 cc (0.961 DE), para el grupo control. El volumen del hipocampo izquierdo tuvo una media de 2.274 cc (0.48 DE) para el grupo de EA, 2.728cc (0.653 DE) para el grupo con DCL y 3.807cc (0.867 DE) para el grupo control. Se demostró correlación entre el volumen hipocampal y los valores de fracción de anisotropía (FA) en las regiones temporales anteriores, esplenio y cíngulos posteriores. **Conclusión:** Hay una importante correlación entre el volumen hipocampal y la disminución de la FA de las regiones temporales anteriores, cíngulos posteriores y esplenio del cuerpo calloso. Esto también demuestra asociación de la leucopatía y la disminución de volumen cortical con el grado de deterioro neurocognitivo.

Palabras clave: Alzheimer. Deterioro cognitivo. Resonancia magnética. Volumen hipocampal. Atrofia. Fracción de anisotropía.

Correspondencia:

*Orlando Morales-Ballesteros
E-mail: orlandonano@gmail.com

Recibido: 06-06-2019

Aceptado: 13-07-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000146

1665-2118/© 2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Neurocognitive impairment and aging are associated with atrophy of the gray matter, mesial and posterior cortical predominance in Alzheimer disease (AD). There are also alterations in the white matter. This study correlates the hippocampal volume with values of fractional anisotropy, as a sign of degeneration in the white matter in 3 groups of patients, with AD, mild cognitive impairment (MCI) and controls. **Results:** The volume of the right hippocampus had a mean of 2.126cc (0.727 standard deviation [SD]) for the AD group, 2.804cc (0.467 SD) for the MCI group, and 3.932cc (0.961 SD) for the control group. The volume of the left hippocampus was 2.274cc (0.48 SD) for the AD group, 2.728cc (0.653 SD) for the MCI group, and 3.807cc (0.867 SD) for the control group. Correlation between hippocampal volume and fractional anisotropy (FA) values in the anterior temporal regions, splenium and posterior cingulate was demonstrated. **Conclusion:** There is a strong correlation of the hippocampal volume and a decrease in FA of the anterior temporal regions, posterior cingulate and splenium of the corpus callosum. This demonstrates association of leukopathy and decreased cortical volume, with the degree of neurocognitive impairment.

Key words: Alzheimer. Cognitive deterioration. Magnetic resonance. Hippocampal volume. Atrophy. Fraction of anisotropy.

INTRODUCCIÓN

La población mexicana está envejeciendo conforme pasan los años. Hay un aumento en la esperanza de vida, pero también una disminución de la calidad de vida por presencia de enfermedades crónico-degenerativas. La población de la tercera edad se mantendrá en continuo crecimiento, con un aumento del 76.3% del 2000 al 2015, del 83.3% en los tres lustros siguientes y del 63.2% en los últimos dos decenios. Así, el número de los adultos mayores del país se quintuplicará al pasar de 6.7 millones en 2000 a 36.5 millones en 2050^{1,2}.

Debido al aumento creciente de la población anciana en el mundo y a que este incremento se dará en los próximos años a expensas de los países en desarrollo, como el nuestro, la demencia se sitúa como un problema de salud pública que demanda atención prioritaria.

Esta patología es un ejemplo típico del efecto devastador que pueden tener las enfermedades crónico-degenerativas e incapacitantes. A las características propias de tales males se suman las que acompañan a la enfermedad mental, lo que da por resultado, en conjunto, una condición que ocasiona un gran impacto psicosocial y económico³.

El procesamiento de distintas modalidades de imágenes médicas puede identificar cambios cerebrales típicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL) en una etapa precoz. Muchos estudios han demostrado que las lesiones neuropatológicas características de la EA están presentes muchos años antes de la presencia de los síntomas. El deterioro progresivo del sistema límbico y el deterioro de las áreas corticales conducen a los déficits de memoria, atención, lenguaje, habilidades visuoespaciales y comportamiento.

Las enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos y el envejecimiento frecuentemente se asocian con los cambios estructurales en el cerebro. Estos cambios pueden causar alteraciones en las propiedades de las imágenes del cerebro tisular, así como cambios en las propiedades morfométricas de las estructuras cerebrales. Los cambios morfométricos pueden incluir variaciones en el volumen o la forma de las regiones subcorticales, así como alteraciones en el espesor, el área y el patrón de plegamiento de la corteza. Mientras que los análisis basados en la superficie dependen de los modelos de la posición y orientación de la cinta cortical y pueden proporcionar una evaluación precisa de la variabilidad cortical, las técnicas volumétricas son necesarias para detectar cambios en las estructuras no corticales⁴.

La demencia es un síndrome causado por diferentes trastornos que afectan estructuras y funciones cerebrales que causan el deterioro progresivo de la memoria, otras funciones mentales y el comportamiento. La capacidad de realizar actividades cotidianas se ve afectada, lo que compromete la autonomía y la capacidad de vivir independientemente, lo que da lugar a la dependencia y a las necesidades de asistencia. La demencia puede ser una enfermedad devastadora para aquellos que la experimentan, para sus cuidadores, sus familias y la sociedad en su conjunto⁵. Los subtipos más comunes de demencia son la EA, demencia vascular, demencia por los cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal⁶.

La EA es la causa más frecuente de demencia, y afecta a un estimado de 5 millones de personas en los EE.UU. y 17 millones en todo el

mundo⁷. La incidencia aumenta el 1% entre los 60 y los 70 años, del 6 al 8% a los 85 años o más⁸. El inicio de la enfermedad es insidioso, y las manifestaciones pueden evolucionar en un periodo de años a partir de sutiles alteraciones en la memoria hasta una pérdida cognitiva importante. Un estadio transicional, conocido como DCL, con frecuencia precede las primeras manifestaciones de la EA⁹. El curso de la EA es inevitablemente progresivo y concluye con incapacidad funcional, mental y la muerte.

La incapacidad para retener información recientemente adquirida es típicamente el síntoma inicial de la EA, mientras que la memoria para eventos remotos queda relativamente conservada hasta estadios avanzados. Con la progresión de la enfermedad, el daño en otras áreas de la cognición (lenguaje, razonamiento abstracto, función ejecutiva y toma de decisiones) ocurre en diversos grados, y típicamente coincide con dificultad en el trabajo o situaciones sociales; cambios en el estado de ánimo acompañan con frecuencia el déficit en la memoria; las alucinaciones y conducta psicótica no son signos que se presenten de forma típica, pero pueden presentarse en algún momento en el transcurso de la enfermedad⁹.

Actualmente el diagnóstico definitivo de la EA requiere una identificación *post mortem* de las características patológicas de la enfermedad: placas extracelulares de amiloides, que es un componente principal de péptidos agregados de β -amiloide y ovillos neurofibrilares compuestos principalmente de tau hiperfosforilada. El diagnóstico clínico de la EA se basa en los lineamientos establecidos por el *National Institute of Neurological Disorders and*

*Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria*¹⁰, aunque la sensibilidad y la especificidad de ese diagnóstico es menor de lo deseable. Ahora es ampliamente aceptado que la EA se inicia con una etapa «preclínica», a partir de 10 a 20 años antes de la aparición del deterioro cognitivo¹¹.

El costo social de la EA es inmenso. La EA es la quinta causa principal de muerte entre las personas mayores. El número total de muertes causadas por EA se ha incrementado en un 33% entre 2000 y 2004, pero los de otras enfermedades principales, tales como enfermedades del corazón, cáncer de mama, cáncer de próstata y los accidentes cerebrovasculares, han disminuido en un 10.3% cada uno. Más de 148 mil millones de dólares se gastan en EE.UU. en costos de salud relacionados con la EA al año¹².

La mayoría de las personas padecen un deterioro cognitivo gradual, por lo general con respecto a la memoria, a lo largo de su vida funcional. El descenso es generalmente de menor importancia, y aunque puede ser una molestia, no pone en peligro la capacidad de funcionar normalmente. Una minoría de personas normalmente, tal vez una de cien, no tienen un deterioro cognitivo y se considera con un envejecimiento exitoso. Sin embargo, otra trayectoria del envejecimiento se caracteriza por una disminución de la función cognitiva más allá de la asociada con el envejecimiento típico y se conoce como «deterioro cognitivo leve», esta entidad ha estado recibiendo atención considerable en la práctica clínica y en la investigación¹³, ya que por otro lado el DCL representa un estado intermedio de la función entre los cambios observados en el envejecimiento y los que cumplen con los

criterios para la demencia y a menudo con los de la EA¹⁴.

El DCL se clasifica en dos subtipos: amnésico y no amnésico. En el DCL amnésico (DCLa) es clínicamente significativo el deterioro de la memoria, pero no cumple con los criterios para la demencia. Típicamente, los pacientes y sus familias son conscientes de la creciente falta de memoria. Sin embargo, otras capacidades cognitivas, tales como la función ejecutiva, el uso del lenguaje y las habilidades visuoespaciales, están relativamente preservadas, y las actividades funcionales están intactas, excepto tal vez para algunas ineficiencias leves. El DCL no amnésico (DCLn) se caracteriza por una disminución sutil en funciones no relacionadas con la memoria, afecta a la atención, el uso del lenguaje y habilidades visuoespaciales¹⁴. En varias pruebas clínicas, más del 90% de los pacientes con DCLa que tuvieron progresión a la demencia, tenían signos clínicos de la EA¹⁵.

La prevalencia estimada de DCL, basada en estudios en la población, oscila entre el 10 y el 20% en personas mayores de 65 años¹⁶. En un estudio de envejecimiento de la Clínica Mayo, de personas sin demencia entre 70 y 89 años de edad al inicio del estudio, la prevalencia de DCLa fue del 11.1% y la de DCLn fue del 4.9%¹³. Varios estudios longitudinales han demostrado que la mayoría de las personas con DCL tienen un mayor riesgo para el desarrollo de demencia¹⁴.

Los datos de prevalencia disponibles en América Latina son escasos; no obstante que en las últimas décadas se han realizado diversos intentos para conocer la frecuencia de la demencia en esta región⁵. El único estudio de

base poblacional realizado para la evaluación de la demencia en México indica que la prevalencia de demencia en ancianos de bajo y mediano ingreso económico es del 8.6 y 8.5% para las áreas urbana y rural, respectivamente. Y cuando esta prevalencia se ajusta por grupo de edad, sexo y área de residencia disminuye a 7.4 y 7.3%, respectivamente⁶.

Es importante señalar que un buen número de estudios epidemiológicos para demencia están basados en diagnósticos clínicos presuntivos, y que en estudios epidemiológicos frecuentemente se han utilizado criterios simples de elaboración del diagnóstico, como el criterio del deterioro cognoscitivo, con base en una sola prueba de escrutinio cognitivo, como el Test Mini-Mental de Folstein (MMSE), criterio insuficiente para establecer el diagnóstico de demencia. En México se cuenta con tres encuestas (Estudio del grupo 10/66, Encuesta Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México [ENASEM] 2012 y Encuesta Nacional de Salud y Nutrición [ENSANUT] 2012), donde se reporta la prevalencia entre el 7 y el 9% de la población de 60 años y más. Actualmente se estima que en México hay alrededor de 850,000 adultos mayores con demencia. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la clínica de demencia otorga alrededor de 100 consultas (de primera vez y subsecuentes) por mes, y 1,200 anuales. Las principales causas de consulta son: DCLa, demencia mixta (EA + demencia vascular = demencia mixta) y EA.

En general, es conocido que la atrofia de las estructuras mediales temporales, tales como el hipocampo y la corteza entorrinal, pueden estar presentes incluso en la etapa leve de la EA y, posiblemente, en DCL. También se ha

demostrado plenamente que las anormalidades anatómicas y funcionales en estas estructuras conducen a un deterioro importante de la memoria episódica¹⁷.

En pacientes que presentan algún tipo de demencia, las modalidades de imágenes estructurales como las de tomografía o las de resonancia magnética (RM) pueden fácilmente identificar lesiones de masa clínicamente significativas, tales como hematomas subdurales, tumores, que son potencialmente susceptibles de intervención quirúrgica. Las imágenes de RM tienen una mayor resolución, por lo que hacen que esta modalidad sea utilizada para la evaluación de pacientes con demencia. A diferencia de los protocolos de tomografía computarizada (TC), la RM de cerebro incluye rutinariamente secuencias con cortes sagitales, coronales y axiales. Además, los protocolos de RM incluyen secuencias que son sensibles a edemas (FLAIR y ponderada en T2), isquemia aguda (DWI imágenes de difusión), productos en la sangre (eco de gradiente) y otros procesos patológicos. Las limitaciones de la RM son el tiempo que debe pasar el paciente en el escáner, artefactos de movimiento en la imagen y contraindicaciones en pacientes con ciertos metales implantados, prótesis, marcapasos, entre otros¹⁸.

Las imágenes por RM en pacientes con EA se han estudiado ampliamente y, de acuerdo a la patología, se han demostrado cambios en etapas tempranas de la enfermedad en el hipocampo y la corteza entorrinal¹⁹. Con las imágenes por RM es posible medir tanto en forma regional (hipocampo) como global (cerebro) la atrofia, que es considerada como un marcador capaz de cuantificar la extensión de degeneración cerebral en demencia²⁰. Es

posible obtener medidas volumétricas de imágenes de alta resolución de RM, y la forma manual es considerada el *gold standard*.

La segmentación es un paso importante para el análisis cuantitativo de las imágenes cerebrales y para el estudio de diversos trastornos cerebrales. En efecto, los cambios estructurales en el cerebro pueden ser debidos a diversos trastornos cerebrales. La cuantificación de estos cambios, a partir de la medición del volumen de las estructuras de interés, se puede utilizar para caracterizar la severidad de la enfermedad o su evolución²¹.

Las imágenes con tensor de difusión (DTI) constituyen un método relativamente reciente de RM que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal que depende de la direccionalidad de las moléculas del agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto de la sustancia blanca^{22,23}.

La fracción de anisotropía (FA) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, tal como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se moviliza libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular)^{22,23}.

La *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, recientemente agregó la imagen con tensor de difusión a sus protocolos, en un esfuerzo por identificar biomarcadores sensibles para la EA. Mientras la RM estructural es utilizada en la mayoría de los estudios enfocados a la

EA, la DTI es sensible a cambios microscópicos en la sustancia blanca, cambios no detectables en la RM estándar. Anteriores estudios sobre DTI han demostrado valores menores de FA en la sustancia blanca de pacientes con EA²⁴. También se han demostrado diferencias en las mediciones de obtenidas con DTI en pacientes con EA, DCL y controles sanos, donde se ha visto mayores cambios a nivel del cíngulo posterior, sustancia blanca temporal, radiaciones talámicas posteriores y esplenio del cuerpo calloso²⁵.

Como se ha mencionado anteriormente, hay estudios donde se evalúa el volumen hipocampal, y otros donde se evalúan los cambios en la sustancia blanca a través de DTI y sus derivados, sin embargo, no han tratado de correlacionar la pérdida de volumen hipocampal con el daño en la sustancia blanca.

La presencia de enfermedades demenciales representa un serio problema de salud pública para el cual aún no contamos con un tratamiento eficaz. En el momento actual, la certeza del diagnóstico y, en particular, su realización temprana, son claves para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las demencias. Es conocido que la segmentación y medición del lóbulo temporal medial y el hipocampo, y de igual manera el estudio de la patología de la sustancia blanca asociada por medio de difusión por tensores, son procedimientos útiles como marcadores de neuroimagen asociados a la EA. Cuantos más marcadores tengamos, al sumarlos, obtendremos una mayor certeza diagnóstica.

El desarrollo e implementación de protocolos de evaluación para estudio de neuroimagen, contribuirá a optimizar el trabajo de dicha

clínica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INN-NMVS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Tipo de estudio: observacional, transversal.

Población y muestra

Población de estudio: Pacientes provenientes de la consulta externa del Laboratorio de Demencias y Envejecimiento del INN-NMVS, procurados a su vez para el protocolo de tesis de doctorado del laboratorio de demencias, titulado «Segmentación y volumetría del lóbulo temporal, hipocampo y bulbo olfatorio en pacientes con EA y DCLa».

Tipo de muestra: No probabilística, por conveniencia. El número total de sujetos a ser estudiados es de 30. La muestra estará formada por tres grupos: 6 con DCLa; 6 con EA y 6 controles.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión generales:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad de 60 a 80 años.
- Que sean capaces de realizar las evaluaciones cognoscitivas.
- Que cuenten con un informante capaz de responder valoraciones clinimétricas correspondientes.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión generales:

- Sujetos con contraindicación para la realización de RM cerebral (prótesis metálicas, marcapasos, claustrofobia).
- Enfermedad neurológica asociada, degenerativa o sistémica (como enfermedad cerebrovascular, epilepsia, enfermedad de Parkinson).
- Demencia no Alzheimer
- Antecedente de cirugía cerebral.
- Antecedente de traumatismo craneoencefálico grave con pérdida del estado de alerta.
- Enfermedad psiquiátrica aguda descontrolada (depresión grave, psicosis) al momento del estudio.
- Antecedentes de abuso de sustancias psicoactivas.
- Consumo actual de alcohol con patrón de abuso o dependencia.

Criterios de inclusión de sujetos con diagnóstico de DCL (según criterios de Petersen):

- Quejas subjetivas de memoria, preferiblemente corroborado por un informante.
- Rendimiento cognitivo esencialmente normal.
- Evidencia objetiva de defectos en la memoria inferior a 1.5 desviaciones estándar en relación con la media para su edad y nivel educativo.
- Ausencia de defectos funcionales relevantes en actividades de la vida diaria.
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.
- Que pertenezcan al subgrupo de DCLa, puro o mixto.

Criterios de inclusión de sujetos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (de acuerdo con criterios revisados de National Institute

of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [NINCDS-ARDRA]):

- Cumple con criterios para demencia y además con las siguientes características:
 - Inicio insidioso.
 - Empeoramiento en la cognición reportado u observado.
 - Los déficits cognitivos iniciales son evidentes en la historia y examinación de una de las siguientes categorías:
 - Presentación amnésica.
 - Presentación no amnésica.
 - Presentación visuoespacial.
 - Disfunción ejecutiva.
 - Estadios leve y moderado.

Criterios de inclusión de sujetos controles:

- Desempeño cognitivo sin alteraciones en el momento de evaluación cognitiva aplicada.
- Que obtengan una puntuación igual o mayor de 27 en el MMSE.
- Clasificación clínica de demencia (CDR) de 0.
- Sin antecedentes familiares de primer grado de demencia.

Variables (Tabla 1)

Adquisición de imágenes por RM:

Se realizó en el área de resonancia magnética del INNNMVS con el equipo de 3T Siemens con las siguientes características:

- Se utilizó una antena de cabeza de 64 canales de alta resolución usando una secuencia T1 *Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo* (MPRAGE) en corte axial, orientado

por encima y paralelo a la comisura anterior-comisura posterior. Una secuencia de difusión por tensores de 35 direcciones, en corte axial, orientado por encima y paralelo a la comisura anterior-comisura posterior. Los parámetros se detallan en la tabla 2.

Procesamiento de las imágenes

El procesamiento de las imágenes obtenidas se realizó en estaciones de trabajo Siemens con *software* Singovia. Así como el *software* Osirix para equipos de cómputo Apple.

Las mediciones de FA se llevaron a cabo a partir de los mapas de FA generados a partir de la secuencia de difusión por tensores por la estación de trabajo Singovia del equipo de RM. Se realizaron mediciones bilaterales a nivel de la sustancia blanca temporal anterior (Fig. 1A) y posterior (Fig. 1B), radiaciones talámicas posteriores, en el punto central del esplenio (Fig. 2), cíngulo posterior (Fig. 3), con *region of interest* (ROI's) de 30-40 mm².

Los volúmenes hipocampales se midieron a partir de imágenes de la secuencia MPRAGE utilizando segmentación manual (Figs. 4 A-B).

Mediciones clinimétricas

Para la gravedad general del síndrome demencial se utilizará la Clasificación Clínica de la Demencia (CDR). El funcionamiento cognoscitivo se medirá con las escalas MMSE, el componente de la batería CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) Memoria de Lista de Palabras y la Tarea de Fluencia Verbal. El Cuestionario Informativo

TABLA 1. Variables

Variable	Tipo de variable	Instrumento	Categorías
Edad	Dimensional, discreta	Entrevista	Años
Sexo	Nominal, dicotómica	Entrevista	Hombre, mujer
Escolaridad	Dimensional, discreta	Entrevista	Años de escolaridad
Duración de la enfermedad	Dimensional, discreta	Entrevista	Años desde el inicio de los síntomas
Diagnóstico	Nominal compuesta	Historia clínica, entrevista	Deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer probable, controles sanos
Gravedad general del síndrome demencial	Ordinal compuesta (componentes: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, hogar y pasatiempos, autocuidado) Cuestionario Informativo sobre la Declinación Cognitiva (IQCODE)	Clasificación clínica de la demencia, IQCODE	Cada componente recibirá un puntaje: 0: ausente, 0.5: cuestionable, 1: leve, 2: moderado, 3: severo. El puntaje total reflejará la suma de los componentes IQCODE
Funcionamiento cognoscitivo	Ordinal compuesta (componentes <i>Test Mini-Mental de Folstein</i> [MMSE]: orientación en tiempo, orientación en espacio, registro de información, atención y cálculo, evocación de información, lenguaje, repetición, órdenes complejas; fluencia verbal: generación, memoria de lista de palabras [memoria inmediata y diferida])	MMSE, Tarea de fluencia verbal, Memoria de lista de palabras (CERAD)	MMSE: De 1 a 30 puntos, se ha establecido por encima de 25 como normal, pero con modificaciones que corresponden a la escolaridad. Fluencia verbal: número de palabras (nombres de animales) en un minuto. Memoria y evocación de lista de palabras: número de palabras de una lista dada. Las dos últimas se consideran anormales si es menor o igual 1.5 DE según edad y escolaridad.
Cambio en la función cognitiva	Ordinal compuesta (16 componentes basados en actividades de la vida diaria, tales como seguir una historia en la televisión o un libro y manejar el dinero para hacer compras)	IQCODE	Se valora el cambio con respecto a la funcionalidad individual del paciente 10 años antes, cada componente se califica de 1 (muy mejorado) a 5 (muy empeorado), y brinda un puntaje global sumatorio
Autonomía en funciones básicas de la vida diaria	Ordinal compuesta (componentes: baño, vestido, uso del W.C., traslados, continencia, alimentación)	Índice de actividades básicas de la vida diaria de Katz	De 0 (paciente muy dependiente) a 6 (paciente muy independiente). Cada uno de los componentes se reportará con un puntaje de 1 (autonomía con respecto a la actividad) o 0 (dependencia total o parcial con respecto a la actividad).
Autonomía en funciones instrumentadas de la vida diaria	Ordinal compuesta (componentes: uso de teléfono, compras, preparación de alimentos, labores del hogar, lavado de ropa, medios de transporte, toma de medicamentos, finanzas).	Escala de actividades instrumentadas de la vida diaria de Lawton-Brody	De 0 (paciente muy dependiente) a 8 (paciente autónomo). Cada uno de los componentes se reporta con puntaje de 1 o 0 dependiendo el grado de autonomía en la actividad específica. En caso de que el paciente no acostumbrara durante su vida realizar la actividad indicada, esta no se valorará y se reportará la escala en base a un puntaje disminuido (sobre 7, 6, o lo que corresponda al paciente evaluado)
Síntomas neuro-psiquiátricos en la demencia	Ordinal compuesta (componentes: ideas delirantes, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, elación/euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, comportamiento motor aberrante, trastornos del sueño, del apetito)	Inventario neuro-psiquiátrico	Cada componente se evalúa según su frecuencia (1-4 puntos) y su severidad (1-3 puntos), brindando un puntaje combinado de frecuencia x severidad. Además brinda un puntaje de 0 a 5 puntos de sufrimiento en el familiar asociado a cada síntoma

(Continúa)

TABLA 1. Variables (Continuación)

Variable	Tipo de variable	Instrumento	Categorías
Volumetría del hipocampo	Cuantitativa continua	Se calculará el volumen por medio de segmentación manual en secuencias MP-RAGE	Se espera una disminución en el volumen del hipocampo, lóbulo temporal y bulbo olfatorio con respecto a los pacientes con Alzheimer y sujetos control. Una disminución de las regiones antes mencionadas con respecto a los pacientes con deterioro cognitivo leve y sujetos control. Una disminución de las regiones antes mencionadas con respecto a pacientes con Alzheimer y pacientes con deterioro cognitivo leve.
Fracción de anisotropía de la sustancia blanca en la región temporal anterior, posterior, cíngulo posterior, esplenio del cuerpo calloso y radiaciones talámicas posteriores	Cuantitativa continua	Mapa de fracción de anisotropía obtenido de secuencia de difusión por tensores de 35 direcciones	Se obtendrán resultados numéricos con un valor máximo teórico de 1 y mínimo de 0. Se espera obtener valores menores en los pacientes con mayor deterioro neurocognitivo

FIGURA 1. A: corte axial de mapa de fracción de anisotropía (FA), con toma de ROI's en la sustancia blanca de la región temporal anterior. **B:** corte axial de mapa de FA, con toma de ROI's en la sustancia blanca de la región temporal posterior. FA: fracción de anisotropía; ROI: region of interest.

TABLA 2. Parámetros utilizados en las secuencias de resonancia magnética

Secuencia	TR/TE (ms)/flip angle	Cortes/grosor/espaciado (mm)	Matriz	Field of view (FOV)
T1 MPRAGE	2200/2.75/15°	176/1/0	256 × 256	256mm
DTI 35 direcciones	8800/92/90°	70/2/0	128 × 128	256mm

TE: tiempo de eco; TR: tiempo de repetición; ms: milisegundos.

FIGURA 2. Corte axial de mapa de fracción de anisotropía, con toma de ROI's en la sustancia blanca del esplenio del cuerpo calloso y en las radiaciones talámicas posteriores.

sobre la Declinación Cognitiva será utilizado para medir el cambio en la función cognoscitiva, también brinda datos para la gravedad general del síndrome demencial. El Índice de actividades básicas de la vida diaria de Katz y la Escala de actividades instrumentadas de la vida diaria de Lawton-Brody se utilizarán para evaluar la funcionalidad de los sujetos, y el Inventario Neuropsiquiátrico se utilizará para detectar y medir síntomas neuropsiquiátricos en demencias, algunos de los cuales podrían representar confusores a controlar en el presente estudios. La información

FIGURA 3. Reconstrucción sagital de mapa de fracción de anisotropía, con toma de ROI's en la sustancia blanca del cíngulo posterior.

clínimétrica relevante y la evidencia sobre validaciones y confiabilidad de las escalas a utilizar puede ser encontrada en el anexo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el *software* IBM SPSS Statistics versión 22, utilizando una prueba ANOVA y el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 18 pacientes, 6 en el grupo de pacientes con EA, 6 en el grupo

FIGURA 4. **A:** corte axial de secuencia MPRAGE a nivel de la cabeza hipocampal derecha, donde se muestra ejemplo de toma de ROI a mano alzada en Software Osirix 7 para el cálculo de volumen hipocampal. **B:** posproceso y obtención de volumen hipocampal con Software Osirix 7.

FIGURA 5. Diferencia de medias del volumen hipocampal derecho entre los grupos.

de pacientes con DCL y 6 en el grupo control.

Respecto al volumen del hipocampo derecho, se obtuvo una media de 2.126 cc (0.727 DE) para el grupo de EA, de 2.804 cc (0.467 DE) para el grupo con DCL y de 3.932 cc (0.961 DE)

para el grupo control (Fig. 5). Respecto al volumen del hipocampo izquierdo, se obtuvo una media de 2.274 cc (0.48 DE) para el grupo de EA, de 2.728 cc (0.653 DE) para el grupo con DCL y de 3.807 cc (0.867 DE) para el grupo control (Fig. 6) (Tabla 3). Con diferencia significativa entre los valores del grupo control

FIGURA 6. Diferencia de medias del volumen hipocampal izquierdo entre los grupos.

TABLA 3. Datos descriptivos de los volúmenes hipocampales respecto a los grupos de enfermedad de Alzheimer, deterioro neurocognitivo leve y el grupo control

	Volumen del hipocampo derecho	Volumen del hipocampo izquierdo	FA TAD	FA TPD	FA TAI	FA TPI	FA CPD	FA CPI	FA ES	FA RTD	FA RTI
Volumen del hipocampo derecho (cm³)											
Correlación de Pearson	1	0.965**	0.704**	0.318	0.638**	0.214	0.534*	0.630**	0.728**	0.250	0.264
Sig.(bilateral)		0.000	0.001	0.198	0.004	0.393	0.023	0.005	0.001	0.316	0.291
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Volumen del hipocampo izquierdo (cm³)											
Correlación de Pearson	0.965**	1	0.626**	0.360	0.562*	0.275	0.544*	0.682**	0.687**	0.162	0.215
Sig. (bilateral)	0.000		0.005	0.143	0.015	0.269	0.020	0.002	0.002	0.522	0.392
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

CPD: cíngulo posterior derecho; CPI: cíngulo posterior izquierdo; ES: esplenio del cuerpo calloso; FA: fracción de anisotropía; RTD: radiaciones talámicas posteriores derechas; RTI: radiaciones talámicas posteriores izquierdas; TAD: temporal anterior derecha; TAI: temporal anterior izquierda; TPD: temporal posterior derecha; TPI: temporal posterior izquierda.

contra los grupos de EA y DCL; entre estos dos últimos no hubo diferencia significativa.

Se obtuvieron valores de la FA para las regiones temporal anterior derecha (TAD), temporal posterior derecha (TPD), temporal anterior izquierda (TAI), temporal posterior izquierda

(TPI), cíngulo posterior derecho (CPD), cíngulo posterior izquierdo (CPI), esplenio del cuerpo calloso (ES), radiaciones talámicas posteriores derechas (RTD) y radiaciones talámicas posteriores izquierdas (RTI). Se encontró diferencia significativa en los valores de FA en la mayoría de las regiones evaluadas, pero no

TABLA 4. Tabla de correlación de Pearson entre el volumen hipocampal bilateral y los valores de fracción de anisotropía en las distintas regiones analizadas

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Volumen del hipocampo derecho (cm ³)								
EA	6	2.126767	0.7279555	0.2971866	1.362824	2.890709	1.4410	2.8871
DCL	6	2.804350	0.4671083	0.1906962	2.314150	3.294550	2.1341	3.3520
Control	6	3.935733	0.6242005	0.2548288	3.280675	4.590792	3.3177	5.1154
Total	18	2.955617	0.9613622	0.2265952	2.477542	3.433691	1.4410	5.1154
Volumen del hipocampo izquierdo (cm ³)								
EA	6	2.274467	0.4802303	0.1960532	1.770496	2.778437	1.6822	2.7387
DCL	6	2.728000	0.6537257	0.2668824	2.041957	3.414043	1.9366	3.4397
Control	6	3.807750	0.6401713	0.2613488	3.135931	4.479569	3.2556	5.0403
Total	18	2.936739	0.8671797	0.2043962	2.505501	3.367977	1.6822	5.0403

DCL: demencia cognitiva leve; EA: enfermedad de Alzheimer.

en las regiones de las radiaciones talámicas, tanto derechas como izquierdas.

Se encontró correlación entre el volumen hipocampal y los valores de FA en las regiones TAD, TAI, CPD, CPI, ES, no así en las regiones TPD, TPI, RTD y RTI (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La EA está caracterizada por pérdida neuronal y atrofia de la sustancia gris de manera amplia, con cierta predilección en la región temporal medial y cortical posterior, pero también hay afección de las vías de sustancia blanca, asociado, y posiblemente secundaria a los efectos de la pérdida neuronal cortical. Los cambios en la sustancia blanca incluyen pérdida parcial de axones, vainas de mielina y de células oligodendrogliales²⁵. Los pacientes con EA mostraron significativamente mayor alteración tanto en el volumen hipocampal como en los valores menores de FA comparado con los controles, en el presente estudio, con mayor alteración en

la región temporal anterior, esplenio del cuerpo calloso y cíngulos posteriores. Estos hallazgos y alteraciones en la sustancia blanca están asociados con el déficit cognitivo y neuropsicológico de los pacientes, y muestran diferencias significativas entre los grupos en las regiones evaluadas, principalmente entre los grupos de EA y controles, con excepción de las regiones talámicas posteriores, donde no hubo diferencias entre los grupos.

Hay evidencia creciente en imagen de difusión de la sustancia blanca, donde se reportan menores valores de FA y alteración de la difusibilidad media (DM) en todos los lóbulos cerebrales, tanto en pacientes con DCL y EA comparados con controles, con énfasis en las regiones temporales.

Se documenta en este estudio un patrón de degeneración del lóbulo temporal y circuitos temporoparietales, que incluye a la sustancia blanca parahipocampal, cíngulo posterior y esplenio de cuerpo calloso, que ya han sido asociados a puntajes cognitivos bajos²⁶.

CONCLUSIÓN

La búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y control de los pacientes con deterioro neurocognitivo se ha visto revolucionada con los métodos de imagen, destacando los estudios de RM y sus técnicas avanzadas.

En este estudio, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, se demuestra una importante correlación entre los cambios de atrofia hipocampal y la disminución en los valores de FA en la sustancia blanca de las regiones temporales anteriores, cíngulos posteriores y esplenio del cuerpo calloso, valores que, a su vez, mostraron diferencia significativa entre los tres grupos analizados, así como valores decrecientes respecto a los grupos control, DCL y EA. Esto demuestra una asociación de los cambios en la sustancia blanca con el grado de deterioro neurocognitivo, que a su vez va de la mano con la disminución de volumen cortical, en este caso de la región temporal mesial (hipocampos).

Los valores obtenidos en el presente estudio no cumplen propósitos diagnósticos, siendo necesaria una muestra significativamente mayor para quizá establecer puntos de corte para estos fines.

El análisis volumétrico de otras estructuras podría a su vez aportar mayor información valiosa para el abordaje y entendimiento de la patología de los pacientes con deterioro neurocognitivo. También existe, para futuros trabajos, la posibilidad de medición de la FA por medio de TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*) de los tres grupos, lo que proporciona mapas estadísticos sobre sus diferencias y permite un análisis global de la sustancia blanca.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

El estudio fue realizado con recursos del Laboratorio de Investigación de Neuroimagenología - LINI de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Partida V. Mapa de máxima probabilidad y máxima verosimilitud para materia gris. Universidad Autónoma del Estado de México; 2005. p. 9-27.
2. Plan de acción Alzheimer y otras demencias. Instituto Nacional de Geriátría. México; 2014.
3. Sosa Ortiz AL, Acosta Castillo I, Prince M, Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43:600-8.
4. Fischl, B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. Neuron. 2002;33:341-55.

5. Sosa Ortiz AL, Acosta Castillo I. Envejecimiento Humano. Una visión transdisciplinaria. En: Epidemiología de la demencias. México: Instituto Nacional de Geriatria; 2010.
6. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al., Prevalence of dementia in latin america, india, and china: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008;372(9637):464-74.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;17:2112-7.
8. Mayeux R. Early Alzheimer disease. *N Engl J Med*. 2010;362:2194-201.
9. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, metaanalysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;65: 530-8.
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(7):939-44.
11. Sutphen CL, Fagan AM, Holtzman DM. Progress Update: Fluid and Imaging Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2013;75(7):1-7.
12. Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 2008;46:1597-612.
13. Petersen RR, Knopmann D. Mild cognitive impairment ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66:1447-57.
14. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *N Engl J Med*. 2011;364: 2227-34.
15. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-88.
16. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63:494-506.
17. Pedro T, Weiler M, Yasuda CL, D'Abreu A, Damasceno BP, Cendes F, et al. Volumetric Brain Changes in Thalamus, Corpus Callosum and Medial Temporal Structures: Mild Alzheimers Disease Compared with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34:149-55.
18. Bertelson JA, Ajtai B. Neuroimaging of dementia. *Neurologic Clinics*. 2014;32:59-93.
19. Aguilar C, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimers disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*. 2013;212:89-98.
20. Apostolova L, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al., Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. 2006;63:693-9.
21. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL, et al. Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage*. 2009;47:1185-95.
22. Pizzini F, Belgranello A, Piovani E. DW and DT MR brain imaging: principles and applications. *Rivista di Neuroradiologia*. 2003;16:207-20.
23. Ozsunar Y, Grant PE, Huisman TA Schaefer PW, Wu O, Sorensen AG, et al. Evolution of Water Diffusion and Anisotropy in Hyperacute Stroke. Significant Correlation between Fractional Anisotropy and T2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:699-705.
24. Acosta-Cabrero J, Alley S, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(11):e49072.
25. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *Neuroimage Clin*. 2013;3:180-95.
26. Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M, et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2009;46(1):47-55.