



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

***CAMBIOS DE LOS MAPAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL
EN REPOSO DE PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.***

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA, NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA:

DALIA AGUIRRE PLATA.

TUTOR PRINCIPAL:

DR. ROGER CARRILLO MEZO.

COAUTORES:

DR. OSCAR MARRUFO MELÉNDEZ.
DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877
Col. La Fama, C.P. 14269
Mexico, D.F., Tel. 56-06-14-07
www.innn.salud.gob.mx

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

No.: 88/13.

DEPARTAMENTO QUE PROPONE:

Neuroimagen.

TITULO DEL PROTOCOLO:

CAMBIOS DE LOS MAPAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN REPOSO DE PACIENTES CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Dalia Aguirre Plata.

SERVICIO

Neuroimagen

CARGO

Medico Residente.

COAUTORES:

| | | |
|----------------------------|------------------|--------------------------|
| Dr. Roger Carrillo Mezo. | Neuroimagen | Medico adscrito. |
| Dr. Oscar Marrufo. | Neuroimagen. | Dr. en ciencias medicas. |
| Dr. Jesús Taboada Barajas. | Jefe de servicio | Neuroimagen. |

TUTOR:

Dr. Roger Carrillo Mezo.

DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. JESÚS TABOADA BARAJAS.

PROFESOR TITULAR CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DR. ROGER CARRILLO MEZO.

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

DRA. DALIA AGUIRRE PLATA.

AUTORA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ".

INDICE

| | |
|---|----|
| Resumen de la propuesta de investigación..... | 5 |
| Antecedentes..... | 6 |
| Planteamiento del problema..... | 14 |
| Hipótesis..... | 14 |
| Objetivos..... | 14 |
| Justificación..... | 15 |
| Metodología..... | 15 |
| Análisis Estadístico..... | 19 |
| Resultados..... | 19 |
| Discusión..... | 25 |
| Conclusión..... | 25 |
| Referencias..... | 26 |

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Introducción. La resonancia magnética funcional en estado de reposo promete ser una novedosa técnica que ayude a determinar la actividad cerebral, y en este caso la posibilidad de medir la actividad funcional en el cerebro, esta técnica de imagen se ha convertido en una herramienta útil en neurociencia cognitiva y se utiliza para investigar la actividad cerebral intrínseca de todo el cerebro y para medir el grado de correlación funcional entre las diferentes regiones corticales.

La Demencia Frontotemporal (DFT) es la segunda causa de demencia de inicio temprano. Se caracteriza además, por cursar con trastorno progresivo de la conducta y/o lenguaje. En general, se considera que las alteraciones de los patrones de conectividad funcional en reposo se correlacionan con la progresión de la discapacidad. Esto sugiere que la función “resting state” podría ser útil para determinar el estadio de la enfermedad de los pacientes con DFT.

Material y Métodos: Se reclutaron sujetos con diagnóstico clínico de DFT y sujetos controles. La imagen fue adquirida en un equipo de resonancia magnética G.E 1.5 T con adquisición de los datos funcionales y estructurales. **Objetivo:** Determinar los cambios en los mapas funcionales de estado de reposo en pacientes con DFT. **Resultados:** En los mapas de RM en estado de reposo se encontró datos de hiperconectividad frontal secundarios a las desconexiones frontolímbicas que se alteran en este tipo de demencia, lo que también se conoce como teoría del aislamiento frontal, hubo hiperconectividad temporal, asociado a estos hallazgos, con la mayor participación del cíngulo anterior.

Conclusión: La RMF “resting State” determina cambios en los circuitos frontotemporales que nos permite comprender mejor la patogenia de esta enfermedad así como la posible utilidad potencial de esta técnica para mejorar el proceso diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento.

1) ANTECEDENTES

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa de la cual en las últimas décadas se ha reconocido su creciente importancia. La DFT es la segunda causa de demencia de inicio temprano después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Históricamente Arnold Pick fue quien describió inicialmente las características clínicas de un paciente con atrofia lobar, circunscrita a los lóbulos frontal y temporal, asociada con afasia progresiva, en 1892. En 1982, Mesulam propuso la expresión afasia primaria progresiva, al reportar seis casos de pacientes que presentaban una afectación aislada del lenguaje. Por otra parte, Snowden y cols describieron pacientes con un daño progresivo de la memoria semántica, y propusieron la expresión demencia semántica. Luego, la literatura médica ha seguido reportando numerosos casos de demencia semántica.

La DFT compromete especialmente los lóbulos frontales y temporales, se caracteriza además, por cursar con trastorno progresivo de la conducta y/o lenguaje, además de mostrar alteración de funciones ejecutivas e incluso se asocia a síntomas neuropsiquiátricos como cambios en la personalidad, conductas inapropiadas e impulsivas o alucinaciones e ideas delirantes (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de demencia frontotemporal (McKhann et al 2001) ²

| |
|---|
| 1. Cambios conductuales o cognitivos que se expresan como: a. Cambios precoces y progresivos de la personalidad, caracterizados como dificultad en controlar la conducta con respuestas o acciones inadecuadas. b. Cambios precoces y progresivos del lenguaje, con dificultad en controlar la conducta, con respuestas o acciones inadecuadas. |
| 2. Éstos cambios causan un defecto significativo en la actividad social y/o laboral y representan una pérdida significativa con respecto al funcionamiento previo. |
| 3. El curso se caracteriza por un comienzo insidioso y pérdida continua de las capacidades. |
| 4. Los defectos no se presentan exclusivamente en el curso de un delirium. |
| 5. El diagnóstico no puede ser atribuido a otras afección psiquiátricas. |

En años recientes se han logrado importantes avances en la identificación de características clínicas, bioquímicas, patológicas y genéticas de este grupo de enfermedad. Ante esta gran variabilidad de manifestaciones y luego de múltiples intentos por clasificar la demencia frontotemporal, se ha propuesto hacerlo según su presentación clínica. Por lo cual se describen 3 subgrupos clínicos de la DFT (Tabla 2) los cuales son: la variante frontal o conductual (VF), la afasia progresiva no fluente (APnF) y la demencia semántica (DS). En la variante frontal o conductual (VF) la atrofia predomina en la corteza orbitofrontal, cingular e insular anterior. Existen dos subsíndromes: uno con desinhibición, distraibilidad e impulsividad, con atrofia frontal medial y de polos temporales; otro con apatía y abulia con atrofia de la corteza dorsolateral. En ambos hay embotamiento afectivo, mayor en los

apáticos. La apraxia del habla vascular se asocia a lesiones de corteza insular anterior izquierda, pero en las formas progresivas a atrofia prefrontal bilateral. Las afasias progresivas pueden ser fluentes (APF) y no fluentes (APnF). En la APnF existen anomia, apraxia del habla, parafasias fonémicas y agramatismo; la fluidez verbal con clave fonológica está disminuida. En la demencia semántica (DS) existe una APF con defecto semántico, que se expresa como anomia, parafasias semánticas, fracaso en asociar la descripción con el nombre, en reconocer o asociar dibujos, comprender palabras aisladas, etc. Puede predominar la atrofia temporal derecha (con prosopagnosia, torpeza social, falta de introspección) o izquierda (con anomia, defectos en la comprensión verbal, en lecto-escritura). Los límites entre DS y APF no son claros.

Pueden agregarse los cuadros de apraxia del habla progresiva, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociada a demencia, la degeneración córtico basal y la parálisis supranuclear progresiva, ya que se ha demostrado su estrecho parentesco biológico y clínico. Estos cuadros formarían parte del espectro de la DFT. Sin embargo otros autores consideran que estas demencias son de tipo frontal.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las variantes de DFT. (Neary 1998 adaptados por Johnson 2005).

| | |
|--|--|
| Variante Frontal (VF) | <ul style="list-style-type: none"> a. Comienzo insidioso y progresión gradual. b. Deterioro precoz de la conducta social. c. Deterioro precoz de la regulación de la conducta personal. d. Embotamiento emocional precoz. d. Pérdida precoz de la introspección. |
| Demencia Semántica (DS) | <ul style="list-style-type: none"> a. Comienzo insidioso y progresión gradual. b. Defecto del lenguaje con discurso fluente vacío, pérdida del significado de las palabras o parafasias semánticas. c. Defectos en el reconocimiento de rostros familiares y objetos. d. Respeto del pareo visual y copia de dibujos. e. Respeto de la repetición de palabras. f. Conservación de la lectura en voz alta y de la escritura al dictado de palabras de ortografía regular. |
| Afasia progresiva no fluente (APnF) | <ul style="list-style-type: none"> a. Comienzo insidioso y progresión gradual. b. Habla espontánea no fluente con agramatismo y/o parafasias fonémicas y/o anomia. |

Epidemiológicamente la DFT corresponde entre 12.5-16.5% de las demencias degenerativas; estudios basados en la población general se encontró una incidencia de 3.6-9.4/100000. No se han encontrado diferencias en cuanto a la distribución en género de ésta enfermedad, la proporción de DFT entre hombres y mujeres es de 1:1 y su aparición clínica

es entre los 45-65 años de edad. El inicio de la DFT es insidioso y suele producirse entre los 35 y los 70 años. El promedio de edad para la aparición de la DFT es de 56+- 7.6 años y el promedio de duración es de 8 +- 3.4 años (rango 3-17 años). tras el inicio de los síntomas la supervivencia media es de 6-9 años.

La presentación de la DS se conoce que la principal afección es temporal, los pacientes muestran desde un inicio defectos en el conocimiento semántico, manifestado como incapacidad de encontrar o comprender el nombre de un objeto o dibujo, alteración en la capacidad no verbal de establecer asociaciones y diferencias entre los objetos o conceptos que se le presentan (ej. Perciben bien el dibujo y pueden copiarlo con detalles, pero no lo reconocen), es decir presencia de agnosia visual asociativa, lo que les impide compararlo o diferenciarlo de otros similares debido a que desconocen cuáles son las características representadores esenciales, la atrofia temporal es asimétrica y generalmente con mayor pérdida del lado izquierdo, pero cuando es del lado derecho suele iniciar como una agnosia visual más que como una afasia progresiva, con problemas en la percepción emocional y expresión facial. El lenguaje es fluente, vacío y espontáneo. Se preserva relativamente la orientación en lugar así como la memoria y los síntomas conductuales pueden llegar a ser moderados a severos cuando predominan las características compulsivas.

En la apraxia primaria progresiva, como su nombre lo indica los pacientes presentan apraxia aislada del lenguaje, su cuadro clínico es lento y progresivo, el déficit se caracteriza por lentitud en emisión de palabras, distorsión en la articulación de frases, sustitución de sonidos, segmentación de sílabas en una sola palabra así como alteración en los movimientos de articulación de palabras. La afección principal se ha mostrado en la corteza premotora principalmente en el lado izquierdo, tanto a nivel cortical como en los tractos de sustancia blanca (fascículo longitudinal superior, cuerpo calloso).

Cabe comentar que en la DFT se han sugerido alteraciones en los sistemas colinérgicos, dopaminérgicos, glutamérgicos y noradrenérgicos los cuales tienen un rol importante en la neuropatología de la enfermedad, principalmente en la variante conductual, lo cual está relacionado con atrofia orbitofrontal, frontal medial y corteza del cíngulo (principalmente con la disminución de los niveles de serotonina), la pérdida de neuronas a nivel de la corteza temporal correlaciona con el decremento en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y de ácido gamma-amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxasólico propriónico (AMPA), los sistemas gabaérgicos no se han establecido claramente.

Neuroimagen en la DFT. Existe evidencia de la utilidad de las secuencias de resonancia en el diagnóstico de DFT, en donde el hallazgo típico es la atrofia lobar la cual involucra los lóbulos frontal y bilateral en DFT variedad frontal (generalmente simétrico en algunos casos se ha documentado con predominio derecho) y en la apraxia primaria progresiva muestra predominio en lóbulos temporales predominantemente del lado izquierdo. Se ha encontrado relación entre la atrofia lobar derecha y los síntomas conductuales; y entre la atrofia

perisilviana izquierda y la apraxia primaria progresiva. Igualmente, puede verse incremento en la amplitud de los ventrículos laterales y la atrofia del núcleo caudado. Las regiones corticales afectadas pueden mostrar incremento en la intensidad de señal de la sustancia blanca subyacente en secuencias de T2. Estos cambios pueden no verse al inicio de la enfermedad, por lo cual es recomendable usar neuroimagen funcional en estos casos, los cuales mostrarán hipoperfusión (en la tomografía por emisión de positrón único) o hipometabolismo (en la tomografía por emisión de positrones) en lóbulos temporales o frontales. Otras secuencias útiles para ver los patrones de atrofia en DFT son secuencias volumétricas como SPGR, de utilidad para la evaluación de la pérdida de volumen cerebral, la evaluación puede ser visual cuantitativa o pueden utilizarse técnicas volumétricas manuales ó por umbral. Además de la relación entre los patrones de atrofia con los distintos subtipos de DFT se han identificado diferencias neuroanatómicas entre las mutaciones de los genes *MAPT* y *GRN* utilizando imagen por resonancia magnética (MR).

La posibilidad de medir la actividad funcional en el cerebro mediante la señal producida por los cambios dependientes del nivel de oxigenación sanguínea (contraste BOLD) ha convertido a la resonancia magnética funcional (RMf) en una herramienta útil en neurociencia cognitiva. Gracias a la RMf se han podido identificar asociaciones entre la activación y/o desactivación de áreas cerebrales frente a diferentes estímulos o respuestas durante la realización de tareas cognitivas específicas. Durante mucho tiempo, en el campo de la neuroimagen se consideró la actividad de fondo no relacionada con la ejecución de tareas cognitivas (actividad intrínseca o espontánea) como ruido aleatorio de muy baja frecuencia, por lo cual se excluía y se desaprovechaba. Se ha comprobado que estas activaciones no son aleatorias, sino que están bien estructuradas y organizadas. Varios estudios han demostrado que estas fluctuaciones intrínsecas y espontáneas son importantes para conocer la conectividad funcional cerebral.

La actividad intrínseca cerebral está presente en todo el cerebro y puede estudiarse en cualquier condición. Resulta interesante evaluarla durante el estado de reposo, o sea, sin imponer ninguna tarea específica más allá del reposo y la quietud durante los minutos que tarda la adquisición. La idea de estudiar la actividad espontánea a través de la señal BOLD en estado de reposo brinda importantes implicaciones clínicas, debido tanto a la facilidad de su implementación como a sus resultados fiables y reproducibles

La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. Esa dependencia temporal se relaciona con la conectividad estructural, o sea, con las conexiones fasciculares directas que pueden estudiarse mediante métodos de RM basados en difusión (tractografía por RM). Sin embargo, la conectividad funcional también puede existir entre regiones que no estén directamente enlazadas por haces axonales. Estudiando la actividad intrínseca espontánea por el método de RMf reposo, es posible delimitar redes o circuitos de conectividad funcional completos que, a su vez, resultan útiles para conocer más a fondo la organización del cerebro y así delinear los posibles correlatos neuronales relacionados con diferentes patologías.

Las técnicas para analizar la actividad cerebral espontánea en estado de reposo han aumentado considerablemente en los últimos años. A continuación revisaremos con amplitud las dos técnicas más utilizadas en la actualidad.

Hypothesis-driven o modelos dependientes de hipótesis es una técnica de análisis (de vóxel semilla), que se conoce como análisis ROI por sus siglas en inglés (*region of interest*), es uno de los dos enfoques que más se utilizan para analizar datos de conectividad funcional en estado de reposo. El análisis por vóxel semilla es un método basado en hipótesis (*hypothesis-driven*), en el cual se selecciona una región de interés o semilla y analiza cómo se conecta funcionalmente con otra ROI o con todos los vóxeles del resto del cerebro. Este análisis se lleva a cabo correlacionando las series temporales extraídas de la señal BOLD de la secuencia en estado de reposo a partir de una semilla seleccionada y comparándola con las series temporales de las demás áreas cerebrales, y de esta manera se obtiene un mapa de conectividad funcional que delinea todas aquellas áreas que tienen una alta correlación con la ROI seleccionada.

La sencillez de este método hace que el análisis por vóxel semilla tenga una gran ventaja, aunque debe reconocerse que se limita a proporcionar resultados vinculados a conexiones cerebrales ligadas a regiones específicas y predeterminadas. La mayor limitación de esta técnica es que los resultados dependen de la selección inicial de las semillas y, por lo tanto, hay que escogerlas con mucho cuidado para evitar sesgos de selección.

El otro tipo de técnica de análisis conocida *Data-driven o modelos dirigidos por los datos, también denominados independientes del modelo* se usa para evitar definir a priori una región específica y así poder examinar los patrones de conectividad funcional a través de todas las regiones cerebrales, se han diseñado los métodos de análisis de componentes independientes (ICA) del modelo, es decir, sin hipótesis previa. Los métodos basados en el ICA son especialmente útiles cuando no se conocen las regiones que están implicadas en una tarea determinada o no se conoce la conectividad funcional.

La técnica de ICA se basa en la descomposición de los datos de la RMf en componentes independientes, y se trata de una extensión de los métodos clásicos de separación ciega de fuentes (*blind source separation*). Esta técnica separa o descompone las series temporales de las fluctuaciones detectadas para así identificar el máximo número de componentes independientes que definen redes funcionales (o circuitos funcionales). Aunque este análisis tiene muchas ventajas y su aplicabilidad ha abierto las puertas a nuevas posibilidades en el diseño de estudios y análisis, los mapas generados con este método son normalmente más complejos de interpretar en comparación con los generados con el análisis por vóxel semilla y, por consiguiente, su aplicabilidad presenta algunas restricciones y limitaciones.

Aunque un individuo se encuentre en estado de reposo, no se puede descartar que esté realizando algún tipo de actividad mental que no es posible controlar ni conocer, como, por ejemplo, imaginar o evocar algún recuerdo. Este tipo de actividad se plasma en cambios de

la actividad neuronal. Esto se ha demostrado con hallazgos consistentes de RMf-reposo durante el sueño, anestesia y el estado de coma.

A través de estudios comparativos de actividad durante RMf-tarea y con RMf-reposo, se han observado un conjunto de regiones cerebrales que se activaba consistentemente en reposo dentro del escáner y que se desactivaba ante la demanda de tareas o la presencia de un estímulo. A este primer conjunto de regiones o circuito observado en estado de reposo se le dio el nombre de circuito de activación por defecto o CAD –*default mode network* (DMN). El CAD está compuesto por una serie de regiones cerebrales interconectadas, que muestran un patrón de desactivación durante la ejecución de tareas cognitivas de cualquier tipo, pero que están muy activas en estado de reposo. Las regiones que conforman esta red son la corteza frontal ventromedial y dorsomedial, el cíngulo anterior, el cíngulo posterior, el precúneo, la corteza parietal lateral y el hipocampo. Después de conocerse el CAD se encontró otro circuito anticorrelacionado con éste, que suele estar activado durante la realización de tareas cognitivas. Este circuito frontoparietal se denomina *task-positive network*. Este circuito asociado a tareas está fuertemente relacionado con el CAD, pero de forma inversa: cuando la señal BOLD está incrementada en un circuito, ésta se encuentra disminuida en el otro. Este circuito está principalmente conformado por regiones cerebrales dorsales encargadas del procesamiento de la atención (circunvolución intraparietal, campo de visión frontal) junto con regiones ventrales y dorsales, la ínsula y la corteza motora suplementaria observadas comúnmente durante la demanda de tareas cognitivas.

Estudiar la conectividad funcional en estado de reposo tiene ventajas propias. Algunas de ellas se enumeran a continuación:

1. Se puede obtener rápidamente un estudio funcional adecuado sin requerir la aplicación de paradigmas de estimulación. Esta ventaja hace que la RMf sea aplicable a muchas poblaciones clínicas que antes habían quedado excluidas, como niños, pacientes con deterioros cognitivos, parálisis, problemas auditivos y afasias. Incluso se ha corroborado que las fluctuaciones espontáneas persisten bajo condiciones de sueño o diferentes tipos de anestesia, lo cual facilita el estudio de pacientes con agitaciones o bajo sedación.
2. Se pueden delinear circuitos cerebrales completos *in vivo* de manera que una misma adquisición puede utilizarse para estudiar distintos sistemas cerebrales, al contrario de la RMf-tarea, la cual requiere de adquisiciones específicas para poder estudiar cada una de las funciones que se pretende analizar.
3. Se pueden trazar diferencias en cuanto a cada individuo, ya que se ha demostrado que no sólo se pueden analizar diferencias grupales en grandes poblaciones de sujetos, sino también adquirir valores individuales.
4. Puede servir como biomarcador de cambios funcionales en todas las etapas del desarrollo de la vida de un sujeto. La RMf-reposo ha permitido apreciar que los patrones de conectividad locales que se observan comúnmente en niños se distribuyen con el

tiempo y van siendo reemplazados por conexiones más focales cercanas y por la emergencia de conexiones distantes.

5. Esta técnica se puede utilizar para identificar diferencias en los circuitos funcionales entre grupos de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos comparados con sujetos control. Esta última ventaja ha resultado muy relevante y ha despertado un gran interés. Muchas de las enfermedades del sistema nervioso central se conceptualizan en la actualidad como trastornos complejos de la conectividad neural, y uno de los objetivos principales de la RMf-reposo es estudiar la conectividad funcional cerebral *in vivo* de una manera más completa y comprensiva de la que se puede alcanzar mediante la RMf-tarea.

El grupo de la demencia frontotemporal demostró disminución de la conectividad en la red de relevancia, pero aumentó la conectividad en la red en modo automático. Un análisis discriminante lineal mediante el uso de estas características divergentes fue capaz de distinguir la demencia frontotemporal de otros tipos de demencia por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer en todos los casos y logró un 92% de precisión global.

Aunque hay varias formas en las que el estado de reposo fMRI se puede aplicar a las poblaciones clínicas, con mucho, la aplicación más grande ha estado comparando patrones de correlación del estado de reposo entre los grupos de sujetos normales y aquellos con enfermedad neurológica o psiquiátrica.

El objetivo es que a través de identificación de diferencias entre los grupos se puede empezar a entender mejor las alteraciones funcionales que subyacen en diferentes estados de enfermedad que conduce en última instancia a mejorar el diagnóstico del paciente, con la obtención de biomarcadores para la obtención de la información diagnóstica y pronóstica en un solo tema, y la orientación de los tratamientos invasivos y no invasivos. Este conocimiento podría a su vez conducir a la identificación de nuevos tratamientos o fármacos diana.

En el campo de las Demencias actualmente la RM funcional en estado de reposo se está utilizando preferentemente en uno de los síndromes de desconexión más paradigmático la enfermedad de Alzheimer, ya que los estudios neuroanatómicos han demostrado una disrupción de las asas aferentes y eferentes entre el hipocampo y otras áreas cerebrales. Por lo tanto el área más estudiada ha sido el hipocampo, ya que es una de las primeras zonas afectadas en la enfermedad y empeora sustancialmente con su progresión. Por esta razón los estudios de conectividad funcional se han centrado fundamentalmente en el CAD, en el que se ha encontrado una reducción de la conectividad. Las áreas anormales del CAD en las que aparece más disrupción han sido el córtex cingular posterior y el hipocampo. Se ha demostrado pues la utilidad de la RMf en estado de reposo en la identificación de pacientes con Alzheimer. Un análisis gráfico de pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles demostraron alteración en los coeficientes de oxigenación en perjuicio de los pacientes. De tal manera que puede tener una precisión adecuada para detección de las diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. Estos hallazgos abren la

posibilidad del uso de los coeficientes de oscilaciones espontáneas en estado de reposo de frecuencias bajas en el hipocampo como biomarcador precoz de la enfermedad.

En lo que respecta a la DFT existen muy poca bibliografía publicada que hace referencia al estudio mediante RMf en estado de reposo, lo que se menciona en los artículos es muy escueto, encontrando citado en la bibliografía del Pud Med un artículo con enfoque específico a DFT y RMf en reposo (3), donde se destaca la importancia del análisis en estado de reposo en el descubrimiento de los mecanismos de DFT y otras demencias, la ausencia de tarea específica ha sido especialmente útil en la evaluación en esta patología. Atrofia en la ínsula anterior es uno de los primeros biomarcadores estructurales de los síntomas conductuales en DFT, lo que corrobora su importancia en esta red funcional. Por lo tanto, la desconexión frontolímbicas a través de la ínsula anterior es uno de los fuertes mecanismos candidatos para explicar los síntomas conductuales en DFT. Zhou et al. (2010) observaron una mayor actividad en estado de reposo de una red frontoparietal, conocida como la 'red en modo automático (DMN). La DMN como ya se mencionó anteriormente se compone de la corteza cingulada posterior, precuña, corteza prefrontal medial y circunvoluciones angulares, y se asocia con la memoria autobiográfica y habitual, el pensamiento autorreferente. Estos son los hallazgos más significativos que han sido descritos.

El hecho de que haya una creciente presencia de pacientes con DFT y los pocos aportes en la literatura sobre esta modalidad de RMf es una de las situaciones que motivan este estudio, de esta manera se pretende aportar a la literatura publicada en nuestro medio ya que uno de los objetivos de la RMf en estado de reposo promete hacer una diferencia entre pacientes con demencia tipo Alzheimer y otros tipos de demencia como la DFT.

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación:

¿Existe alteración en los circuitos cerebrales funcionales en estado de reposo en sujetos con diagnóstico clínico de DFT comparado con sujetos normales?

3) HIPÓTESIS

Si existe disminución en la conectividad entre los circuitos cerebrales funcionales en estado de reposo en sujetos con diagnóstico clínico de DFT comparado con sujetos normales.

4) OBJETIVOS

GENERAL:

Identificar diferencias de los circuitos funcionales entre grupos de sujetos con diagnóstico clínico de DFT comparados con sujetos sanos.

ESPECIFICOS:

- Determinar mediante la RM funcional en reposo la conectividad funcional cerebral *in vivo* de una manera más completa en sujetos normales.
- Determinar mediante la RMF en reposo la conectividad funcional cerebral *in vivo* de una manera más completa en sujetos con diagnóstico clínico de DFT.
- Establecer las diferencias en los circuitos cerebrales entre estos dos grupos de estudio.
- Correlación del daño de la conectividad con respecto a la severidad del deterioro cognitivo de los sujetos con DFT.

5) JUSTIFICACIÓN

La DFT corresponde entre 12.5-16.5% de las demencias degenerativas; estudios basados en la población general se encontró una incidencia de 3.6-9.4/100000. Su aparición clínica es entre los 45-65 años de edad. El inicio de la DFT es insidioso y suele producirse entre los 35 y los 70 años. El promedio de edad para la aparición de la DFT es de 56 ± 7.6 años y el promedio de duración es de 8 ± 3.4 años (rango 3-17 años). Tras el inicio de los síntomas la supervivencia media es de 6-9 años. Mediante imagen se ha logrado identificar algunos cambios estructurales frontotemporales en pacientes con enfermedad avanzada, para detectar cambios tempranos se ha utilizado estudios de imagen funcional como PET y SPECT. Además se ha desarrollado nuevas técnicas como la RMF BOLD convencional y la del estado de reposo.

La función "resting state" se utiliza para investigar la actividad cerebral intrínseca de todo el cerebro y para medir el grado de correlación funcional entre las diferentes regiones corticales. En general, se considera que las alteraciones de los patrones de conectividad funcional en reposo se correlacionan con la progresión de la discapacidad. Esto sugiere que la función "resting state" podría ser útil para determinar el estadio de enfermedad de los pacientes con DFT y, en última instancia, para desarrollar nuevos biomarcadores para ayudar en el tratamiento diagnóstico, pronóstico y monitorización. Sin embargo son necesarios más estudios para evaluar la utilidad de este tipo de técnicas en el contexto clínico de la DFT. Este trabajo usa a la resonancia magnética funcional para ayudar a comprender mejor la patogenia así como la utilidad potencial como técnica para mejorar el diagnóstico, pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento.

6) METODOLOGÍA

ADQUISICIÓN DE IMAGEN

La imagen fué adquirida en un equipo de resonancia magnética: G.E Healthcare de 1.5 T con antena para cráneo de 8 canales. Se utilizaron los siguientes: TR/TE, 2375 ms/40 ms, FOV 24 cm, matriz 64 x 64; grosor de corte 2mm sin separación entre cortes; 56 cortes para cubrir completamente el cerebro. La imagen funcional tuvo una resolución de 1.01 x 1.01 x 2 mm³.

Seguido de la adquisición de los datos funcionales, se realizó adquisición de estudio de encéfalo en secuencia de T1, T2, T2 FLAIR y DTI . Se procesaron las imágenes con el programa FSL en colaboración con el Ingeniero Biomédico, par obtener las zonas de mayor o menor oxigenación.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a) Aporte Financiero

El aporte financiero para este trabajo depende principalmente tanto del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como del aporte de los pacientes para la realización de los estudios realizados en su manejo.

El costo del estudio de resonancia esta en relación al nivel socioeconómico que se asigna al paciente por el departamento de trabajo social mediante un estudio socioeconómico.

a) Recursos con los que se cuenta

- I. Equipo de resonancia magnética: G.E Signa Excite hdxt de 1.5 T.
- II. Software para análisis
- III. Documento de concentración de datos .
- IV. Computadora.
- V. Papelería.
- VI. Personal: médicos residentes del área de Neuroimagen, área de psiquiatría, así como adscritos encargados del área de resonancia magnética y laboratorio de demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Lugar donde se efectuó el estudio.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, de la Secretaria de Salud, SSA. Localizado en Av. Insurgentes sur 3877 col. La fama. Tlalpan, C.P. 14269. México DF.

Recursos humanos, físicos y financieros.

Se emplearon recursos propios tanto médicos como de equipo del servicio de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez, SSA.

Recurso Humano

- Neurorradiólogo: análisis de imagen .
- Ingeniero Biomédico: post procesamiento de imagen.
- Técnico radiólogo entrenado en realización de Resonancia magnética estructural con protocolo descrito en el estudio.

a) Diseño del estudio.

Estudio transversal, observacional, comparativo y analítico.

b) Población y muestra

Se reclutaron 12 pacientes y 12 controles.

Relación casos:controles 1:1

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizará la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de Inclusión

1. Sujetos mayores de 35 años en adelante.
2. Pacientes con diagnóstico clínico establecido de DFT.
4. Deben contar con las siguiente evaluación clínica:
 - MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE).

Criterios De Exclusión:

1. Cirugía neurológica previa.
2. Patología neurológica asociada como: Epilepsia, Enfermedad cerebrovascular, degenerativas u otros tipos de demencias Alzheimer, vascular, cuerpos de Lewy o sistémica entre ellas vasculitis, lupus eritematoso sistémica, las cuales es pueden conllevar a la disminución del volumen cerebral, enfermedad depresiva mayor.
3. Pacientes con antecedentes de consumo drogas.
 - a. Alcoholismo (definido por la WHO)
 - b. Síndromes congénitos que condicionen disminución del volumen cerebral.
4. Pacientes con antecedentes de TCE severo con PEA.

Controles:

1. Pacientes conocidos sanos (que no presenten ninguno de los criterios de exclusión arriba señalados), mayores de 18 años, sin alteraciones en la evaluación clínica (MMSE). Estos sujetos fueron pareados con la edad, escolaridad y género de los sujetos con diagnóstico DFT.

c) Variables

- I. Independiente - Estado de Salud: nominal dicotómico. Sujetos sanos. Sujetos con Demencia Frontotemporal.
- II. Dependiente: Mapas de conectividad funcional
- III. Edad. Escalar.
- IV. Género. Nominal dicotómico (hombre/mujer).
- V. Patrón de atrofia. Nominal (Temporal, frontal o ambos).

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| GENERO | Nominal dicotómico. | Hombre. Mujer. |
| EDAD | Numérica continua | Años |
| INDEPENDIENTE ESTADO DE SALUD. | Nominal dicotómico. | Sujetos sanos. Sujetos con DFT. |
| DEPENDIENTE MAPAS DE CONECTIVIDAD. | Nominal dicotómico | Presente - Ausente |
| PATRON DE ATROFIA | Nominal | Temporal. Frontal. Mixta. |

Tabla 3. Donde se muestra la variable y su tipo.

| VARIABLE | SUJETOS CON DFT | SUJETOS CONTROLES |
|---------------------------|--|--|
| GENERO | M=5 F=3 | M=5 F=3 |
| EDAD | 43 a 83 años media: 63 | 43 a 82 años media: 62.5 |
| LATERALIDAD MANUAL | 8 sujetos diestros. | 8 sujetos diestros. |
| ESCOLARIDAD | 1 sujeto analfabeta 2 sujetos primaria 2 sujetos secundaria 1 sujeto preparatoria 2 sujetos licenciatura | 1 sujeto analfabeta 2 sujetos primaria 2 sujetos secundaria 1 sujeto preparatoria 2 sujetos licenciatura |
| MMSE | 12 a 26 puntos. media 19. | 28 a 29 puntos. media 28.5. |

Tabla 4. Se muestra el tipo de variable y su distribución en los sujetos controles y con DFT.

d) Análisis Estadístico.

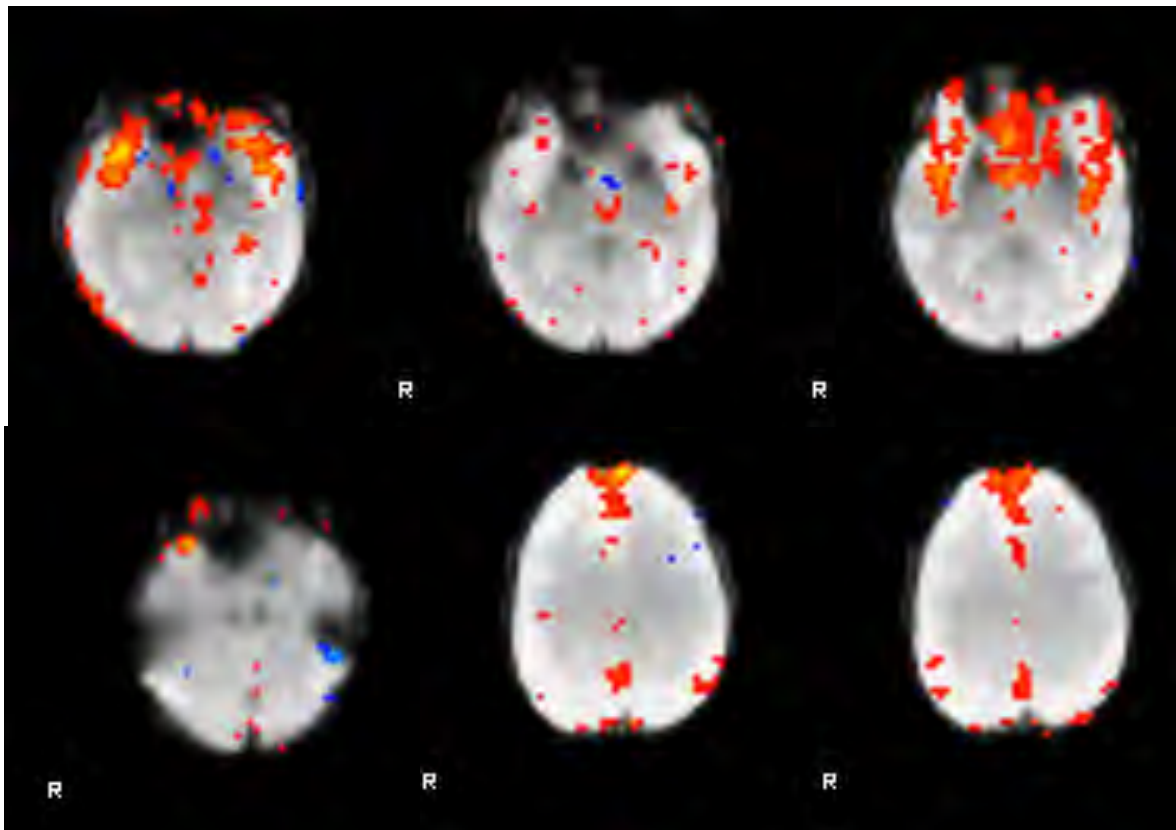
Se analizaron las diferencias de los circuitos cerebrales funcionales entre los dos grupos de estudio. Además se describen los patrones de afectación de las redes neuronales específicas obtenidas en el grupo de sujetos con DFT.

d) Resultados.

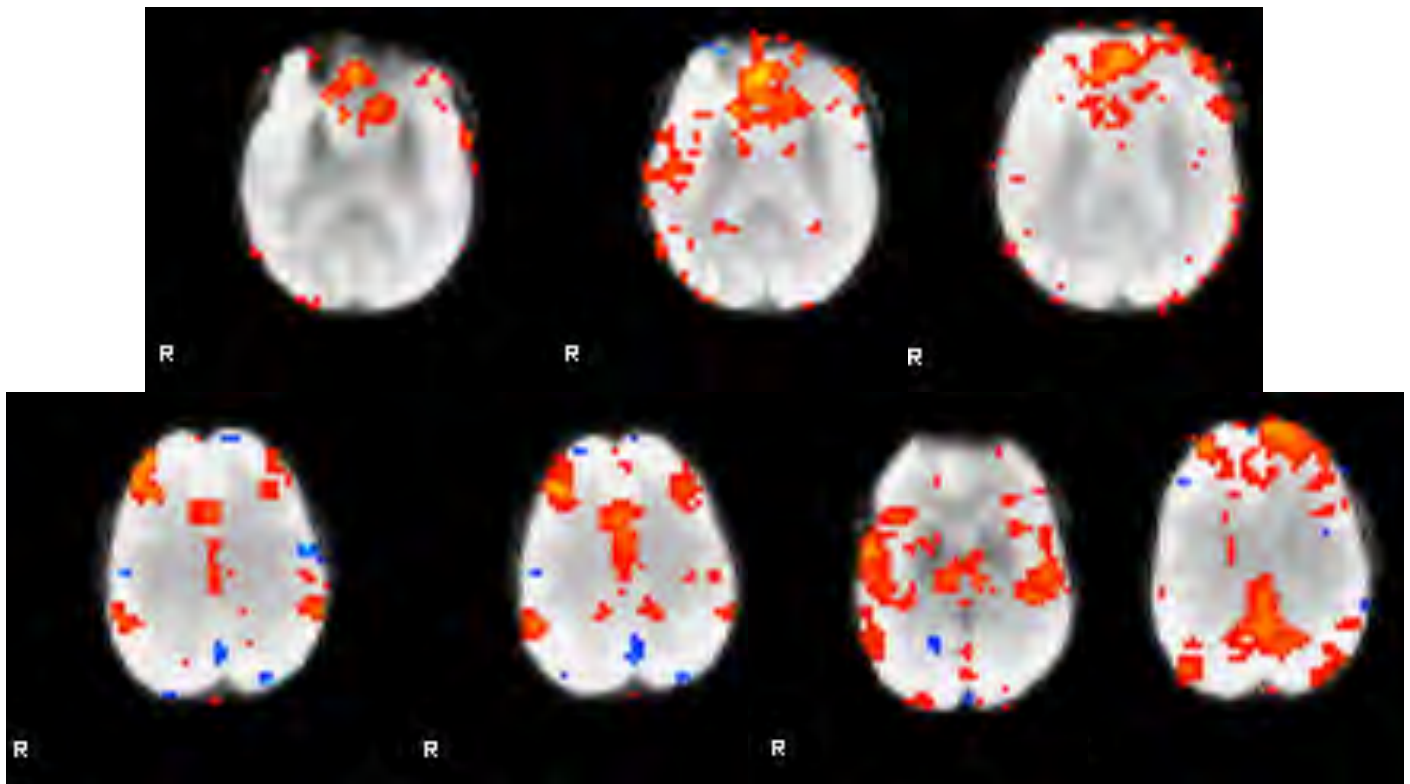
Se reunieron un total de 12 pacientes con diagnóstico establecido de DFT de los cuales 2 fueron excluidos debido a que, un paciente presentó claustrofobia y otro por no contar con diagnóstico definitivo. En los mapas de RM en estado de reposo se encontró que 7 de los 8 los pacientes mostraban datos de hiperconectividad frontal que en 4 pacientes predominó del lado derecho secundarios a las desconexiones frontolímbicas que se alteran en este tipo de demencia, lo que también se conoce como teoría del aislamiento frontal, 8 de los 8 pacientes mostraron hiperconectividad temporal, predominando en 5 pacientes del lado derecho, asociado a estos hallazgos se evidenció activación del cíngulo anterior en 2 pacientes.

Los resultados obtenidos se resumen en la tabla número 5 y 6 respectivamente.

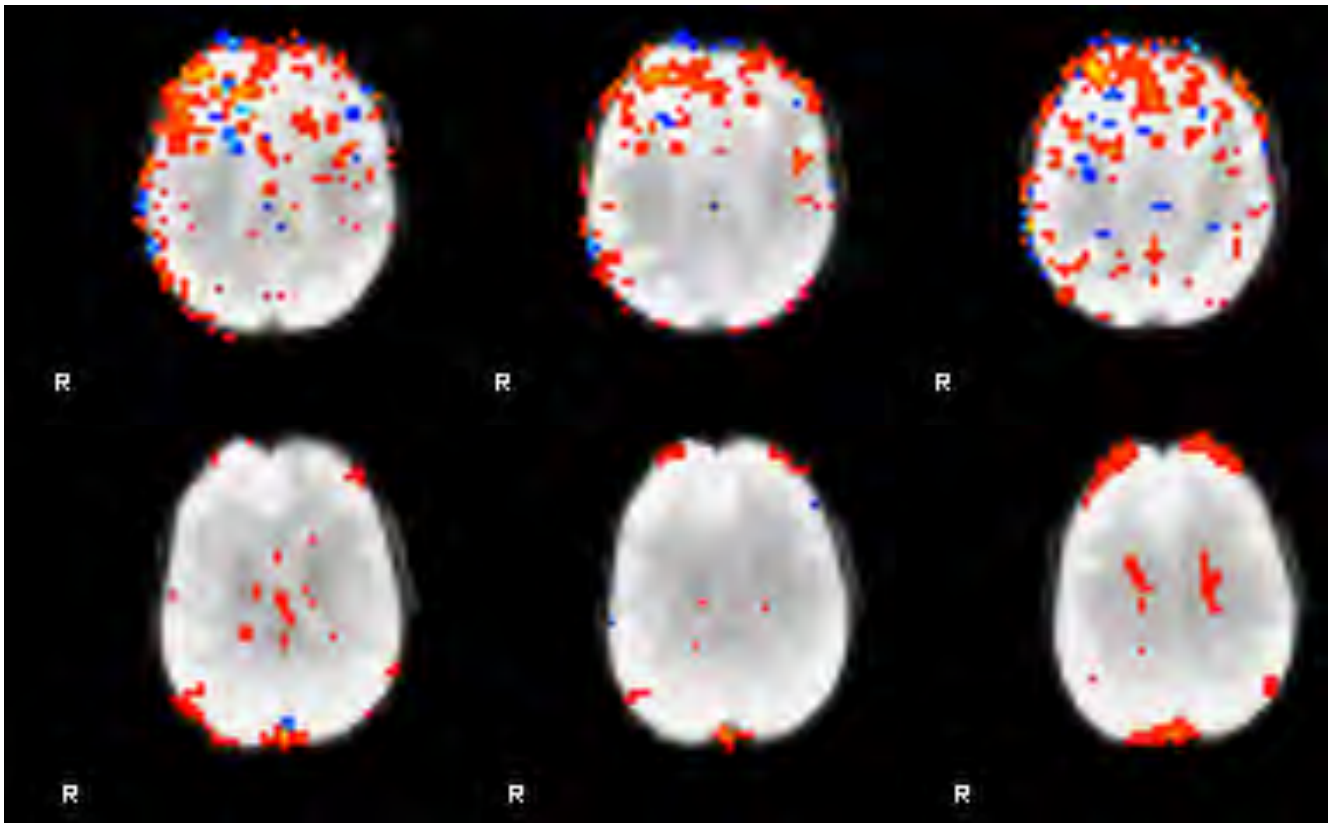
| PACIENTE | CONTROL |
|--|--|
| Hiperconectividad temporal de predominio derecho. | Actividad mínima temporal derecha, primera circunvolución frontal derecha y cíngulo posterior. |
| Activación del cíngulo anterior. | Activación del cíngulo predominio posterior, frontal bilateral y temporal bilateral. |
| Activación frontal bilateral de predominio derecho por hiperconectividad | Mínima activación frontal bilateral. |



Figuras 1 y 2 imágenes de RM en estado de reposo obtenidas de paciente masculino de 58 con DFT y sujeto control de 59 años respectivamente donde se muestran mapa activación temporal de predominio derecho por incremento de la conectividad en el paciente. Mientras que en el sujeto control actividad mínima temporal derecha, primera circunvolución frontal derecha y cíngulo posterior.

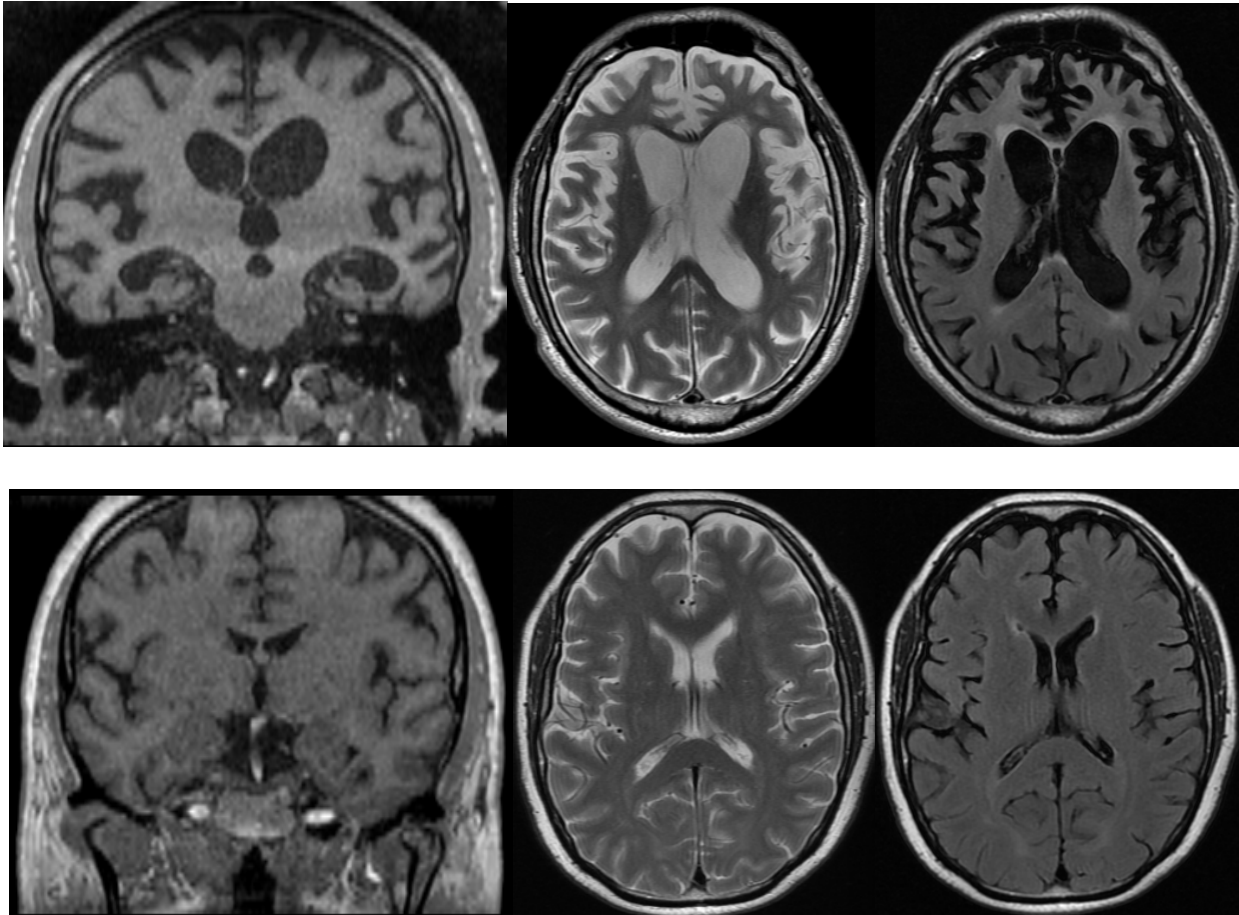


Figuras 3 y 4 imágenes de RM en estado de reposo obtenidas de paciente femenino de 83 con DFT y sujeto control de 82 años respectivamente, donde se muestra activación del cíngulo anterior en el paciente, el sujeto control activación del cíngulo predominio posterior, frontal bilateral predominio izquierdo y temporal bilateral.

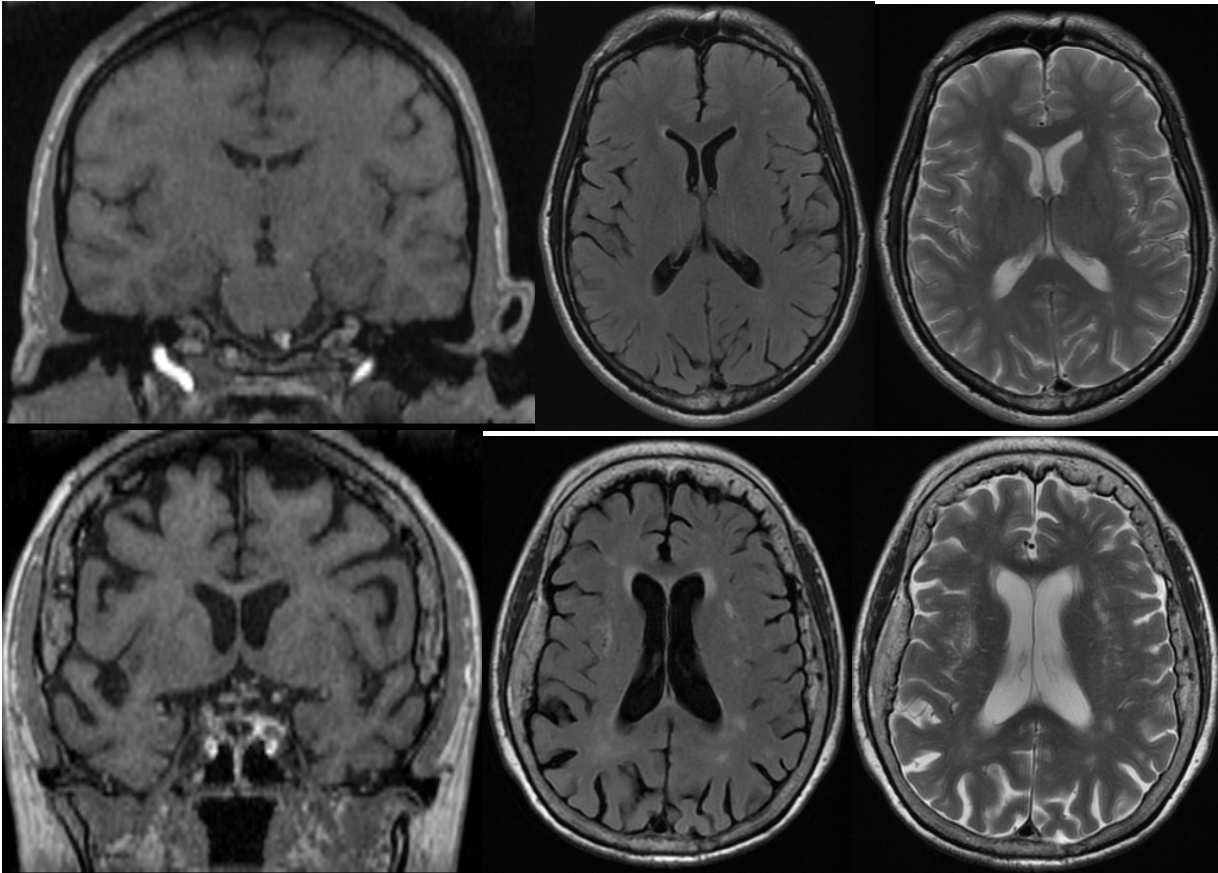


Figuras 5 y 6 imágenes de RM en estado de reposo obtenidas de paciente masculino de 54 con DFT y sujeto control de 53 años respectivamente, donde se muestra activación frontal bilateral de predominio derecho por hiperconectividad y activaciones normales en sujeto control.

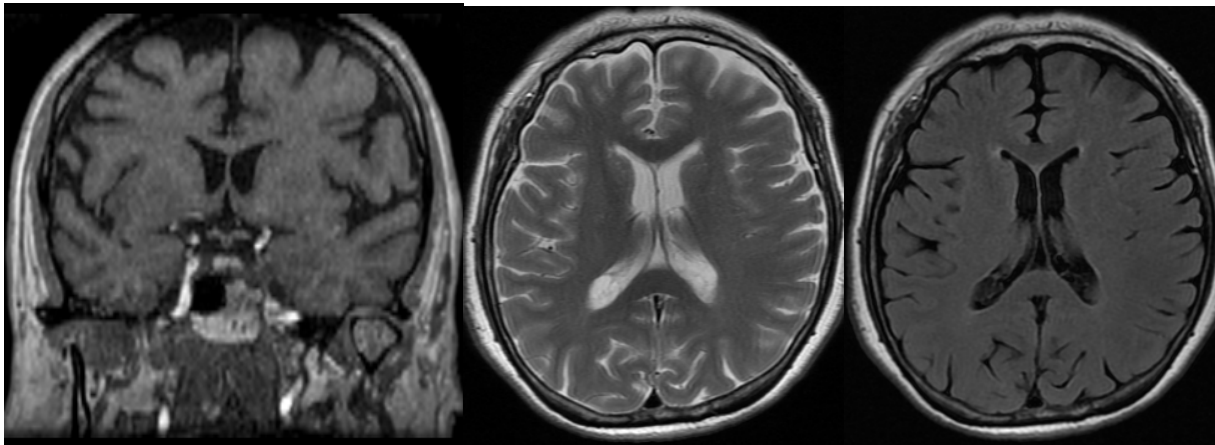
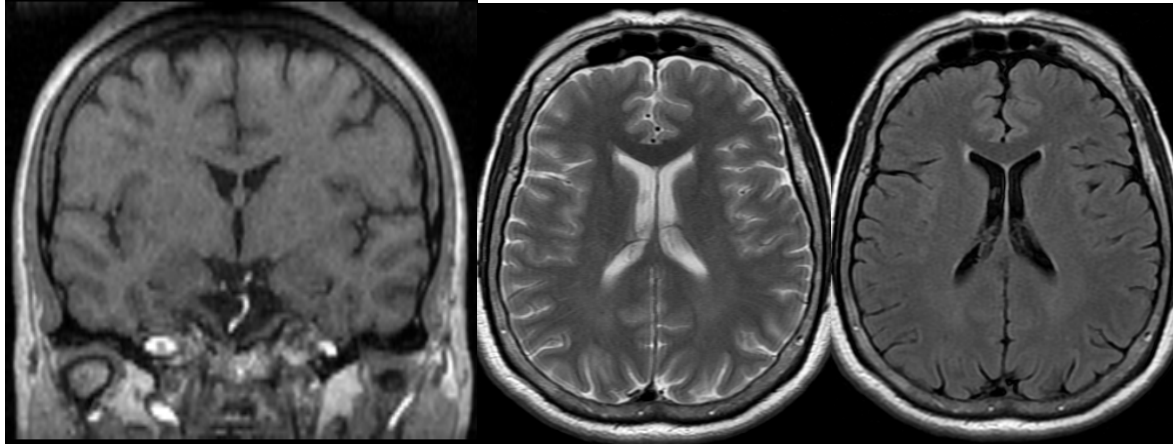
La pérdida de volumen de tipo cortico-subcortical con predominio temporo-frontal asimétrico, fue mayor en pacientes respecto a los controles. Lo que mostró correlación con bajo puntaje obtenido en sus evaluaciones de MMSE.



Figuras 7 y 8. Imágenes de RM potenciadas en T1, T2 SE y T2 FLAIR de paciente de 59 y sujeto control de 60 años donde se muestra el grado de pérdida de volumen encefálico de tipo cortico-subcortical el cual es significativamente mayor en el paciente con DFT respecto a su control.



Figuras 7 y 8. Imágenes de RM potenciadas en T1 SPGR, T2 SE y T2 FLAIR de paciente de 83 y sujeto control de 82 años donde se muestra el grado de pérdida de volumen encefálico de tipo cortico-subcortical que es significativamente mayor en el paciente con DFT respecto a su control.



Figuras 7 y 8. Imágenes de RM potenciadas en T1 SPGR, T2 SE y T2 FLAIR de sujeto control de 76 y paciente de 75 años donde se muestra el grado de pérdida de volumen encefálico de tipo cortico-subcortical que es significativamente mayor en el paciente respecto a su control.

Discusión:

Después de la exploración de las diferencias en la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia, se estudió la conectividad funcional dentro de la red en modo automático (DMN) por medio de análisis de componentes independientes.

Los resultados encontrados se correlacionan con la literatura ya que los análisis indicaron que los mapas de los pacientes que muestran hiperconectividad frontal fueron más significativo en pacientes con síntomas más severos, por lo que esta medida puede ser un indicador de la progresión de la enfermedad en lugar de un marcador precoz de DFT como se ha sugerido en la bibliografía.

Estos hallazgos se explican debido a desconexiones frontolímbicas a través de la ínsula, lo que en la literatura se conoce como teoría del aislamiento frontal que además se correlacionan con el estadio clínico de la enfermedad.

Con este tipo de modalidad de RM en estado de reposo es posible demostrar disminución de la conectividad en la red de relevancia, pero aumento de la conectividad en regiones frontales y temporales (red de modo automático), respecto a los mapas obtenidos en los grupos controles, estos hallazgos es posible explicarlos mediante la teoría del aislamiento bifrontal, donde se plantea que secundario a desconexiones frontolímbicas a través de la ínsula que se alteran en este tipo de demencia (DFT).

Conclusión:

Las técnicas de análisis en estado de reposo pueden proporcionar pistas importantes sobre como se ven comprometidas las redes funcionales para el procesamiento emocional en la DFT, que eventualmente puede dar información para la comprensión de los síntomas conductuales y su posible resolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Binnewijzend Maja A.A. Et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 33 (2012) 2018–2028.
5. Brier. R. Mathew. Et al. Loss of Intranetwork and Internetwork Resting State Functional Connections with Alzheimer's Disease Progresión. *The Journal of Neuroscience*, June 27, 2012 • 32(26):8890 – 8899.
6. Farb. Norman AS. Et al. **ABNORMAL NETWORK CONNECTIVITY IN FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: EVIDENCE FOR PREFRONTAL ISOLATION.** Article in Press. *Cortex* 49 (2013) 1856-1873.
7. Filippini. N. Et al. Age-related adaptations of brain function during a memory task are also present at rest. *NeuroImage* 59 (2012) 3821–3828.
8. Fox. D. Michael. Et al. Clinical applications of resting state functional connectivity. June 2010; Volume 4: Article 19. Pp 1-13.
9. Lee H. M. Et al. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. August 30, 2012. Pp 1-7.
7. Proal. Erika. Et al. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S3-S10.
8. Sheline. Yvette I. Et al. Resting State Functional Connectivity in Preclinical Alzheimer's Disease. *BIOL PSYCHIATRY*. Nov 15, 2012.
9. Tosun. Duygu. MRI patterns of atrophy and hypoperfusion associations across brain regions in frontotemporal dementia. *NeuroImage* 59 (2012) 2098-2109.
9. Whitwell. J. L. Et al. Altered functional connectivity in asymptomatic MAPT subjects A comparison to bFvTD. *Neurology*® 2011;77:866–874.
10. Zhou. Juan. Et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010: 133; 1352–1367.