



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**CONFABULACIONES Y SU ASOCIACIÓN CON LA INTEGRIDAD
DE LA SUSTANCIA BLANCA EN PACIENTES CON DETERIORO
COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA**

PRESENTA

Patricia Gutiérrez Plascencia

TUTOR DE TESIS

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz

Ciudad de México, Julio 2018



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 NEUROCIRUGÍA
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.: 18/19

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: Subdirección de Psiquiatría y Laboratorio de Deterioro Cognitivo y Demencias

TITULO DEL PROTOCOLO: Confabulaciones y su asociación con la integridad de la sustancia blanca en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.

| INVESTIGADOR PRINCIPAL | SERVICIO | CARGO | FIRMA |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz | Envejecimiento Cognitivo y Demencias | Jefa de servicio drasosa@hotmail.com m ext. 5017 | _____ |
| Patricia Gutiérrez Plascencia | Subdirección de Psiquiatría | Médico residente patriciagplascencia@gmail.com ext. 1037 | _____ |

COAUTORES:

| | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|-------|
| Flores-Vázquez, Juan Francisco | Envejecimiento Cognitivo y Demencias | Estudiante de doctorado | _____ |
| Ramírez-García, Gabriel | Unidad Periférica de Neurociencias, UNAM/INNN | Estudiante de doctorado | _____ |
| Marrufo-Meléndez, Oscar René | Departamento de Neuroimagen | Ingeniero biomédico | _____ |

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| I. ANTECEDENTES | 1 |
| EL IMPACTO DE LAS DEMENCIAS A NIVEL MUNDIAL | 1 |
| EL CONTINUUM DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER..... | 2 |
| DETERIORO COGNITIVO LEVE | 2 |
| LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER | 5 |
| ALTERACIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA EN LAS DEMENCIAS | 9 |
| LA ANISOTROPÍA FRACCIONAL COMO MÉTODO DE ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA EN LAS DEMENCIAS..... | 9 |
| II. HIPOTESIS | 10 |
| III. OBJETIVOS | 10 |
| IV. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 11 |
| V. METODOLOGÍA | 12 |
| DISEÑO EXPERIMENTAL: ANÁLISIS SECUNDARIO DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL Y DESCRIPTIVO, TRANSVERSAL ... | 12 |
| POBLACIÓN Y MUESTRA: | 12 |
| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: | 12 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN:..... | 12 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:..... | 13 |
| MEDICIONES Y VARIABLES | 13 |
| EVALUACIÓN CONDUCTUAL Y PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS: | 13 |
| MEDICIONES DE NEUROIMAGEN:..... | 14 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO: | 17 |
| VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 18 |
| VII. CONSIDERACIONES FINANCIERAS..... | 18 |
| VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 19 |
| IX. RESULTADOS | 19 |
| X. DISCUSIÓN | 22 |
| XI. CONCLUSIONES..... | 23 |
| XII. REFERENCIAS..... | 24 |

XIII. APENDICES.....26

APEDICE 1..... 26

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO 26

APEDICE 2..... 28

INVENTARIO DEL SÍNDROME DISEJECUTIVO CONDUCTUAL 28

Confabulaciones y su asociación con la integridad de la sustancia blanca en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer

I. ANTECEDENTES

El impacto de las demencias a nivel mundial

La reducción en la mortalidad y el incremento en la esperanza de vida han ocasionó que en el siglo XX se diera un incremento exponencial de la población mundial. Además de el crecimiento sociodemográfico, los avances tecnológicos y médicos han logrado que junto con los cambios en las tasas de natalidad se de una transición demográfica que lleve cada vez más al aumento de la proporción de adultos mayores respecto al resto de la población.

La transición demográfica ha ocasionado a su vez la disminución de enfermedades infectocontagiosas y la muerte por estas, y el aumento de los padecimientos crónico-degenerativos y como consecuencia aumento en las tasas de dependencia y discapacidad de la población. Dentro de los padecimientos crónico-degenerativos asociados a la edad encontramos a las demencias (Acosta Castillo & Sosa Ortiz, 2016).

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor es un síndrome adquirido que se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones mentales, provocado por diversas alteraciones del sustrato cerebral, llevando a alteraciones de la funcionalidad del paciente. Es más común en adultos mayores y su prevalencia aumenta con la edad. Se afectan uno o varios dominios cognitivos (lenguaje, aprendizaje y memoria, función ejecutiva, atención compleja, cognición social y habilidades perceptuales motoras) Y se caracteriza por una pérdida progresiva en la funcionalidad del paciente que suele progresar hasta la dependencia total (Longoria Ibarrola et al., 2016).

Esto repercute en costos financieros elevados para el cuidado de la vida y la salud de estos individuos, convirtiendo a las demencias en un problema de salud pública prioritario. En 2015 la asociación Alzheimer's

Disease International estimó que 46.8 millones de personas vivían con demencia y que este número se duplicará cada 20 años, el 68% de este aumento se presentará en países de ingreso medio y bajo, como México. La prevalencia estandarizada de demencia en personas ≥ 60 años en las diferentes regiones del mundo se encontraba entre el 4.6 y el 8.7%, y América Latina se encontraba entre las regiones con prevalencia más elevada (8.5%). Los costos globales provocados por la demencia ascendían a 818 billones de dólares en 2015 y se proyectaba que aumentarían a un trillón para 2018 (Prince et al., 2015).

El continuum de la Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es una patología neurodegenerativa que se caracteriza por el déficit cognitivo y la pérdida neuronal que se dan de manera progresiva. Es considerada una demencia de inicio tardío (posterior a los 65 años) y es la más prevalente conforme la edad aumenta, a nivel mundial es la causa número uno de deterioro cognitivo mayor (Cortés, Andrade, & Maccioni, 2018).

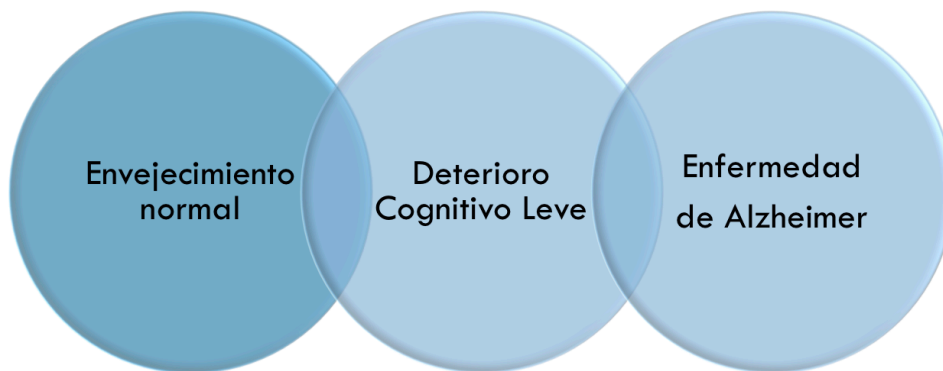
El National Institute of Aging / Alzheimer's Association (NIA/AA), propone en las guías para la EA, tres estadios que se pueden reconocer en esta patología: la fase preclínica, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debido a EA y la demencia debida a EA (Jack et al., 2018). A su vez la EA por medio de diversas escalas clinimétricas como el "mini examen cognositivo" (MMSE, por sus siglas en inglés: Mini-Mental State Examination), la "escala clínica de demencia" (CDR, por sus siglas en ingles: Clinical Dementia Rating), la "escala de deterioro global" (GDS, por sus siglas en ingles: Global Deterioration Scale), entre otras, puede clasificarse de acuerdo a la gravedad de sus síntomas en demencia leve, moderada y avanzada (Cortés et al., 2018).

Deterioro Cognitivo Leve

En años recientes, tanto el área clínica como la investigación han prestado atención a él área transicional entre el envejecimiento normal y el desarrollo de un proceso demencial (Fig. 1). Entendiéndose este proceso como un continuum de enfermedad. Diversos autores han llamado de diferentes formas al periodo comprendido

entre la cognición sana y el desarrollo propio de la demencia, ese periodo en el que las funciones cognitivas dejan de estar dentro de los parámetros normales, pero no representan un deterioro significativo como para considerarse demencia. Entre los términos más comúnmente encontrados en la literatura para referirse a este periodo podemos encontrar pródromos de demencia, demencia incipiente, deterioro de memoria aislado y deterioro cognitivo leve o DCL (Petersen, 2004), para fines de este trabajo se utilizará este último término para abundar en su descripción. En muestras clínicas el DCL tiene una tasa de progresión anual a demencia de entre 10 al 15% y en población general del 6 al 10%, a pesar de que la EA es el tipo de demencia más común muchos de los pacientes con DCL no progresan a EA, incluso algunos recuperan una cognición normal (Brookmeyer & Abdalla, 2018).

Figura 1. El deterioro cognitivo leve como entidad entre la demencia y el envejecimiento normal



En base a esto se define al DCL como una entidad diagnóstica en la que los individuos presentan una disminución en el desempeño de una o más funciones cognitivas en comparación con personas de su misma edad y escolaridad, pero sin verse afectada en forma evidente su funcionalidad (Jack et al., 2018).

- Clasificación

El tipo de DCL más frecuente es aquel en el que el paciente presenta deterioro de la memoria más allá del esperado para su edad con la relativa preservación de otras funciones cognitivas y se denomina DCLa

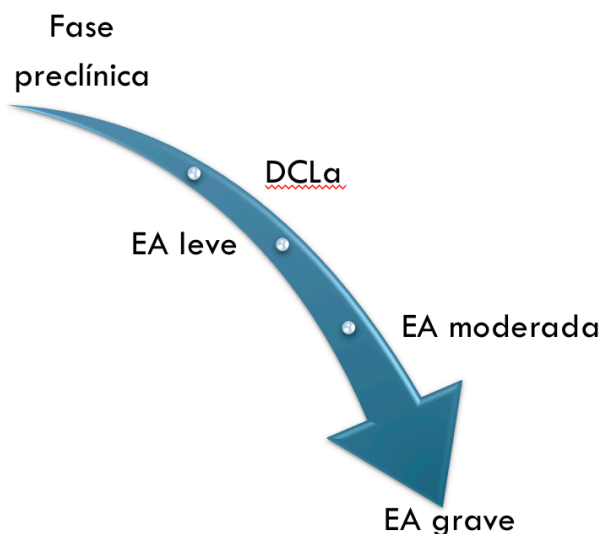
(amnésico). Además de las alteraciones de la memoria aislada, existen otros tipos de DCL que afectan otras funciones cognitivas en diferente grado, cuando hay involucro en varios dominios como el lenguaje, las funciones ejecutivas, las habilidades visuoespaciales se denomina DCL multidominio en el cual puede estar o no afectada la memoria por lo que se denomina amnésico o no amnésico según corresponda. El último y menos común es aquel que tiene un solo dominio afectado pero este dominio no es amnésico (Petersen, 2004).

Así como el DCLa puede predecir el riesgo de progresión a EA, los diferentes tipos de DCL pueden también relacionarse con la progresión a otras demencias no Alzheimer.

- El Deterioro Cognitivo Leve amnésico y su riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer

El DCL es considerado como patológico y no como una manifestación del envejecimiento normal, lo que hace que tanto para fines de investigación como para la clínica sea más sencillo identificar a los pacientes que se encuentran fuera de la normalidad y que aún no cumplen criterios de demencia y darles un seguimiento estrecho (Fig. 2). El pronóstico de estos pacientes es variable, y se sabe que el riesgo de progresión a demencia es mayor que el de la población normal (Brookmeyer & Abdalla, 2018; Jack et al., 2018).

Figura 2. Continuum cognitivo de la Enfermedad de Alzheimer



DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, EA: Enfermedad de Alzheimer

Por ejemplo, antes de la implementación de los criterios de Petersen para el diagnóstico de DCL, con los criterios de la clínica Mayo se estimaba una progresión a demencia de estos pacientes de 12% anual en comparación con un 1-2% de la población normal y el 80% de ellos progresaron a demencia en 6 años, por estudios como estos se comenzó a prestar especial atención a esta población (Petersen, 2004).

Ya que las estrategias terapéuticas se pueden utilizar en fases tempranas y buscan retardar el avance de la enfermedad.

La Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y se caracteriza típicamente por una alteración inicial del registro y evocación de información aprendida recientemente. Inicialmente se utilizaba únicamente para referirse a una entidad anatómico-clínica donde el diagnóstico definitivo era en la autopsia y en vida únicamente se utilizaban los términos "posible" y "probable". Sin embargo, ahora se utilizan términos como el síndrome clínico sin confirmación neuropatológica y cambios neuropatológicos propios de EA. Ya que no necesariamente un síndrome prototipo clásico de EA confirma la etiología y a su vez los cambios neuropatológicos sin la clínica no confirman la patología (Jack et al., 2018).

Esta enfermedad es provocada por la acumulación extracelular de placas de b-amiloide y por la presencia de ovillos neurofibrilares (depósitos neuronales intracelulares que se forman por la hiperfosforilación de la proteína asociada microtúbulos llamada proteína tau). Estos cambios histológicos y moleculares provocan neuroinflamación y muerte neuronal con predominio en la corteza tèmpero-medial (especialmente en el hipocampo) y parietal de manera inicial, pero que se extienden a distintas áreas cerebrales con el avance de la enfermedad. Además de la muerte neuronal también se produce pérdida axonal temprana por degeneración y alteraciones en la integridad sináptica, lo que conduce a la disfunción sináptica y, en última instancia, el deterioro de la conectividad neuronal (Hampel et al., 2018).

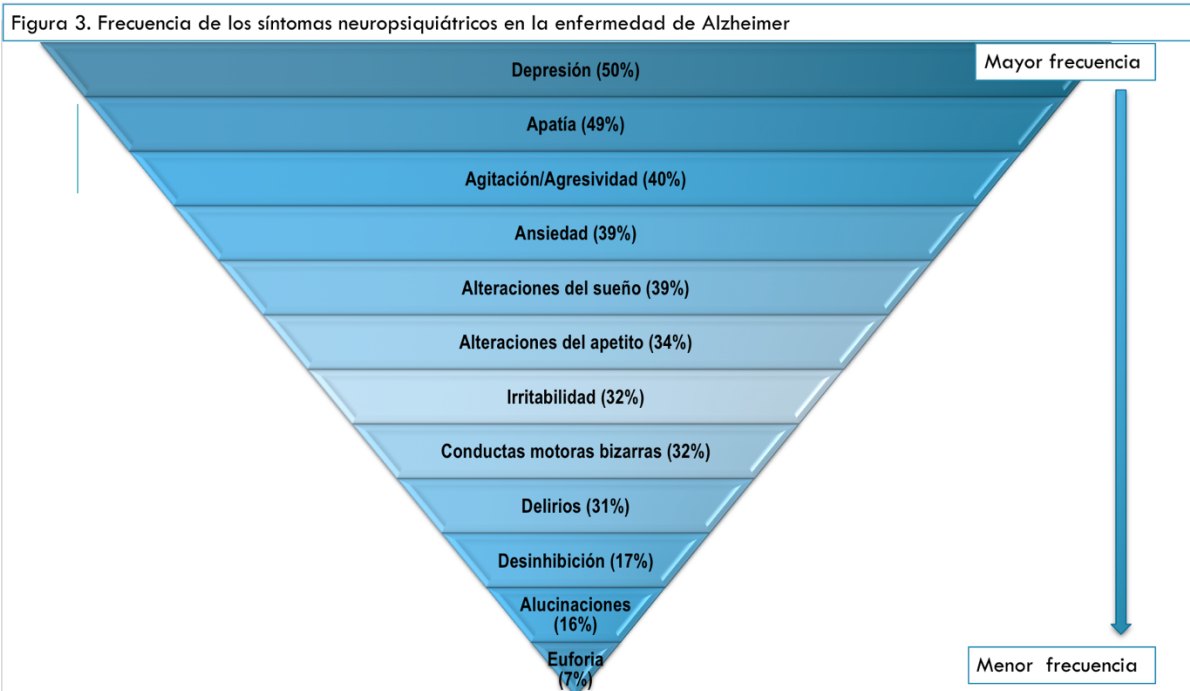
- Síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer

Los síntomas de las demencias se pueden agrupar en tres conjuntos: en el primero de ellos tenemos los síntomas cognitivos, que son de los que hablamos anteriormente; las alteraciones de la funcionalidad, las cuales igualmente pueden ser objetivadas con escalas y reportes del cuidador e incluso en estadios iniciales referidas por el propio paciente; y por último un último grupo que está comprendido por los síntomas neuropsiquiátricos (SNP), estos últimos distorsionan la conducta del paciente, su pensamiento y pueden alterar funciones básicas como el apetito y el sueño (Acosta-Castillo, Sosa, Orozco, & Borges, 2012).

La sintomatología neuropsiquiátrica, así como las alteraciones del comportamiento están presentes tanto en la EA como en otras demencias en el 80-90% de los pacientes, incluso puede ser un distractor y retrasar su diagnóstico. En la mayoría de los casos se presentan más de un síntoma junto e incluso hay reportes de que el 50% de los pacientes llegan a presentar 4 síntomas neuropsiquiátricos o más al mismo tiempo (Cortés et al., 2018). Su tratamiento y detección temprana mejoran tanto la calidad de vida del paciente como la carga en el cuidador (Córcoles et al., 2018).

Algunos de los síntomas neuropsiquiátricos que se presentan en pacientes con demencia van desde la apatía hasta la agresividad, pueden presentar incluso síntomas psicóticos y confabulaciones. A continuación, se presenta una gráfica con los síntomas más frecuentes (Fig.3).

Los síntomas psicóticos, en donde se engloban a las alucinaciones y a las ideas delirantes se asocian a un peor pronóstico de la enfermedad, a una más rápida progresión de la demencia e incremento en la mortalidad del paciente y a una mayor carga y desgaste del cuidador (Cortés et al., 2018; Lee et al., 2007).



Modificada de (Cortés et al., 2018)

- Las confabulaciones como síntoma neuropsiquiátrico

En asociación a los síntomas neuropsiquiátricos, en especial a la psicosis (delirios y alucinaciones, con o sin alteraciones conductuales como la agitación y la agresividad), así como a la disfunción cognitiva, se encuentra otro síntoma que algunos autores lo consideran dentro del espectro de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EA debido a las manifestaciones conductuales que puede producir en los pacientes: las confabulaciones (Dalla Barba & Kopelman, 2017; Lee et al., 2007).

Las confabulaciones son propiamente una distorsión de la memoria, que implica la formulación un discurso o la producción de conductas que, de manera involuntaria, son incongruentes a la realidad y contexto actual del sujeto, a la historia e incluso a alguna situación futura de este. (Attali, De Anna, Dubois, & Barba, 2009; Dalla Barba & Boissé, 2010; Dalla Barba & La Corte, 2013). Fueron descritas por primera vez en el síndrome de Korsakoff, pero actualmente están descritas en múltiples patologías y asociadas a lesiones en diferentes localizaciones (Dalla Barba & La Corte, 2013).

De acuerdo a Kopelman y su clasificación propuesta en 1987, podemos dividir las confabulaciones de acuerdo a la forma en la que surgen en espontáneas y provocadas. Las primeras, son poco frecuentes y surgen cuando se superpone un síndrome amnésico a una disfunción frontal; sin embargo las confabulaciones provocadas son las más frecuentes y se observan cuando el paciente con fallas mnésicas se somete a alguna prueba de memoria o se le pregunta sobre algún evento del pasado (Attali et al., 2009).

La evidencia clínica y científica muestra que las confabulaciones están compuestas por información que consiste en hábitos de los pacientes, eventos repetidos o incluso información “sobreadquirida” que de forma errónea es considerada como un evento único. En la EA este tipo de confabulaciones son frecuentes en estadios avanzados, pero pueden presentarse en estadios tempranos de la enfermedad, e incluso en estados predemenciales. La presencia de estos síntomas se ha relacionado con un peor pronóstico y evolución del deterioro (Attali et al., 2009).

- Las bases neuroanatómicas de las confabulaciones

Las distintas patologías en las que las confabulaciones son parte de la clínica hacen que las localizaciones anatómicas afectadas con las que se han correlacionado sean heterogéneas. Se han descrito asociaciones lesionales necesarias para la presencia de la clínica, sin embargo, algunos hallazgos son contradictorios. Se ha reportado involucro de los núcleos talámicos anteriores, en especial en núcleo talámico ventromedial y sus conexiones recíprocas con la corteza frontal y recibe inputs de estructuras corticales y subcorticales (amígdala y prosencéfalo basal), 81% de los casos reportan datos de daño en la corteza prefrontal, predominantemente en cortezas orbitofrontales y ventromediales (Lee et al., 2007). Schnider plantea como área responsable de la aparición de confabulaciones conductualmente espontáneas estarían causadas por lesiones en estructuras límbicas anteriores, en particular por una desconexión del bucle que une el córtex orbitofrontal (a través del núcleo dorsomedial) con la amígdala (Schnider, 2001).

También es posible que surjan confabulaciones en EA en estadios tempranos debido a la desconexión o desaferentación, o incluso debido a la regulación positiva de la señal en áreas cruciales que interfieren con la distinción de señal y ruido, así como el monitoreo del rendimiento en estos pacientes alterados cognitivamente (Lee et al., 2007; Schnider, 2001).

Alteraciones de la sustancia blanca en las demencias

La anisotropía fraccional como método de estudio de las alteraciones de la sustancia blanca en las demencias

Las imágenes por tensor de difusión (DTI) ofrecen una manera no invasiva de estudiar los cambios microestructurales del cerebro que ocurren durante la EA. Las estructuras del parénquima cerebral tienen límites que restringen a niveles diferentes la difusión de las moléculas de agua a través de ellas. En base a esto la técnica de DTI utiliza dos índices cuantitativos de difusión que reflejan la integridad del tejido cerebral: anisotropía fraccional (FA) y la difusividad media (MD) y pueden ayudar a cuantificar la integridad de la fibra a través de los enfoques basados en la región de interés (ROI) o en las estadísticas espaciales basadas en tractos o voxeles (Hempel et al., 2018).

Estudios mediante volumetría basada en voxel y FA muestran que en pacientes con EA hay una reducción del volumen de la sustancia blanca y de los tractos en regiones como hipocampo, giro temporal inferior, rodilla posterior de la cápsula interna, corona radiata anterior izquierda, tálamo izquierdo y núcleo caudado izquierdo (Yin et al., 2015).

II. HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de DCLa y EA que manifiestan confabulaciones, según el inventario de síndrome disejecutivo conductual de Godefroy, presentarán disminución en la FA de los tractos de la sustancia blanca.

III. OBJETIVOS

1. Objetivo General: identificar si la presencia de confabulaciones en pacientes con EA y DCLa tiene asociación con cambios en la anisotropía fraccional en los tractos de sustancia blanca.

2. Objetivos Particulares
 - i. Realizar mediciones de anisotropía fraccional en estudios de DTI de pacientes con DCLa y EA de los 48 tractos del atlas de materia blanca de la Universidad de John Hopkins (JHU white-matter tractography atlas).
 - ii. Identificar las diferencias significativas de la FA en tractos específicos de sustancia blanca entre pacientes confabuladores y no confabuladores
 - iii. Analizar el sustrato neuroanatómico de los hallazgos

IV. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las confabulaciones son un síntoma frecuente en los pacientes con deterioro cognitivo y representan en el cuidador un aumento de la carga y en el paciente puede ser incluso motivo de riesgo para su seguridad.

Es uno de los síntomas neuropsiquiátricos poco estudiados y su sustrato neuroanatómico y fisiopatológico aún no está bien dilucidado.

Existen muchos estudios que intentan correlacionar regiones cerebrales únicas o esenciales para el desarrollo de las confabulaciones, sin embargo, los hallazgos son controversiales, pareciera que se requiere más de una estructura comprometida para la presencia de esta sintomatología o incluso pudiera deberse a la pérdida de la conectividad entre estructuras cortico-subcorticales. Hasta donde se tiene conocimiento hay pocos estudios que busquen asociar las alteraciones de sustancia blanca con la presencia de confabulaciones.

Se sabe que en la enfermedad de Alzheimer existe una pérdida importante de la conectividad a través del daño a la sustancia blanca y que incluso este daño puede observarse tiempo antes de los datos clínicos. Una manera de observar el daño a la sustancia blanca de forma no invasiva es por medio de imágenes de resonancia magnética por tensor de difusión con el posterior análisis de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca, lo que nos puede dar un reflejo de su integridad en el paciente.

En este estudio buscamos analizar la asociación de las alteraciones de la sustancia blanca y la presencia de confabulaciones en pacientes con DCL y EA por medio de el análisis de anisotropía fraccional con la finalidad de identificar probables daños en la sustancia blanca que puedan predecir la presencia de este tipo de sintomatología neuropsiquiátrica y buscar tratamientos tempranos y psicoeducación de la familia y cuidadores para prevenir el desgaste así como riesgos potenciales en el paciente.

V. METODOLOGÍA

Diseño experimental: Análisis secundario de un estudio observacional y descriptivo, transversal

Población y muestra:

- a) Población: Pacientes con deterioro cognitivo leve tipo amnésico (DCLa) y enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio leve, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (MVS) pertenecientes a la clínica de deterioro cognitivo y demencias.
- b) Muestra: muestreo no probabilístico por conveniencia: 20 pacientes (10 con DCLa y 10 con EA leve)

Criterios de selección:

Criterios diagnósticos:

Se utilizaron los criterios de la National Institute on Aging - Alzheimer's Association del 2011 para el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 2011) y para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve se utilizaron los criterios de Petersen del 2004 (Petersen, 2004).

Criterios de inclusión:

- i) Edad entre 60 y 75 años
- ii) Ambos sexos
- iii) Escolaridad mínima de primaria (6 años completos)
- iv) Resultado en test Mini-mental de Folstein > 16/30
- v) Escala de depresión geriátrica de 30 puntos < 11 puntos
- vi) Acompañante capaz de responder cuestionarios clinimétricos
- vii) Que acepte participar en el estudio y firme un formato de consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- i) Comorbilidad médica, neurológica o psiquiátrica descontrolada
- ii) Consumo activo de sustancias psicoactivas excepto tabaco
- iii) Que no logren o presenten una contraindicación para completar el protocolo

Mediciones y variables

Tamizaje y selección de pacientes:

Para el tamizaje de los sujetos del estudio se utilizó el examen Mini-mental de Folstein (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), la prueba más utilizada para la evaluación del estado cognoscitivo general de pacientes con demencia (Tombaugh & McIntyre, 1992). Esta prueba evalúa dominios de orientación, cálculo, memoria de trabajo, memoria reciente, lenguaje (repetición, nominación, escritura, lectura) y construcción visuo-espacial. Se determinó para el presente estudio un punto de corte de 16 o más puntos (sobre el total de la prueba que son 30) para asegurar que el deterioro cognitivo de los pacientes no fuese de una severidad tal que impidiera la cooperación con el resto del protocolo. Se utilizó también la versión traducida al español de la Escala de Depresión Geriátrica (Geriatric Depression Scale) de 30 puntos (Sheikh et al., 1991), instrumento que se utiliza ampliamente para la detección de depresión en adultos mayores, con un punto de corte igual o menor a 10 puntos, con una sensibilidad de 94% y una especificidad de 81% (DeMers, Dinsio, & Carlson, 2014); esto con el objetivo de descartar depresión en los sujetos de estudio.

Evaluación conductual y pruebas neuropsicológicas:

Para la identificación y evaluación del síndrome disejecutivo conductual se utilizó el Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual, elaborado por Godefroy y colaboradores (Godefroy et al., 2010), un

cuestionario que se aplica a un informante que convive de manera cotidiana (mínimo de 10 horas a la semana) con el sujeto de estudio. Este cuestionario mide 12 dominios conductuales:

1. Reducción global de las actividades con apatía
2. Dificultades en la planeación e iniciación de actividades
3. Desinterés en sí mismo o en los demás
4. Euforia y exceso de entusiasmo
5. Irritabilidad y agresividad
6. Hiperactividad, distractibilidad e impulsividad
7. Perseveraciones y estereotipias
8. Dependencia ambiental
9. Anosognosia y anosodiaforia
10. Confabulaciones espontáneas
11. Alteraciones de la conducta social
12. Alteraciones en las conductas sexuales, alimentarias y de control de esfínteres.

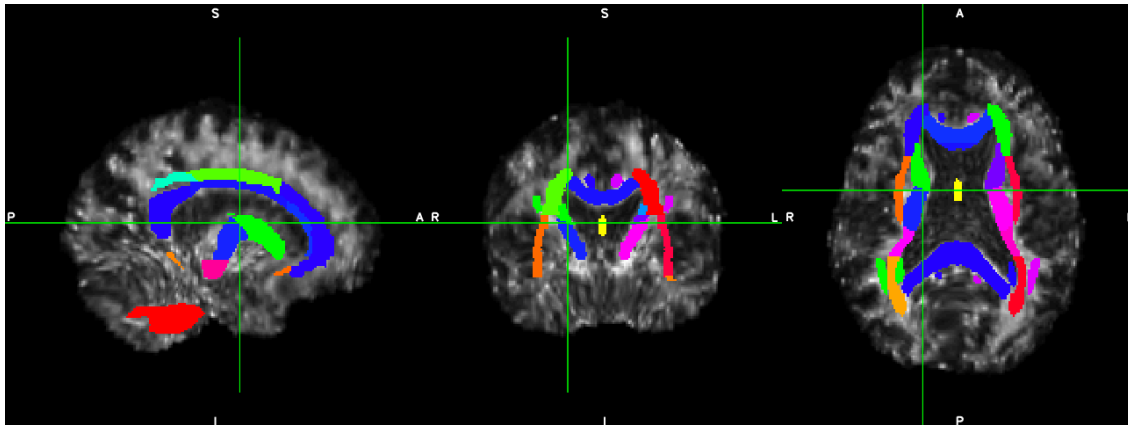
El inventario ha sido adaptado transculturalmente y validado para su uso en población mexicana. Para motivos del estudio actual nos enfocamos en la pregunta 10: “*Confabulaciones espontáneas*” (Apendice 2), de acuerdo a lo que los familiares respondieron en específico en este ítem, dividimos nuestra muestra en dos grupos:

- Confabuladores
- No confabuladores

A partir de los cuales se harán el resto de los análisis.

Mediciones de neuroimagen:

Se obtuvieron imágenes por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés) en resonancia magnética de 3 tesla, midiendo la FA de las siguientes regiones, determinadas por el atlas de materia blanca de la Universidad de John Hopkins (JHU white-matter tractography atlas).



Previo al análisis de la FA se construyó un esqueleto en el programa Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library, University of Oxford (FSL), el cual representa a los centros de todos los tractos comunes del grupo. Cada paciente y sus datos alineados de anisotropía fraccional se proyectaron en el esqueleto de anisotropía fraccional y los datos resultantes se extrajeron de manera individual para su análisis estadístico. Se realizó una máscara binaria para el análisis de los tractos de sustancia blanca de cada una de las resonancias de los pacientes. El análisis estadístico por morfometría voxel por voxel de los datos de la anisotropía fraccional se realizó mediante el programa Tract-Based Spatial Statistics (TBSS).

Para el análisis de las regiones de interés (ROI's) se realizaron comandos de programación para cada uno de los 48 fascículos (Tabla 1), mediante los cuales fue posible calcular el promedio de anisotropía fraccional de cada uno de los tractos en todo su trayecto en cada uno de los pacientes. De la misma manera que para el análisis de las FA y la extracción del esqueleto general, se realizó una máscara binaria para cada uno de los 48 tractos a analizar. Posteriormente se realizó el análisis de cada uno de los tractos en todas las resonancias de los pacientes. Se obtuvieron valores numéricos continuos de la anisotropía fraccional en las regiones de interés con un rango de 0 a 1, donde 0 se refiere a una pérdida completa de la anisotropía y 1 se refiere a una anisotropía completa. Estos números son el resultado del promedio de todos los voxeles que quedan comprendidos dentro de la máscara binaria creada para cada tracto, lo que hace que el análisis de la tractografía y la integridad de las fibras sea mucho más preciso y confiable. Estos resultados fueron posteriormente analizados y comprados por tractos y por grupos.

Tabla 1. Tractos de sustancia blanca analizados

| | |
|----|---|
| 1 | Pedunculo cerebelar medio |
| 2 | Tracto cruzado del puente |
| 3 | Rodilla del cuerpo caloso |
| 4 | Cuerpo del cuerpo caloso |
| 5 | Esplenio del cuerpo caloso |
| 6 | Fornix |
| 7 | Tracto corticospinal (derecho) |
| 8 | Tracto corticospinal (izquierdo) |
| 9 | Lemniso medial (derecho) |
| 10 | Lemniso medial (izquierdo) |
| 11 | Pedúnculo cerebelar inferior (derecho) |
| 12 | Pedúnculo cerebelar inferior (izquierdo) |
| 13 | Pedúnculo cerebelar superior (derecho) |
| 14 | Pedúnculo cerebelar superior (izquierdo) |
| 15 | Pedúnculo cerebral (derecho) |
| 16 | Pedúnculo cerebral (izquierdo) |
| 17 | Brazo anterior de la cápsula interna (derecho) |
| 18 | Brazo anterior de la cápsula interna (izquierdo) |
| 19 | Brazo posterior de la cápsula interna (derecho) |
| 20 | Brazo posterior de la cápsula interna (izquierdo) |
| 21 | Cápsula interna parte retrolenticular (derecha) |
| 22 | Cápsula interna parte retrolenticular (izquierda) |
| 23 | Corona radiada anterior (derecha) |
| 24 | Corona radiada anterior (izquierda) |
| 25 | Corona radiada superior (derecha) |
| 26 | Corona radiada superior (izquierda) |
| 27 | Corona radiada posterior (derecha) |
| 28 | Corona radiada posterior (izquierda) |
| 29 | Radiaciones talámicas posteriores (incluida la radiación óptica) (derecha) |
| 30 | Radiaciones talámicas posteriores (incluida la radiación óptica) (izquierda) |
| 31 | Estriado sagital (incluido el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-occipital inferior) (derecho) |
| 32 | Estriado sagital (incluido el fascículo longitudinal inferior y el fascículo fronto-occipital inferior) (izquierdo) |

| | |
|-----------|---|
| 33 | Cápsula externa (derecha) |
| 34 | Cápsula externa (izquierda) |
| 35 | Cíngulo (giro del cíngulo) (derecho) |
| 36 | Cíngulo (giro del cíngulo) (izquierdo) |
| 37 | Cíngulo (hipocampo) (derecho) |
| 38 | Cíngulo (hipocampo) (izquierdo) |
| 39 | Fornix / Stria terminalis (derecho) |
| 40 | Fornix / Stria terminalis (izquierdo) |
| 41 | Fascículo longitudinal superior (derecho) |
| 42 | Fascículo longitudinal superior (izquierdo) |
| 43 | Fascículo fronto-occipital superior (derecho) |
| 44 | Fascículo fronto-occipital superior (izquierdo) |
| 45 | Fascículo uncinado (derecho) |
| 46 | Fascículo uncinado (izquierdo) |
| 47 | Tapetum (derecho) |
| 48 | Tapetum (izquierdo) |

Análisis estadístico:

Se llevó a cabo la descripción de las variables demográficas, estimando las medidas de tendencia central o de dispersión de acuerdo al nivel de medición y comparando a los grupos (Confabuladores y no confabuladores) por medio de la prueba de u de M para muestras independientes.

Se analizó la FA, comparando a los grupos de confabuladores y no confabuladores por medio de la prueba T de student cuando la muestra cumpliera con la normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y mediante una U de Mann-Whitney cuando la distribución de la muestra no fuera normal.

Se utilizó una p de 0.05 o menor para estimar diferencias significativas. Todos los análisis se realizaron en el programa SPSS v. 21.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó al paciente o al familiar, el consentimiento previo a otorgar la información del presente estudio. Los sujetos que no desearon participar en el estudio no tuvieron o tendrán repercusiones en la atención que reciban en este instituto. Los sujetos que resulten con algún trastorno psiquiátrico se les otorgarán la opción de tratamiento. Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. "Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mínimo".

VII. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Se realizaron los análisis de DTI de las resonancias magnéticas autorizadas para el protocolo "Comparación de la técnica de segmentación por corrimiento de media vs segmentación manual de lóbulo temporal, hipocampo y bulbo olfatorio en pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve. Estudio de imagenología por resonancia magnética a 3 tesla" (Registro 102/15), el cual fue sido autorizado en nuestra institución en 2016.

Los estudios no tuvieron costo para los pacientes. Se aprobaron fondos para realizar 30 resonancias magnéticas con técnica adicional, por parte de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, con un costo de nivel 3 (un costo de \$595 de cada resonancia magnética mas \$192 de la técnica adicional, dando un total de \$23,610).

VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| 2016 | 2018 | | |
|---|--|------------------------------|--|
| | Mayo | Junio | Julio |
| Análisis primario (no correspondiente a esta tesis) | Análisis secundario (correspondiente a esta tesis) | | |
| Reclutamiento de pacientes y realización de evaluaciones y estudios de imagen | Consulta de base de datos | Análisis de imágenes y datos | Reporte de resultados y escritura de tesis |

IX. RESULTADOS

Como se menciona en los métodos este es un estudio que consiste en el análisis secundario de una base de datos del laboratorio de deterioro cognitivo y demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS". Durante la primera fase del estudio se reclutaron 30 sujetos que se dividieron en 3 grupos (cada grupo con una n=10), un grupo control, uno con DCLa y uno más con EA en estadio leve. Todos estos pacientes firmaron el consentimiento informado ya mencionado con anterioridad y se realizaron los estudios pertinentes.

Para fines de esta tesis se incluyeron 20 pacientes (10 con diagnóstico de DCLa y 10 con EA), con un promedio de edad de 68.85 años, la escolaridad promedio de 13.05 años y el 60% de la muestra perteneciente al sexo femenino.

Después de aplicado el Inventario de del Síndrome Disejecutivo Conductual (anexo 2), de acuerdo a las respuestas obtenidas en el dominio número 10 "*Confabulaciones espontáneas*" el cual consiste en la siguiente pregunta:

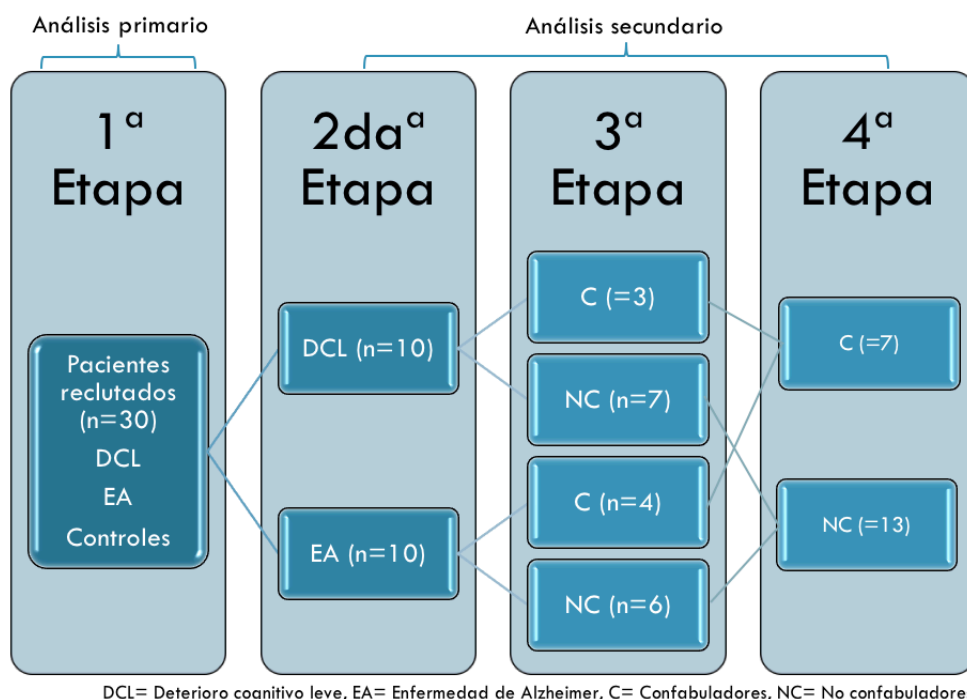
| | |
|----|---|
| 10 | <i>¿Tiende a recordar las cosas como él/ella quiere y a confundir los eventos y a las personas? ¿habla de eventos del pasado como si fueran actuales o de eventos que jamás ocurrieron como si de verdad hubieran sucedido?</i> |
|----|---|

Se reagruparon los pacientes según la respuesta positiva o negativa en Confabuladores y No Confabuladores, independientemente del diagnóstico de cada paciente (únicamente tomando en cuenta si estaban presentes las confabulaciones en la clínica manifiesta del paciente), quedando conformados los grupos de la siguiente manera:

- Grupo de confabuladores (C): n=7
- Grupo de no confabuladores (NC): n=13

Las etapas de reclutamiento y agrupación de los sujetos para fines del análisis se muestran gráficamente en la figura 4, de esta manera se puede identificar de qué manera quedaron conformados los dos grupos para el presente estudio.

Figura 4. Etapas de reclutamiento y agrupación de pacientes para su análisis



Se decidió agrupar de esta manera la muestra debido a que la n de pacientes para cada grupo era muy pequeña para realizar análisis por separado.

Las características sociodemográficas de ambos grupos se describen en la siguiente tabla (Tabla No. 2) De acuerdo a las pruebas estadísticas aplicadas no hay diferencia entre ambos grupos por lo que son comparables.

Tabla No. 2 Características sociodemográficas

| | Confabuladores | No Confabuladores | Valor de p |
|--------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| DCL | 3 | 7 | |
| EA | 4 | 6 | |
| Edad (media) | 68.7 (± 6.2) | 68.9 (± 5.9) | 1.00 ^(a) |
| HOMBRE | 2 | 6 | 0.44 ^(b) |
| MUJER | 5 | 7 | |
| Escolaridad | 12.1 (± 4.5) | 13.5 (± 4.4) | 0.64 ^(a) |
| MMSE | 24.1 (± 4.3) | 25.9 (± 3.9) | 0.31 ^(a) |

DCL= Deterioro cognitivo leve, EA: Enfermedad de Alzheimer, a= U de Mann-Whitney, b= Chi cuadrada, H= hombres, M= Mujeres, MMSE= Mini mental

Análisis de neuroimagen (DTI/FA)

El análisis de la anisotropía fraccional de los 48 tractos de los 20 pacientes se realizó en el programa FSL, posteriormente se compararon ambos grupos.

Únicamente encontramos diferencias significativas en la fracción de anisotropía en los tractos de la corona radiada, evidenciando mejores niveles de FA en la corona radiada superior derecha (CRSd) e izquierda (CRSi) en los pacientes confabuladores en relación con los no confabuladores (CRSd $p=0.019$ / CRSi $p=0.05$) y una clara tendencia en corona radiada posterior ($p=0.056$).

Tabla No. 3 Anisotropía Fraccional de la corona radiada en pacientes confabuladores y no confabuladores

| TRACTOS | CONFABULADORES | NO CONFABULADORES | VALOR P(A) |
|----------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| CR ANTERIOR D | 0.393 (± 0.3708) | 0.3766 (± 0.2248) | 0.211 |
| CR ANTERIOR I | 0.3930 (± 0.3708) | 0.3766 (± 0.2248) | 0.211 |
| CR SUPERIOR D | 0.3961 (± 0.4639) | 0.3778 (± 0.2856) | 0.019* |
| CR SUPERIOR I | 0.4518 (± 0.2367) | 0.4263 (± 0.2023) | 0.005* |
| CR POSTERIOR D | 0.4673 (± 0.3246) | 0.4274 (± 0.2019) | 0.115 |
| CR POSTERIOR I | 0.4472 (± 0.2575) | 0.4288 (± 0.2496) | 0.056 |

CR: Corona Radiada, D: derecha, I: izquierda, (A): U de Mann-Whitney

El resto de los tractos no tuvieron diferencias entre grupos.

Para poder predecir el valor diagnóstico o predictivo de estos hallazgos realizamos una regresión logística, sin embargo, no obtuvimos resultados significativos.

X. DISCUSIÓN

Lo que se sabe respecto a las bases neuroanatómicas y los procesos fisiopatológicos que subyacen a las confabulaciones es poco, existen varias teorías sobre el desarrollo de este síntoma, particularmente discapacitante, sin embargo, la realidad es que aún son poco esclarecedoras.

El objetivo del presente trabajo está basado en la búsqueda de nuevas asociaciones neuroanatómicas que den explicación a los procesos fisiopatológicos de las confabulaciones en pacientes con DCL y EA, para esto se decidió utilizar una técnica novedosa y no invasiva de imagen que es el tensor de difusión, cuyos avances en materia de ciencias biomédicas han permitido ampliar el estudio anatómico de los tractos de sustancia blanca en el sistema nervioso central.

Los resultados obtenidos muestran que los pacientes confabuladores presentan relativa conservación de tractos específicos en comparación con aquellos que no confabulan, lo que hace inferir que estos tractos se relacionan circuitos que al permanecer "intactos" ocasionan la persistencia de señales probablemente defectuosas en el SNC de estos pacientes. La preservación de la sustancia blanca en pacientes confabuladores en la corona radiada superior y la tendencia a presentar mejores niveles de anisotropía en otras regiones de la corona radiada es un hallazgo distinto a lo que nuestra hipótesis planteaba, que era una disminución más marcada en algunos tractos de la sustancia blanca que esperábamos demostrara la desconexión de circuitos reguladores involucrados en la memoria y en la monitorización. Esto basándonos en estudios previos como los de.....

No existen hasta ahora terapias efectivas para el tratamiento de esta sintomatología neuropsiquiátrica, e incluso resulta difícil aún para el clínico catalogar el síntoma como una alteración de la memoria per sé o como un síntoma neuropsiquiátrico.

La investigación en este ámbito se abre a la comprensión de la fisiopatología y al entendimiento de las bases anatómicas que pudieran estar involucradas en el desarrollo de estas “falsas memorias” que repercuten directamente en el comportamiento del paciente. Y si bien en un primer paso no pudiera la ciencia encontrar un tratamiento efectivo contra el síntoma, si desmenuzar sus orígenes para identificar tempranamente que pacientes son susceptibles a la presentación clínica y prevenir, educar o evitar el riesgo o potencial desgaste del cuidador o el paciente.

XI. CONCLUSIONES

Este estudio está enfocado a la búsqueda de un probable biomarcador temprano de la enfermedad de Alzheimer, ya que se sabe que hay cambios estructurales de sustancia blanca antes inclusive de que la sintomatología sea evidente al ojo clínico.

El propósito de este estudio es buscar asociar alguna vía de sustancia blanca con la presencia específica de confabulaciones, que es uno de los síntomas neuropsiquiátricos más discapacitantes para el paciente y más desgastantes para el cuidador, buscando enfocar esfuerzos a mejorar la calidad de vida del paciente y familiares con la posibilidad de predecir la presencia de esta sintomatología y aplicar medidas adecuadas para evitar el desgaste y el riesgo potencial del paciente.

Además, se espera encontrar alguna relación anatómica que otorgue luz sobre las bases anatomofisiológicas del desarrollo de estos síntomas, ya que es poco lo que se sabe de su sustrato neuroanatómico, ampliar conocimiento sobre el tema y aumentar el interés para futuras investigaciones.

XII. REFERENCIAS

- Acosta-Castillo, G. I., Sosa, A. L., Orozco, R., & Borges, G. (2012). Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con demencia y su relación con la severidad de la enfermedad, *64*(4), 354-363.
- Longoria Ibarrola, M., Salinas Contreras, R. M., & Sosa Ortiz, A. L. (2016). Clasificación y criterios diagnósticos actuales de las demencias. *Visión actual de las demencias, Vol 21*(Supl-especial-I), 7-25.
- Attali, E., De Anna, F., Dubois, B., & Barba, G. D. (2009). Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain*, *132*(1), 204-212. <https://doi.org/10.1093/brain/awn241>
- Brookmeyer, R., & Abdalla, N. (2018). Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.005>
- Córcoles, D., Malagón, A., Bellsolà, M., Gonzalez, A., Cortizo, R., Leon, J., ... Martín, L. M. (2018). Síntomas neuropsiquiátricos como factor de confusión en la detección de la demencia. *Atención Primaria*, *50*(5), 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.01.015>
- Cortés, N., Andrade, V., & Maccioni, R. B. (2018). Behavioral and Neuropsychiatric Disorders in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *63*(3), 899-910. <https://doi.org/10.3233/JAD-180005>
- Dalla Barba, G., & Boissé, M.-F. (2010). Temporal consciousness and confabulation: Is the medial temporal lobe "temporal"? *Cognitive Neuropsychiatry*, *15*(1-3), 95-117. <https://doi.org/10.1080/13546800902758017>
- Dalla Barba, G., & Kopelman, M. (2017). Confabulations and related disorders: We've come a long way, but there is still a lot to do! *Cortex*, *87*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.12.001>
- Dalla Barba, G., & La Corte, V. (2013). The hippocampus, a time machine that makes errors. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(3), 102-104. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.01.005>
- DeMers, S., Dinsio, K., & Carlson, W. (2014). Psychiatric care of the older adult: an overview for primary care. *The Medical Clinics of North America*, *98*(5), 1145-1168. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.010>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189-198.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Behalf of the Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, *68*(6), 855-864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Hampel, H., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L. W., Bun, R. S., ... Lista, S. (2018). Revolution of Alzheimer Precision Neurology. Passageway of Systems Biology and Neurophysiology for the Alzheimer Precision Medicine Initiative. *Journal of Alzheimer's Disease*, *64*(s1), S47-S105. <https://doi.org/10.3233/JAD-179932>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Lee, E., Akanuma, K., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S., & Meguro, K. (2007). Confabulations in remembering past and planning future are associated with psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(8), 949-956. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.07.003>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *World Alzheimer Report 2015*, 1-84.
- Schnider, A. (2001). Spontaneous confabulation, reality monitoring, and the limbic system — a review. *Brain Research Reviews*, 36(2-3), 150-160. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00090-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00090-X)
- Sheikh, J. I., Yesavage, J. A., Brooks, J. O., Friedman, L., Gratzinger, P., Hill, R. D., ... Crook, T. (1991). Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *International Psychogeriatrics*, 3(1), 23-28.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.
- Yin, R.-H., Tan, L., Liu, Y., Wang, W.-Y., Wang, H.-F., Jiang, T., ... Yu, J.-T. (2015). Multimodal Voxel-Based Meta-Analysis of White Matter Abnormalities in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 495-507. <https://doi.org/10.3233/JAD-150139>

APÉDICE 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO
SUÁREZ

FECHA: .

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Correlación de la pérdida de integridad de la sustancia blanca con los dominios de los síndromes disecutivos cognitivo y conductual en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer.

Investigadores:

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz ⁽¹⁾
M. en C. Juan Francisco Flores Vázquez ⁽¹⁾
Dr. Oscar René Marrufo Meléndez ⁽²⁾
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo ⁽³⁾
Dr. Gilberto Isaac Acosta Castillo ⁽¹⁾
Dra. Guadalupe Desirée López Palafox ⁽⁴⁾
Lic. Daniel Alejandro López Ramos ⁽¹⁾

¹ Laboratorio de Demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

² Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

³ Laboratorio de Neuropsicología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

⁴ Laboratorio de Investigación en Neuroimagenología, Universidad Autónoma Metropolitana

Se me ha invitado a participar en el proyecto de investigación dirigido por la Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, médica adscrita de esta institución, que tiene como objetivo estudiar las funciones mentales y la conducta de pacientes con enfermedad de Alzheimer, Deterioro Cognitivo Leve y sujetos control.

Como parte del estudio se me realizará una resonancia magnética y una entrevista clínica, con duración aproximada total de 90 minutos, además de pruebas psicológicas de duración aproximada de 90 minutos, que no conllevan ningún riesgo ni molestia para su realización. Sin embargo **es muy importante avisar al médico investigador si tengo una prótesis, dispositivo metálico, marcapasos o implantes cocleares** pues estos no me permitirían ser candidato para el estudio.

La información será completamente confidencial, utilizada únicamente por el equipo de investigadores de este proyecto. Entiendo que los resultados de este proyecto podrán ofrecer información adicional para comprender mejor las características de estas enfermedades.

Mi participación será completamente voluntaria y entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración e información sobre esta investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma, así como el derecho de no aceptar participar o retirarme del estudio sin que esto afecte mi atención médica en el futuro. Para cualquier duda y aclaración podré comunicarme al teléfono 56-06-38-22 ext. 5017 con los responsables de dicho proyecto.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, conservando mi confidencialidad. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo 1

Fecha

Testigo 2

Fecha

APÉDICE 2

Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual

Adaptación transcultural mexicana (Sosa & Flores, 2016). Original: Godefroy & GREFEX, 2008.

El Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual se aplica a un informante quien reporta las alteraciones conductuales del sujeto y consta de doce componentes que evalúan la frecuencia y severidad de alteraciones conductuales específicas.

Para ser interpretadas como disejecutivas, las alteraciones conductuales:

1. No pueden ser mejor explicadas por trastornos perceptuales, motores o psiquiátricos (especialmente depresión, manía o trastorno obsesivo-compulsivo) u otros trastornos cognitivos.
2. Tienen que provocar modificaciones significativas comparadas al comportamiento premórbido.
3. Tienen que inducir cambios significativos en las actividades diarias, o en el funcionamiento laboral o social.

Tomando en cuenta datos normativos, se considera que el punto de corte para el síndrome disejecutivo es de 3 o más dominios alterados (Godefroy et al., 2010).

El presente manual se acompaña de una hoja de respuestas la cual podrá ser reproducida para la evaluación de los sujetos.

Inicialmente se realizan doce preguntas de tamiz que se refieren a los doce componentes evaluados. A las preguntas a las que el informante responda “Sí”, se les realizarán preguntas adicionales para evaluar esta alteración conductual de manera más minuciosa, y se evaluará la severidad y la frecuencia de esta alteración.

Responda “sí” o “no” las siguientes preguntas. Si tiene duda responda “sí”. En caso de responder “sí”, le haremos algunas preguntas adicionales para clarificar las dudas y valorar la frecuencia y qué tan grave es esta alteración. Si tiene alguna pregunta, no dude hacerla durante su consulta.

Comparado con como solía ser...

| | |
|---|--|
| 1 | <p><i>¿Tiene dificultad para realizar sus actividades de forma espontánea, aunque sean actividades simples y cotidianas que podría realizar sin ningún problema?</i></p> <p>* Esta dificultad puede ocasionar una reducción de las actividades espontáneas o en la necesidad de estimularlo para que inicie una actividad o llegue a terminarla. Esto no se refiere a dificultades para despertarse que podrían deberse a exceso de sueño.</p> |
| 2 | <p><i>¿Tiene dificultad para realizar o iniciar proyectos, prever y organizar actividades?</i></p> <p>* Esto puede incluir dificultades para iniciar tareas cotidianas (como lavar los trastes o arreglarse), emprender actividades nuevas (como hacer una nueva receta de cocina o un nuevo trabajo manual) o para planear actividades fuera de lo común (como salir de vacaciones o visitar a alguien).</p> |

| | |
|----|--|
| 3 | <i>¿Son sus reacciones emocionales menos intensas? ¿ha perdido el interés por sus actividades? ¿se muestra indiferente con quienes le rodean?</i> |
| 4 | <i>¿Son sus reacciones emocionales más intensas? ¿las manifiesta de manera exagerada? ¿presenta demasiada confianza con gente que conoce poco?</i> |
| 5 | <i>¿Es ahora más impaciente o impulsivo/a? ¿se enoja o enfurece más fácilmente que antes?</i> |
| 6 | <i>¿Se mueve demasiado sin una razón aparente? ¿se distrae fácilmente? ¿se comporta de manera impulsiva y sin pensar?</i> |
| 7 | <i>¿Tiende a ser repetitivo/a y perseverante? ¿repite varias veces las mismas actividades, las mismas palabras o los mismos gestos incluso si esto no es necesario?</i> * Si esta tendencia a ser repetitivo/a se debe a olvidos (por ejemplo, olvida que ya ha preguntado algo o que ya ha contado una historia), no se considerará como disejecutiva. |
| 8 | <i>¿Nota a la persona demasiado atraída por algunos estímulos o cosas que están a su alrededor? ¿necesita tocar o agarrar las cosas que tiene cerca, seguir con la mirada a la gente o entrometerse en las conversaciones de personas que no conoce?</i> |
| 9 | <i>¿Suele minimizar o no reconocer las limitaciones o dificultades que tiene y sus consecuencias en su vida diaria? ¿Hace planes poco realistas? ¿Cree que puede hacer las mismas cosas que antes aunque esto no sea realista?</i> |
| 10 | <i>¿Tiende a recordar las cosas como él/ella quiere y a confundir los eventos y a las personas? ¿habla de eventos del pasado como si fueran actuales o de eventos que jamás ocurrieron como si de verdad hubieran sucedido?</i> |
| 11 | <i>¿Suele comportarse de una manera socialmente incorrecta? ¿actúa de una forma que le podría perjudicar a la larga porque no respeta las reglas?</i> |
| 12 | <i>¿No controla sus conductas sexuales, su alimentación o su comportamiento al orinar o defecar? por ejemplo, se orina en lugares inapropiados, come cualquier cosa que llega a sus manos o habla de temas sexuales en público de forma inapropiada.</i> |

En las siguientes páginas se incluyen las preguntas que servirán para clarificar las dudas y establecer la severidad y la frecuencia de la alteración conductual. Posterior a realizar dichas preguntas, se preguntará al informante qué tan frecuente y qué tan severa es esta alteración.

La severidad y la frecuencia se codificarán en la hoja de respuestas de la siguiente manera:

| | | |
|------------|---|---|
| Frecuencia | 1 | Rara vez: menos de una vez por semana. |
| | 2 | Algunas veces: aproximadamente una vez por semana. |
| | 3 | Frecuentemente: varias veces por semana, pero no todos los días. |
| | 4 | Muy frecuente: prácticamente todo el tiempo. |
| Severidad | 1 | Leve: el comportamiento es perceptible, pero tiene pocas consecuencias en la vida diaria. |
| | 2 | Moderado: el comportamiento es obvio y molesto, pero es manejable. |
| | 3 | Severo: el comportamiento es muy molesto y es sumamente difícil de manejar. |

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 10, se valorará de manera más detallada el dominio “confabulaciones” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

| 10. Confabulaciones | |
|---------------------|---|
| 1 | <i>¿Cree él/ella que está en otro lugar en vez de en el que se encuentra (por ejemplo, en Guadalajara en vez de la Ciudad de México, o en la casa en vez del hospital?)</i> |
| 2 | <i>¿Cree vivir en una época diferente a la actual?</i> |
| 3 | <i>¿Confunde a la gente que conoce?</i> |
| 4 | <i>¿Cree reconocer a gente que jamás ha visto?</i> |
| 5 | <i>¿Cree haber hecho el día anterior cosas que no pudo haber hecho (por ejemplo, haber ido a trabajar siendo que estaba en el hospital)?</i> |
| 6 | <i>¿Pareciera estar volviendo a vivir eventos de su pasado?</i> |
| 7 | <i>¿Cree que personas que ya fallecieron aún se encuentran vivas?</i> |
| 8 | <i>¿Habla de eventos que nunca sucedieron como si realmente hubieran pasado?</i> |

NOTA: Únicamente incluimos en el apéndice las preguntas para la evaluación detallada del dominio de “Confabulaciones”, correspondiente a la pregunta de cribado número 10 de este instrumento, ya que es el que compete al presente estudio.