



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA
FUENTE MUÑIZ**

**“APATÍA Y CAMBIOS CEREBRALES ESTRUCTURALES MEDIDOS POR
RESONANCIA MAGNÉTICA EN
DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA:
RODRIGO GOMEZ MARTINEZ**

**TUTORES:
DR JUAN FRANCISCO FLORES VAZQUEZ
DRA RUTH ALCALÁ LOZANO**

CDMX, 2022.



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION	23
OBJETIVO	24
HIPOTESIS	25
DISEÑO DEL ESTUDIO	27
POBLACIÓN Y MUESTRA	28
CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
METODOLOGÍA	29
MEDICIONES Y VARIABLES	29
VARIABLES Y TIPO DE VARIABLES	32
MEDICIONES DE RESONANCIA MAGNÉTICA	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
Cronograma de actividades.....	38
Flujograma de actividades	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	39
BENEFICIOS.....	40
RIESGOS.....	40
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	41
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES	50
ANEXO 1	52
ANEXO 2	53
ANEXO 3	54
BIBLIOGRAFÍA	56

INTRODUCCIÓN

Las demencias son un grupo de enfermedades que suelen presentarse en edades avanzadas y que provocan una alta carga personal y económica a quienes la padecen, a sus familiares y a la sociedad en la que se desenvuelven. Uno de los aspectos que actualmente se estudian en esta patología son los estadios tempranos, como lo es el deterioro cognitivo leve. En etapas tempranas de esta enfermedad pueden presentarse múltiples afectaciones, tanto cognitivas como conductuales y un dato temprano es la alteración de las funciones ejecutivas, es decir, en el conjunto de procesos cognitivos para llevar a cabo tareas complejas. El síndrome disejecutivo conductual se refiere al conjunto de alteraciones en el comportamiento relacionados con el deterioro en las funciones de control ejecutivo, que puede presentarse con síntomas neuropsiquiátricos entre ellos, la apatía. La apatía es un trastorno del interés o motivación, incluyendo una falta de emoción y falta de entusiasmo. La apatía es uno de los síntomas más comúnmente observados en los trastornos neurocognitivos, presente en hasta el 76% de los afectados. La presencia de este tipo de alteraciones puede predecir un peor pronóstico y mayor carga de la enfermedad a futuro. Actualmente existen métodos de obtención de neuroimagen a partir de estudios de resonancia magnética que permiten la observación de las estructuras cerebrales y su asociación con variables clínicas. Algunos de estos métodos son la morfometría basada en voxels y las imágenes por tensor de difusión, métodos no invasivos que permiten el estudio anatómico detallado. Debido a lo anterior, han surgido investigaciones recientes que abordan la relación entre las características neurales específicas del síndrome disejecutivo conductual en el contexto de un proceso neurodegenerativo. Sin

embargo, aún se requiere de trabajos de investigación con el fin de dilucidar las bases neurales estructurales y fisiopatológicas de la apatía en la EA y el DCL. En este estudio nos propusimos a estudiar la apatía en sus diferentes dominios y los correlatos neurales en regiones de interés a partir de un estudio previo en el que se estudió los correlatos neurales en el síndrome disejecutivo conductual, estudio realizado en una población mexicana con diagnóstico de EA y DCL.

MARCO TEÓRICO

CONTINUUM DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DETERIORO COGNITIVO LEVE

La demencia es un síndrome causado por un daño cerebral, con un patrón generalmente progresivo y crónico, caracterizado por la afectación de múltiples funciones mentales, tales como la memoria, la atención, el lenguaje, el cálculo, la orientación, entre otros (World Health Organization, 2013).

Habitualmente se trata de un grupo de enfermedades incurables que suelen tener un curso tórpido tanto para quien la padece como para sus familiares y la sociedad en la que se desenvuelve, debido a la alta carga personal y económica que provoca. La enfermedad de Alzheimer (EA) representa hasta el 70% de todos los casos de demencia, entre los cuales también se incluye la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia vascular (Atri, 2019).

En el año 2015 existían alrededor de 46.8 millones de personas viviendo con demencia en el mundo y este número se considera que se duplicará cada 20 años. El costo total estimado a nivel mundial para la atención y tratamiento de las demencias en 2015 fue de aproximadamente 818 miles de millones de dólares, costo que se prevé irá aumentando, y se estima que el costo para 2050 será de aproximadamente un millón de millones de dólares (Alzheimer's Association, 2022). De manera importante, más de la mitad del total de casos de demencia se encuentra en países de ingreso medio y bajo, donde no se cuenta con recursos suficientes para hacer frente a este problema emergente, y se estima que esta cifra

aumentará al 68% para el año 2050 (Alzheimer's Disease International, 2015). En nuestro país, la prevalencia de demencias se estima en 6.1% en población mayor a 60 años de edad, y se estima que aproximadamente viven al menos de un millón de personas con demencia (Alonso-Vilatela et al., 2016).

Debido a lo anterior, es de suma importancia poder identificar tempranamente los casos de demencia, con el fin de poder establecer un tratamiento oportuno, retrasar el progreso a formas más incapacitantes de la enfermedad, y que las personas mantengan su propia independencia el mayor tiempo posible.

Las demencias se encuentran incluidas en un continuum, donde en un polo se encuentra la cognición normal posteriormente el deterioro ocasionado por los cambios normales del envejecimiento y, al otro extremo, las demencias propiamente dichas, las cuales pueden tener diferentes pronósticos y trayectorias clínicas (ver figura 1). Dentro de este continuum también se encuentra el concepto de deterioro cognitivo no demencial, donde se incluye el deterioro cognitivo leve (DCL), una entidad clínica de importancia debido a su alto riesgo de progresar a una demencia (Petersen, 2016; Tuokko et al., 2003).

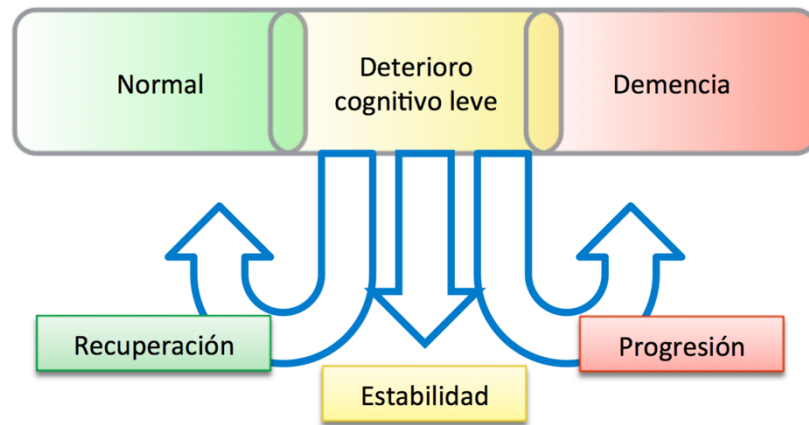


Figura 1 Relación del deterioro cognitivo leve con el envejecimiento normal y la demencia y su posible evolución

DETERIORO COGNITIVO LEVE

El DCL se define como el declive en funciones cognitivas mayor al que se considera normal al relacionado con la edad, pero sin la gravedad suficiente como para causar disfunción en las actividades diarias y el funcionamiento de los individuos. Se considera una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y las demencias. Esta entidad se caracteriza por cuatro criterios esenciales, entre los cuales se incluyen: 1) conservación de la funcionalidad diaria; 2) uno o más dominios cognitivos afectados; 3) el deterioro cognitivo debe ser reportado por el individuo mismo, algún acompañante o percibido por el clínico, y 4) no debe cumplir con criterios clínicos para un cuadro demencial (Petersen, 2016). Existen 6 dominios que se estudian al momento de la valoración cognitiva, entre los que se incluyen: memoria y aprendizaje, función social, lenguaje, función visuoespacial, motora, atención y función ejecutiva (Albert et al., 2013; Petersen, 2016).

El DCL se divide en dos subtipos principales, hablando específicamente de la afectación de la memoria. El primer subtipo es el DCL amnésico, el cual se refiere a la disminución de la habilidad para aprender nueva información y recuperar aquella ya registrada previamente. Y, por otro lado, se encuentra el DCL no amnésico, refiriéndose a aquel tipo de deterioro cognitivo en el que la memoria permanece relativamente intacta. Este último es el subtipo menos común y el más difícil de diagnosticar debido al poco reporte por parte de los individuos de las afectaciones en otros dominios cognitivos, aparte de la memoria. Posteriormente, estos subtipos se dividen dependiendo de la cantidad de dominios afectados: el DCL amnésico unidominio, en el que el único dominio cognitivo afectado es la memoria, y el multidominio, en el que, además de la memoria, se encuentra afectado algún otro o algunos otros dominios. De la misma manera, existe el DCL no amnésico unidominio y multidominio (Petersen, 2016; Sanford, 2017; Vega & Newhouse, 2014).

Se estima que la prevalencia de DCL se encuentra alrededor de 12-18% en la población mayor de 60 años de edad y de 16% en mayores de 70 años (Petersen, 2016). Sin embargo, esta cifra puede llegar a ser tan alta como 42% de prevalencia según algunos estudios (Roberts & Knopman, 2013). El rango tan amplio de estas cifras se explica por la falta de identificación de dicha enfermedad, las variaciones metodológicas en los estudios realizados, así como diferente implementación de los criterios clínicos y falta de estandarización en una cifra corte en pruebas psicométricas que detectan el DCL. En México, la prevalencia de deterioro cognitivo no demencia se estimó en 28.7%. Las tasas de incidencia fueron de 223 cada 1000 personas-año, las cifras aumentaron con la edad y disminuyeron con el nivel

educativo, siendo más altas en individuos entre 70 y 79 años (236 por 1,000 personas-año) (Mejia-Arango & Gutierrez, 2011).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es la causa más común de demencia y se caracteriza por presentar una alteración inicial del registro y evocación de información recientemente aprendida. Se considera que la EA "típica" de aparición tardía está impulsada por una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. Actualmente se cree que aproximadamente el 70% del riesgo de EA es atribuible a factores genéticos, siendo el gen APOE, el de mayor riesgo en EA de aparición esporádica, específicamente la variante APOE4. (Gale et al., 2018).

La evidencia epidemiológica sugiere que la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes en la edad adulta aumentan el riesgo de desarrollar EA, mientras que la educación y el ejercicio físico pueden proteger contra esta (Becerra, Escárcega, 2016). Los factores de riesgo vascular pueden aumentar el riesgo de EA clínica a través de una influencia directa en el desarrollo de la patología de EA, e indirecta a través de daño cerebrovascular superpuesto (Longoria Ibarrola et al., 2016).

Las características cardinales de la patología cerebral tipo EA son la acumulación anormal de placas neuríticas amiloides y los ovillos neurofibrilares. Las placas son lesiones esféricas extracelulares microscópicas de péptido beta amiloide, acumulaciones compuestas principalmente por proteínas plegadas anormalmente, subproductos del metabolismo de la proteína precursora de amiloide por acción de las proteasas. La agregación de esta proteína lleva a toxicidad neuronal, sobre todo

en cúmulos axonales (Breijyeh et al., n.d.; Kumar et al., 2021). El depósito de beta amiloide se lleva a cabo alrededor de vasos meníngeos y cerebrales, así como en materia gris, los depósitos en esta área son multifocales y coalescen para formar estructuras miliarellas llamadas placas neuríticas. Mientras tanto, los ovillos neurofibrilares son estructuras intracitoplásmicas de filamentos hélicos emparejados consistentes en proteína tau hiperfosforilada (cuya función principal es la estabilización microtubular neuronal). Debido a la agregación extracelular de beta amiloide, existe una hiperfosforilación de tau, lo cual lleva a agregación de esta proteína, este proceso se lleva a cabo en primer lugar en el hipocampo y posteriormente en la amígdala y corteza temporal (Breijyeh et al., 2020.; Zvěřová, 2019). Las consecuencias posteriores de estos procesos patológicos incluyen la neurodegeneración con pérdida sináptica y neuronal que conduce a la atrofia macroscópica. Otra característica es la degeneración granulovacuolar de las células piramidales hipocámpales por angiopatía amiloide, así como la pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert lo que conlleva a una disminución en la concentración de acetilcolina. En conjunto, estos cambios están asociados de manera temprana con alteraciones de la memoria episódica, y posteriormente con el control de impulsos, el comportamiento motivado, la expresión emocional y la regulación del estado de ánimo (Nowrangi et al., 2015).

CURSO DE LA ENFERMEDAD DE DCL Y EA

El curso longitudinal de la enfermedad suele depender del subtipo de DCL. El subtipo amnésico es el que más se ha relacionado con la EA ya que del 10 al 15% de pacientes quienes presentan DCL de tipo amnésico progresan a demencia en

población general es únicamente del 1-2%. (Vega & Newhouse, 2014). El DCL no amnésico se relaciona con otros tipos de demencia como demencia vascular o frontotemporal. Algunos factores de riesgo para conversión de DCL tipo amnésico a EA son: sexo masculino, alelo de la apolipoproteína E4, historia familiar de demencia o deterioro neurocognitivo, factores cardiovasculares, tales como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, enfermedad coronaria, estilo de vida sedentario, aparición de síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, depresión o apatía, y la afección multidominio (Petersen, 2016). Sin embargo, el factor de riesgo más importante es la edad avanzada, debido a cambios neurobiológicos como depósito de beta amiloide y modificaciones vasculares (Hugo & Ganguli, 2014; Vega & Newhouse, 2014).

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DCL

Todos los pacientes con sospecha de DCL o EA deben recibir una valoración integral con especial atención al historial clínico completo y un examen físico centrado en la función cognitiva, el estado funcional, los medicamentos utilizados, las anomalías neurológicas o psiquiátricas y pruebas de laboratorio. Los objetivos principales son distinguir el DCL del envejecimiento normal o la demencia, e identificar formas potencialmente reversibles de DCL debido a otras afecciones. La quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5 por sus siglas en inglés), así como los grupos de trabajo de la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) en el diagnóstico de la EA definen los criterios diagnósticos para el trastorno neurocognitivo leve, como

también se le llama al DCL. Además, el DSM-5 también define los criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo mayor, con su especificador debido a EA.

APATÍA COMO SÍNTOMA NEUROPSIQUIÁTRICO

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son los síntomas psiquiátricos no cognitivos de la demencia, también llamados conductuales, que incluyen trastornos del estado de ánimo, la percepción y el comportamiento. Los SNP en la demencia están asociados con un peor pronóstico, incluida una mayor carga del cuidador, un mayor deterioro funcional, mayores tasas de institucionalización, peor calidad de vida, velocidad aumentada a progresión a demencia o muerte, y mayor carga de marcadores neuropatológicos de demencia (Ismail et al., 2016).

Los SNP están presentes hasta en un 59% de individuos con DCL. Cuando están presentes aumentan el riesgo de progresión a demencia con una tasa de conversión anual estimada del 25% (Feldman et al., 2004). Se definen como cambios en el comportamiento o la personalidad observados por el paciente, el informante o el médico, que comienzan más tarde en la vida (edad ≥ 50 años) y persisten de manera intermitente al menos durante seis meses. Estos representan un cambio claro del comportamiento o personalidad habitual de la persona, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:

- a. Disminución de la motivación (por ejemplo, apatía, falta de espontaneidad, indiferencia).
- b. Desregulación afectiva (por ejemplo, ansiedad, disforia, euforia, irritabilidad)

- c. Descontrol de impulsos (por ejemplo, agitación, desinhibición, obsesividad, perseverancia).
- d. Inadecuación social (por ejemplo, falta de empatía, pérdida de comprensión de pistas sociales, rigidez, exageración de los rasgos de personalidad previos).
- e. Percepción anormal o contenido de pensamiento (por ejemplo, delirios o alucinaciones).

Se ha explicado inicialmente que la neurobiología de dichas alteraciones se debe a la neurodegeneración frontal-subcortical, lo cual, además de provocar SNP como la apatía, depresión, manía y síntomas obsesivos, puede tener impacto sobre síntomas motores (Wolinsky et al., 2018). Se ha demostrado, además, que la afección en ganglios basales contribuye a la depresión, los delirios y las alucinaciones en pacientes con EA. La enfermedad neurodegenerativa y la carga vascular contribuyen a la manifestación de SNP en la demencia como agitación, ansiedad, apatía, cambio de apetito, delirios, depresión, desinhibición y trastornos del sueño (Zhao et al., 2016).

APATÍA

La apatía se define como un trastorno del interés o motivación, incluyendo una falta de emoción y falta de entusiasmo.

La apatía es uno de los síntomas observados con más frecuencia en los trastornos neurocognitivos, se ha descrito en aproximadamente el 30% a 40% de personas con DCL (Gallagher et al., 2017) y en la EA con una frecuencia que oscila entre el 19% al 76% (Rea et al., 2015). En un estudio sobre envejecimiento realizado en la

Clínica Mayo (Geda et al., 2014), la apatía se presentó tanto en personas mayores con deterioro cognitivo como en adultos cognitivamente normales, prediciendo la aparición de DCL amnésico y no amnésico después de 5 años de seguimiento. La apatía típicamente se produce después de la interrupción de los circuitos que unen regiones de la corteza prefrontal y las estructuras subcorticales, así como en los ganglios basales, áreas que se sabe están implicadas en el procesamiento de la recompensa y planificación (Gallagher et al., 2017).

Según Robert y colaboradores (Robert et al., 2009), se proponen criterios para estudiar la apatía en un contexto de enfermedad neurocognitiva:

- A. Pérdida o disminución de la motivación en comparación con el nivel de funcionamiento previo del paciente y que no es consistente con su edad o cultura. Estos cambios en la motivación pueden ser informados por el propio paciente o por las observaciones de otros.
- B. Presencia de al menos un síntoma en al menos dos de los tres dominios siguientes durante un período de al menos cuatro semanas y que se encuentre presente la mayor parte del tiempo.
 - 1. Dominio B1: Pérdida o disminución del comportamiento dirigido a objetivos, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:
 - i. Pérdida del comportamiento autoiniciado (por ejemplo: iniciar una conversación, realizar tareas básicas de la vida cotidiana, buscar actividades sociales, comunicarse).
 - ii. Pérdida del comportamiento estimulado por el entorno (por ejemplo: responder a una conversación, participar en actividades sociales).
 - 2. Dominio B2: pérdida o disminución de la actividad cognitiva dirigida a un objetivo, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:

- i. Pérdida de ideas espontáneas y curiosidad por eventos rutinarios y nuevos (es decir, tareas desafiantes, noticias recientes, asuntos personales/familiares y sociales).
 - ii. Pérdida de ideas estimuladas por el medio ambiente y curiosidad por eventos rutinarios y nuevos (es decir, en la residencia, vecindario o comunidad).
- 3. Dominio B3: Pérdida o disminución de la emoción, como lo demuestra al menos uno de los siguientes:
 - i. Pérdida de emoción espontánea (por ejemplo, sentimiento subjetivo de emociones débiles o ausentes, o por observación por parte de otros de un embotamiento afectivo).
 - ii. Pérdida de la respuesta emocional a estímulos o eventos positivos o negativos (por ejemplo, informes de observadores de afecto inmutable o de poca emoción y reacción a eventos de relevancia emocional, por ejemplo, ante una pérdida personal, enfermedades graves, noticias cargadas de emociones).
- C. Estos síntomas (A y B) causan un deterioro clínicamente significativo en las áreas personales, sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.
- D. Los síntomas (A y B) no se explican exclusivamente o se deben a discapacidades físicas (por ejemplo, ceguera y pérdida de audición), a discapacidades motoras, a un nivel disminuido de conciencia o a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, drogas de abuso, medicamentos).

APATÍA Y FUNCIONES EJECUTIVAS

Las funciones ejecutivas se refieren al conjunto de procesos cognitivos para llevar a cabo tareas complejas. La disfunción ejecutiva es frecuente en DCL y EA (Ardila, 2013; Chan et al., 2008; Godefroy et al., 2016). El término "síndrome disejecutivo" se refiere a trastornos cognitivos y del comportamiento relacionados con el

deterioro de las funciones de control. Los trastornos disejecutivos conductuales altamente sugestivos de un proceso neurodegenerativo incluyen hipoactividad global con apatía y/o abulia, hiperactividad global con distracción y/o inestabilidad psicomotora y/o desinhibición, comportamiento perseverativo y estereotipado y trastornos del comportamiento social (como habilidades interpersonales, desinhibición, pérdida empatía y trastornos del control de impulsos). Estos trastornos muestran una relación significativa entre el deterioro y la lesión de la red subcortical frontal o la gravedad de la enfermedad (Godefroy, 2003).

BASES NEUROANATÓMICAS DE LA APATÍA

Algunos cambios descritos en la literatura en pacientes con trastornos neurocognitivos con presencia de alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas en apatía se encuentran tanto en estructuras corticales como subcorticales. Se ha identificado una disminución del volumen en la corteza del cíngulo anterior (CCA) y la corteza frontal medial, menores volúmenes de CCA izquierda, corteza orbitofrontal lateral izquierda y pars triangularis izquierda. También se han encontrado una disminución en la densidad de materia gris en giros frontales inferiores derecho e izquierdo, giro frontal superior derecho, CCA derecho e izquierdo, caudado izquierdo y putamen izquierdo (Starkstein & Brockman, 2018). Donovan y colaboradores encontraron que la reducción del grosor de la corteza temporal es un predictor de apatía (Donovan et al., 2014). Se encontró que las regiones principalmente afectadas en relación con apatía en pacientes con EA fueron la CCA y regiones frontales como la corteza orbitofrontal, corteza prefrontal dorsolateral, el putamen y el núcleo caudado (Stella et al., 2014).

Se ha descrito previamente que la alteración de los mecanismos emocionales-afectivos vinculados a la corteza prefrontal ventromedial, la amígdala y el estriado ventral se encuentran ampliamente relacionados con la apatía en el contexto de procesos neurodegenerativos. A partir de estudios de imagen, se han demostrado que la gravedad de la apatía está relacionada con alteraciones en la corteza orbitofrontal, con atrofia de la materia gris en la CCA dorsal y la corteza prefrontal dorsolateral (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2017).

Sin embargo, también se encontró en algunos estudios (Pagonabarraga et al., 2015; Quaranta et al., 2012) una asociación entre apatía y otras regiones cerebrales e incluso con todo el cerebro en general, sin lograr distinguir alteraciones neurobiológicas en estructuras específicas en el proceso de esta entidad.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La obtención de imágenes cerebrales a través de estudios de resonancia magnética (RM) se ha llevado a cabo gracias al avance de técnicas de procesamiento de imágenes. Una de estas técnicas es la morfometría basada en voxels (MBV) la cual ha hecho posible cuantificar la materia gris en el cerebro humano de una manera automatizada y precisa, logrando realizar mediciones de las características de la sustancia gris cortical y subcortical. Esta técnica puede medir el volumen y el espesor cortical (Matsuda, 2016). La MBV a partir de los datos de RM incluye la segmentación en particiones de materia gris, materia blanca y líquido cefalorraquídeo, así como la estandarización anatómica de todas las imágenes en el mismo espacio estereotáctico. Utilizando la transformación lineal, se pueden realizar diversos análisis estadísticos, obteniéndose como resultado un mapa paramétrico estadístico de las características previamente mencionadas.

Usando esta técnica, se ha revelado que las alteraciones en memoria y depresión en pacientes con DCL se han asociado con cortezas más delgadas debido a degeneración y atrofia cortical, por ejemplo, en la región entorrinal izquierda y en el lóbulo temporal medial anterior, así como en la circunvolución adyacente a la amígdala (Fujishima et al., 2014).

Existen múltiples estudios que han reportado diferencias en materia gris y materia blanca entre pacientes con EA y controles sanos usando MBV, sin embargo, aún no se han determinado las alteraciones en materia blanca. La presencia y extensión de atrofia en materia blanca permanece en estudio, ya que los cambios macroscópicos en materia blanca en regiones de interés no reflejan correctamente los cambios microscópicos en materia blanca. Con el fin de superar esta limitante se ha utilizado extensamente el método de imagen por tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés, Diffusion Tensor Imaging) (Yoon et al., 2011).

La DTI es una técnica de imagen de RM que analiza la disposición geométrica macroscópica de los haces de materia blanca a través de la difusión, es decir, del movimiento de las moléculas de agua al interior estos. En esta técnica se toman medidas de difusión en múltiples direcciones y se utiliza la descomposición tensorial para extraer las difusividades paralelas y perpendiculares de las fibras con el fin de identificar anomalías específicas. Además, permite obtener imágenes de las conexiones estructurales dentro de estas redes cerebrales in vivo (Assaf & Pasternak, 2008; Hořínek et al., 2016). Por lo tanto, la DTI permite identificar el tamaño, orientación y organización de los tractos de materia blanca de forma no invasiva y a su vez, refleja la microestructura de la materia blanca y sus propiedades macroestructurales.

El método analítico basado en voxeles también se puede aplicar al análisis de datos obtenidos por DTI. Se han demostrado alteraciones microscópicas de materia blanca en EA. Se ha encontrado que la difusividad media (DM) fue mayor en los pacientes con EA en la materia blanca parieto-temporal izquierda. Sin embargo, al reducir el umbral estadístico, las diferencias fueron bilaterales y también se vieron en la materia blanca frontal (Hořínek et al., 2016). Además, se encontró una disminución significativa de la fracción de anisotropía (FA), una medición que refleja la integridad de la sustancia blanca, en grupos de EA en tálamo, así como en materia blanca parietal y en la porción posterior de la cápsula interna al nivel de las radiaciones cortico-talámicas y tálamo-corticales (Rose et al., 2008).

Diversos estudios con resonancia magnética en DCL y EA han realizado correlaciones entre apatía y cambios estructurales por medio de VBM y DTI los cuales reportan consistencia entre ellos. En la siguiente tabla 1 se muestra un resumen de estos.

Tabla 1 Estudios de correlación entre apatía y cambios estructurales cerebrales por medio de VBM y DTI

Estudio	Enfermedad	n	Edad promedio (años)	Educación promedio (años)	Duración promedio de enfermedad (meses)	Técnica	Escalas	Resultados
(Bruen et al., 2008)	EA	31	77.1	11.3	6-12	RM	NPI, MMSE, ADAS-Cog	La apatía se asoció con pérdida en la densidad de materia gris en el cíngulo anterior y corteza frontal bilateral, la cabeza del núcleo caudado izquierdo y putamen bilateral. Además de pérdida neuronal prominente en estructuras mediales laterales como el hipocampo.
(Cacciari, et al., 2010)	DCL	20	68.8	8.8	NE	DTI	DAIR, CERAD-Dysphoria, MMSE	Se identificó una correlación positiva en tres áreas: fascículo uncinado, fascículo longitudinal medio y el fascículo longitudinal inferior, así como en materia blanca paratalámica, fornix y cíngulo posterior.
(Kim et al., 2011)	EA	51	69.19	6.07	NE	VBM y DTI	NPI, HDRS	El grupo de apatía mostró significativamente menores valores de FA que el grupo libre de apatía en el cíngulo anterior izquierdo. Relación lineal inversa significativa con valores de anisotropía fraccional en regiones de sustancia blanca y asociado a la densidad de corteza del cíngulo anterior.
(Ota et al., 2012)	EA	21	73.8	NE	NE	DTI	MMSE, AS	Correlaciones estadísticamente negativas entre apatía y valores de FA en el cíngulo derecho anterior, tálamo derecho y regiones parietales bilaterales
(Stanton et al., 2013)	EA	17	73.9	12.3	37	VBM	NPI, GDS, AES	Reducción en iniciativa asociada específicamente con atrofia en cíngulo anterior y corteza orbitofrontal ventromedial, mientras que la apatía emocional se asoció con atrofia de ísula izquierda. Además, se describe volumen reducido en regiones parahipocampales como el giro parahipocampal izquierdo.

(Hahn et al., 2013)	EA	60	75.5	3.0	NE	DTI	NPI	La severidad de la apatía se correlaciona negativamente con valores de FA en cíngulo anterior y posterior izquierdos, fascículo longitudinal anterior derecho, cuerpo y rodilla del cuerpo calloso y en fascículo uncinado bilateral.
(Balthazar et al., 2014)	EA	37	73.85	6.95	NE	VBM	MMSE, NPI	Mayor conectividad funcional dentro de las redes de saliencia y en CCA derecha y giro frontal medial izquierda, junto con una menor conectividad funcional en la red de <i>default mode</i> en precuña bilateral. Se encontró una correlación entre el aumento de la conectividad en la corteza cíngulo anterior y la ínsula derecha.
(Baggio et al., 2015)	EP	93	65.6	8.88	7.2	VBM	MMSE, AS	La conectividad funcional entre la división límbica del estriado izquierdo y el lóbulo frontal izquierdo se redujo significativamente, se encontró evidencia sugerente de conectividad reducida en corteza orbitofrontal izquierda y en la circunvolución frontal inferior.
(Ossenko ppele et al., 2015)	EA	253	65.8	15.1	NE	VBM	MMSE, CDR, GDS, NPI	En las variables conductuales y disejecutivos de la EA se encontró una atrofia marcada en regiones temporoparietales bilaterales y limitada atrofia en corteza frontal.
(Torso et al., 2015)	DCL	57	71.3	NE	NE	VBM	MMSE, NPI.	Se encontró una asociación estricta entre la presencia de lesiones en las radiaciones talámicas anteriores y la severidad de apatía. También se encontró que la apatía se encuentra asociada a desconexión entre corteza prefrontal y los núcleos talámicos anterior y mediodorsal.
(Kazui et al., 2017)	DCL	31	72.6	14.0	NE	VBM, RM, SPECT	MMSE, NPI, WMS-R, ADAS, WAIS-III, EMC, GDS, CDR	Correlación significativamente negativa en el volumen de materia gris en el núcleo caudado derecho, así como en el globo pálido derecho, putamen derecho, giro fusiforme izquierdo, lóbulo occipital bilateral.

(Agüera-Ortiz et al., 2017)	DCL y EA	37	82.7	NE	84.0	VBM, FLAIR, DTI	MMSE, APADEM-NH, NPI	Se estudiaron las diferentes dimensiones de apatía. La severidad de la apatía se asoció a daño bilateral al cuerpo calloso y cápsula interna. Apatía cognitiva se asoció a daño isquémico en región frontal derecho periventricular. La apatía emocional se asoció con cápsula interna anterior derecha y al cuerpo calloso.
-----------------------------	----------	----	------	----	------	-----------------	----------------------	--

RM=Resonancia magnética. NPI= Neuropsychiatric inventory. DTI= Diffusion Tensor Imaging. VBM=Voxel based Morphometry. NE= No especificado. MMSE=Mini-Mental State Examination. WMS-R=Wechsler Memory Scale Revised. ADAS= Alzheimer's Disease Assessment Scale. WAIS-III=Wechsler Adult Intelligence Scale-III. EMC=Everyday Memory Checklist. GDS=Geriatric Depression Scale. CDR=Clinical Dementia Rating. DAIR=Dementia Apathy Interview and Rating. HDRS=Hamilton Depression Rating Scale. RAVLT= Rey Auditory Verbal Learning Test. APADEM-NH=Apathy In Dementia-Nursing Home Version Scale. AS=Apathy Scale. AES=Apathy Evaluation Scale.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la gravedad de los dominios de apatía y los cambios estructurales medidos por resonancia magnética en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La apatía es un síntoma neuropsiquiátrico común e incapacitante en el DCL y la EA. Se caracteriza clínicamente por ausencia primaria de motivación, falta de interés e iniciativa, y porque afecta el procesamiento cognitivo, principalmente las funciones ejecutivas. Las alteraciones clínicas pueden manifestarse hasta 10 años antes de las cognitivas. Se sabe que este síntoma se encuentra presente hasta en el 40 % y 76% de quienes cursan con DCL y EA respectivamente.

Hasta el momento no hay estudios que identifiquen con precisión los cambios estructurales neurales en materia gris y blanca medidos por estudios de imagen estructural volumétrica y de difusión en relación con la presencia, gravedad y afectación de diferentes dominios de la apatía en el contexto de la cognición, es decir la disfunción ejecutiva en el DCL y la EA.

JUSTIFICACIÓN

Con el presente estudio se busca encontrar la posible asociación de apatía en sus diferentes dominios con estudios de neuroimagen estructural lo que podría contribuir a identificarlo en etapas más tempranas y permita predecir el pronóstico

y curso de la enfermedad con la posibilidad de ofrecer alternativas de intervención como psicoeducación y otras opciones terapéuticas .

Este estudio nos permitirá conocer a mayor profundidad las estructuras morfológicas afectadas en el síntoma neuropsiquiátrico de la apatía, así como correlacionar características clínicas en los diferentes dominios de la apatía y la gravedad de estos cambios. Esta evidencia permitiría en un futuro utilizarla como base para proponer programas de identificación tempranos en población con factores de riesgo para demencia y deterioro cognitivo, así como conocer variables clínicas y tratamientos específicos relevantes para el pronóstico y la trayectoria de la EA y DCL, por lo que se enriquecerá el conocimiento sobre el tema con base en una población mexicana.

OBJETIVO

1. Objetivo general

Identificar la asociación entre la gravedad de apatía y cambios neurales estructurales en estudios de neuroimagen estructural en sujetos con DCL y EA.

2. Objetivos específicos

- Identificar la gravedad en los dominios de apatía en una muestra de sujetos previamente recabada para un estudio de correlación entre síndromes disejecutivos y cambios estructurales cerebrales.
- Procesar y analizar las imágenes de resonancia magnética estructural realizadas en pacientes con DCL y EA.

- Analizar mediante un modelo estadístico la asociación entre la gravedad de los dominios de apatía con bases neurales estructurales.
- Discutir, contextualizar y comparar los hallazgos encontrados previamente, y que son de relevancia acerca del tema.

HIPOTESIS

Hipótesis de trabajo: La gravedad en los dominios de apatía en sujetos con DCL y EA se asocia a cambios estructurales en regiones de interés identificados en estudios de neuroimagen por MBV y DTI.

Hipótesis estadística:

Nula: La gravedad en los dominios de apatía en sujetos con DCL y EA no se asocia a cambios estructurales en regiones de interés identificados en estudios de neuroimagen por MBV y DTI.

Alterna: La gravedad en los dominios de apatía en sujetos con DCL y EA se asocia a cambios estructurales fuera de las regiones de interés, identificados en estudios de neuroimagen por MBV y DTI.

PROCEDIMIENTO

El presente proyecto se trata del análisis de una base de datos obtenida para el protocolo de investigación clínica propuesto por el tutor metodológico de este proyecto de tesis, M. en C. Juan Francisco Flores Vázquez del Laboratorio de Demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco

Suárez, titulado "Estudio de las alteraciones ejecutivas en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, y sus correlatos en resonancia magnética estructural y funcional, y electroencefalograma cuantitativo", número 116/16. El objetivo de dicho estudio fue identificar relaciones entre el desempeño de la función ejecutiva en sujetos con DCL y EA y los cambios neurales estructurales, funcionales y electrofisiológicos demostrables en estudios de resonancia magnética y electroencefalograma para posteriormente compararlos entre sí. En el estudio principal, fueron evaluados un total de 105 sujetos desde 2019 hasta el 2020. El presente proyecto se deriva de la base de datos obtenida de dicho protocolo de investigación y no formará parte del análisis final del mismo. Se presenta el flujograma de actividades del proyecto general y como se une al análisis propuesto en este nuevo estudio.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

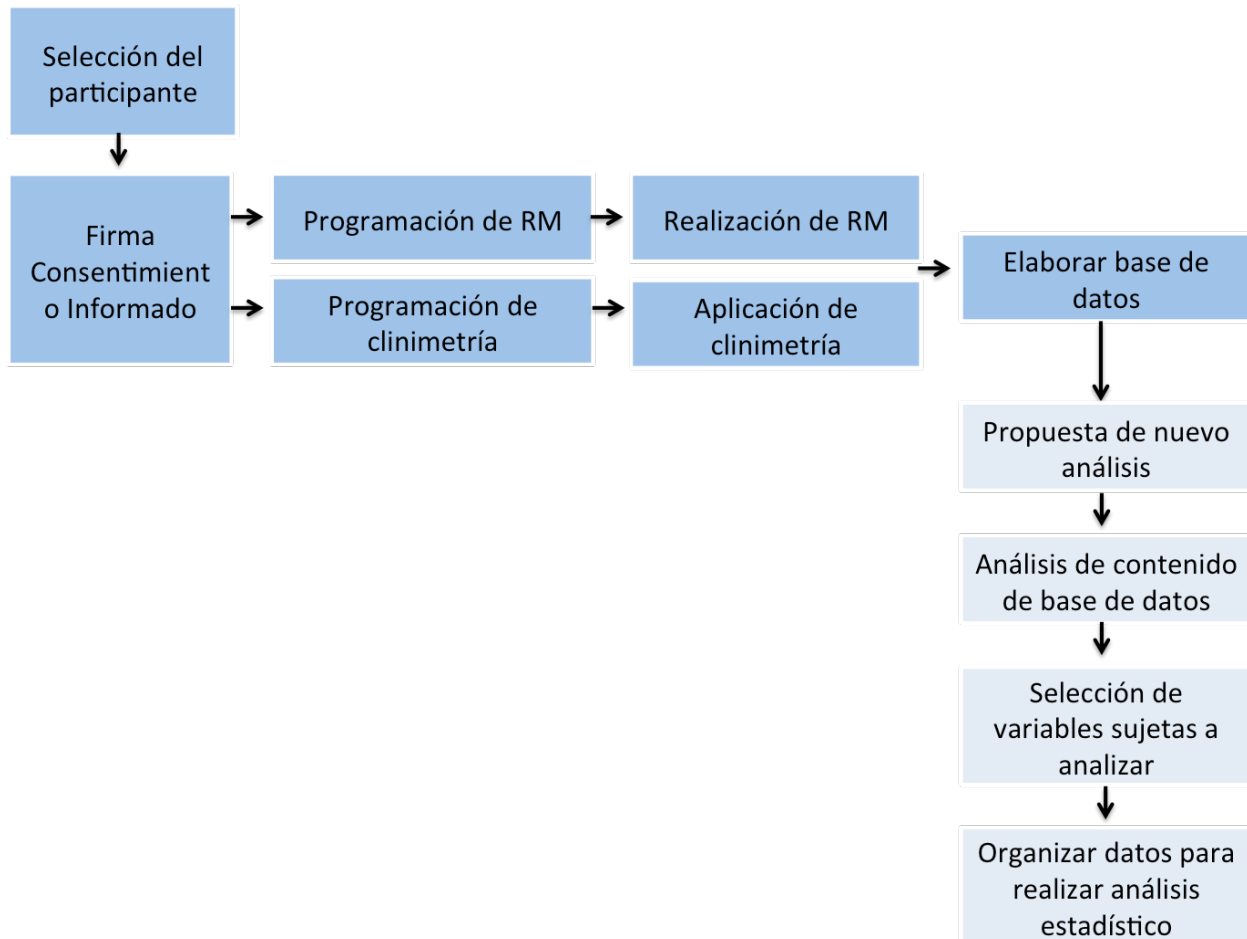


Figura 2 Procedimiento del estudio. RM=Resonancia Magnética.

Los datos fueron recibidos directamente del M. en C. Juan Francisco Flores Vázquez, investigador coordinador y quien funge la función de tutor metodológico del presente trabajo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio a realizar será un análisis secundario de una base de datos de un estudio comparativo de tipo observacional, descriptivo y transversal. Se pretende describir un fenómeno dentro de una población de estudio y conocer su distribución en la misma. No existe ninguna intervención por parte de los investigadores, limitándose únicamente a la medición del fenómeno y describirlo. Asimismo, se adquirieron los datos en un momento definido del tiempo (Veiga de Cabo et al., 2008).

POBLACIÓN Y MUESTRA

Muestra: Participantes con deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA) en estadio leve.

Muestra: No probabilística, por conveniencia. Se incluyeron 34 sujetos (n=34), en dos grupos: 18 participantes con DCL y 16 participantes con EA.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se analizarán los datos de una población cuyos criterios de selección fueron los siguientes. Se incluyeron a hombres y mujeres, de entre 60 y 76 años, con una escolaridad mínima de seis años, que hablaran español con fluidez, resultado de test Mini-mental de Folstein $\geq 16/30$, escala de depresión geriátrica de 30 puntos < 11 puntos, que contaran con un informante capaz de responder las evaluaciones clinimétricas durante todo el estudio y que aceptaran su participación voluntaria en el estudio. Se excluyó a los participantes que contaran con el diagnóstico de cualquier enfermedad neurológica que permitiera sospechar fallas cognitivas distinta a una enfermedad neurodegenerativa del tipo de la Enfermedad de Alzheimer, así como con alguna comorbilidad médica, metabólica, neurológica o psiquiátrica descontrolada, que mantuvieran el consumo activo de alguna

sustancia psicoactiva a excepción de tabaco, la presencia de prótesis, dispositivo metálico, marcapasos o implantes cocleares intracraneales y que no lograran o presentaran alguna contraindicación para completar el protocolo. Asimismo, los criterios de eliminación considerados fueron la solicitud del participante por abandonar el estudio y la presencia de incidentes adversos que deterioraran la salud del paciente y que lo imposibilitaran a completar el protocolo.

Para identificar participantes con EA y DCL, se utilizaron los criterios de la National Institute on Aging - Alzheimer's Association del 2011 para el diagnóstico de los participantes con EA (McKhann, 2012) y el deterioro cognitivo leve con evidencia de riesgo aumentado para EA (también llamado DCL debido a Alzheimer) (Albert et al., 2011).

METODOLOGÍA

MEDICIONES Y VARIABLES

Para el tamizaje de los sujetos del estudio se utilizó el examen Mini-mental de Folstein (Folstein et al., 1975), la prueba más utilizada para la evaluación del estado cognoscitivo general de participantes con demencia (Tombaugh & McIntyre, 1992). Se trata de una prueba práctica, de sencilla aplicación que evalúa a grandes rasgos dominios de orientación, cálculo, memoria de trabajo, memoria reciente, lenguaje (repetición, nominación, escritura, lectura) y construcción visuo-espacial. Se determinó un puntaje mayor a 16 (de 30 puntos) para incluir a los participantes ya que este puntaje determina un deterioro cognoscitivo que no es lo suficientemente severo para impedir que los participantes lleven a cabo las pruebas neuropsicológicas correspondientes al estudio. Se utilizó también la versión

traducida al español de la Escala de Depresión Geriátrica (Geriatric Depression Scale) de 30 puntos (Yesavage & Sheikh, 1986), un instrumento clinimétrico ampliamente utilizado para detectar depresión en adultos mayores, utilizando el punto de corte de 10 puntos o menos para determinar que el sujeto no cursa con depresión, el cual presenta una sensibilidad de 94% y una especificidad de 81% (DeMers et al., 2014); esto con el objetivo de descartar depresión en los sujetos de estudio.

EVALUACIÓN DE LA APATÍA

Para la identificación y evaluación de alteraciones propias del síndrome disejecutivo conductual se utilizará el Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual (VER ANEXO 3), 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 instrumento permite la validación de los criterios del síndrome disejecutivo ya que permite obtener una adecuada discriminación entre participantes y controles, así como permitir una adecuada predicción de pérdida de autonomía (Godefroy et al., 2010). Este cuestionario mide 12 dominios conductuales, de los cuales los tres primeros ítems se refieren acerca de las diferentes dimensiones de la apatía, y son: 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. Estos tres ítems se refieren a las características cognitiva, afectiva y conductual de la apatía. El

inventario fue adaptado transculturalmente y validado por el equipo de investigación para su uso en población mexicana.

Al informante se le interroga una pregunta de tamizaje en relación al dominio a estudiar, si dicha respuesta es positiva, se procede a interrogar al dominio con 8 preguntas más. Para cada dominio con al menos 1 respuesta positiva, el informante debe calificar la frecuencia y la gravedad del dominio (1: ocasional, menos de una vez por semana; 2: a veces, aproximadamente una vez por semana; 3: frecuente, varios días a la semana pero no a diario; 4: muy frecuente, diario) y su gravedad en la vida cotidiana (1: leve; 2: moderado; 3: mayor). Se trata de una variable dimensional por lo tanto, la calificación obtenida en el dominio de apatía-abulia se encuentra entre 0 y 12 puntos, el índice se obtiene al multiplicar la frecuencia por la gravedad del dominio (Godefroy et al., 2010) (ver ANEXO 3).

ADQUISICIÓN Y PROCESAMIENTO DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Las resonancias magnéticas se adquirieron utilizando un escáner SIEMENS Skyra de 3 Tesla (Erlangen, Alemania) con una bobina de cabeza de 20 canales. Las imágenes ponderadas en T1 se obtuvieron utilizando una secuencia MPRAGE 3D (TR / TE: 2300 / 2,45 ms; FOV: 256 mm²; matriz: 256 x 256; tamaño de vóxel: 1 mm³). El preprocesamiento incluyó eliminación de ruido y corrección de inhomogeneidad de intensidad. Las imágenes ponderadas en T1 se procesaron utilizando la caja de herramientas VBM-FSL. El procesamiento de imágenes T1 incluyó la extracción del cerebro, la segmentación del tipo de tejido, la creación de una plantilla de materia gris específica del estudio, el registro de todas las imágenes de materia gris en la plantilla, la modulación jacobiana y el suavizado. Es de destacar que la inclusión del

paso de modulación jacobiana en la tubería de procesamiento maneja la variabilidad en el tamaño de la cabeza de los sujetos a nivel local, eliminando la necesidad de controlar o corregir por ICV. Las regiones de interés de la materia gris (RDI) del hipocampo bilateral y la corteza cingulada se definieron utilizando los atlas corticales y subcorticales de Harvard-Oxford (Desikan et al., 2006). Primero, cada RDI se erosionó para reducir su tamaño de acuerdo con la región anatómica en el espacio estándar; luego, todas las RDI se binarizaron. Estas RDI se utilizaron para extraer la densidad media de materia gris (DMG).

Las imágenes ponderadas por DTI se obtuvieron utilizando una secuencia eco-planar de spin-eco de 64 direcciones (TR / TE: 5.000 / 102ms; FOV: 220 mm²; matriz: 100 x 100; tamaño del vóxel: 2,2 mm³). El preprocesamiento de la imagen DTI incluyó un primer paso de eliminación de ruido utilizando un filtro de medios no locales en bloque, después del cual, se corrigió el movimiento del sujeto, la creación de una máscara binaria y el ajuste del tensor de difusión para obtener los mapas de difusividad y anisotropía escalar utilizando la caja de herramientas del TBSS-FSL. Los mapas de FA y DM se registraron de forma no lineal en el espacio estándar MNI siguiendo los pasos de TBSS. Las RDI de materia blanca del haz del cíngulo bilateral se definieron utilizando el atlas de etiquetas de materia blanca JHU-DTI-81 (Wakana et al., 2007). Primero, cada RDI se erosionó para reducir su tamaño de acuerdo con la región anatómica en el espacio estándar de MNI; luego, todas las RDI se binarizaron. Estas RDI se utilizaron para extraer la media de FA o DM de los tractos de materia blanca específicos.

VARIABLES Y TIPO DE VARIABLES

Tabla 2 Variables y tipos de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categoría de la variable	Instrumento
Edad	Tiempo vivido de una persona desde el momento de su nacimiento	Tiempo vivido en años del participante al momento de la valoración.	Cuantitativa, numérica	0-99 años	Entrevista
Sexo	Conjunto de las cualidades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Características de los participantes que los dividen en hombres y mujeres.	Nominal, dicotómica	Hombre, mujer	Entrevista
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a un sistema escolarizado para estudiar y aprender.	Número de años de estudio dentro de un sistema educativo formal	Dimensional, discreta	Años de escolaridad	Entrevista
Diagnóstico	Análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud	Nominal, compuesta	Deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer probable, controles sanos	Historia clínica, entrevista
Funcionamiento cognitivo global	Capacidad cognitiva o proceso mental superior	Documentación por psicología de los dominios cognitivos afectados	Ordinal compuesta (componentes MMSE)	De 1 a 30 puntos, se ha establecido por encima de 25 como normal, con modificaciones	Test Mini-Mental de Folstein (MMSE)

				que corresponden a una escolaridad menor de 6 años.	
Depresión	Trastorno afectivo	Escala de depresión geriátrica de 30 puntos	Un puntaje de 0-4 se considera normal, 5-8 indica depresión leve, 9-11 indica depresión moderada. Se excluirán los sujetos con depresión severa (puntaje de 11 o más)	Depresión	Escala de depresión geriátrica de 30 puntos
Gravedad de apatía	Síntoma neuropsiquiátrico	Magnitud del trastorno del interés o motivación, incluyendo una falta de emoción y falta de entusiasmo.	Ordinal, dimensional. Se obtendrá un puntaje entre 0 y 12 dependiendo de la frecuencia y la gravedad de las tres primeras preguntas del Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual.	Apatía	Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual
Anisotropía fraccional	Medida que refleja la integridad de las fibras de los tractos de sustancia blanca cerebrales.	Medida de la restricción y el direccionamiento del movimiento libre del agua en los tractos de sustancia blanca cerebral.	Cuantitativa continua	0 (sin anisotropía) a 1 (máxima anisotropía). A mayor anisotropía fraccional se asocia mayor integridad de sustancia blanca.	IMR DTI
Volumen	Magnitud métrica de la cantidad de un espacio tridimensional delimitado.	Porcentaje encefálico de las estructuras neurales de interés.	Cuantitativa continua	Porcentaje encefálico de las estructuras cerebrales como cíngulo anterior y posterior e hipocampo.	IMR VBM

MEDICIONES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Se analizaron las imágenes de resonancia magnética del estudio previamente mencionado, específicamente secuencias T1 tridimensionales MPRAGE y secuencias de difusión DWI en 32 direcciones. Las imágenes fueron obtenidas en un scanner Siemens Skyra de 3 Tesla, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez previo consentimiento de los participantes del estudio. De las secuencias T1 MPRAGE se obtuvieron mediciones volumétricas de regiones de interés de la corteza cerebral, mientras que de las secuencias DWI se obtuvieron valores de anisotropía fraccional de sustancia blanca, una medición que permite estimar la integridad estructural de tractos específicos. Las regiones de interés fueron definidas utilizando los atlas “Harvard-Oxford Structural Atlas” para las regiones de corteza cerebral, y “JHU White-Matter Tractography Atlas” para los tractos de sustancia blanca. Estas regiones de interés se definieron en zonas en las que previamente se han descrito asociaciones con apatía, es decir, regiones mediales (cíngulo anterior y posterior) e hipocampo.

Procesamiento de neuroimagen

Las imágenes T1 MPRAGE fueron procesadas utilizando el software FSL 5.0. Se siguieron los siguientes pasos, los cuales pueden consultarse en el manual de usuario de Voxel-Based Morphometry de FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM/UserGuide>). Primero, se exportaron las imágenes DICOM obtenidas del scanner a formato NIFTI para su procesamiento. Posteriormente, se llevó a cabo la extracción cerebral por medio del comando `fslvbm_1_bet`, probando diferentes umbrales para lograr la extracción completa de la imagen cerebral sin pérdida de materia encefálica. Luego, se creó un modelo específico de la corteza cerebral por medio del comando `fslvbm_2_template`. Por

último, se registraron todas las imágenes al modelo previamente mencionado, y se modularon y suavizaron las imágenes para poder llevar a cabo el análisis estadístico del volumen de las regiones de interés, por medio del comando `fslvbm_3_proc`. Las imágenes DWI se procesaron utilizando los softwares MatLab R2020b y FSL 5.0. Primero, se realizó una corrección de ruido utilizando el DWI Denoising Software (Coupe et al., 2008), posteriormente, se siguieron los pasos de preprocesamiento de DTIFIT en FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT/UserGuide>). Estos consisten en la creación de una máscara del cerebro usando el comando `bet`, la corrección de distorsiones por movimiento de sujetos usando el comando `eddy_correct`, y al registro de imágenes de tensor de difusión con el comando `dtifit`.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descriptivo: Se describen los datos por medio de medias (M), medianas (Mdn), rangos intercuartiles (IQR) y rangos de valor (Rng). Para la descripción y comparación de las características demográficas y clínicas se utilizaron las pruebas U de Mann-Whitney para el análisis de variables continuas (edad en años, volumen intracraneal (VIC) y puntaje MMSE) y pruebas de Chi-cuadrada para variables dicotómicas (sexo).

Analítico (inferencial): Para las comparaciones de grupo (DCL con apatía y DCL sin apatía; EA con apatía y EA sin apatía) del promedio de densidad de materia gris o FA de materia blanca en cada ROI, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Los valores a analizar de neuroimagen se obtuvieron promediando los valores (volumen, anisotropía fraccional) de las regiones de interés. Se definió un alfa de 0,05 para los hallazgos estadísticamente significativos. En el caso de hallazgos estadísticamente significativos, se realizó un análisis de Tasa de Descubrimiento Falso y se presentará el valor p ajustado de Benjamini-Hochberg.

Cronograma de actividades

2020		
Octubre	Noviembre	Diciembre
Reclutamiento de participantes, evaluación clinimétrica y de métodos de imagen (no correspondiente a esta tesis). Análisis primario de datos (no correspondiente a esta tesis).	Procesamiento y análisis de datos	Procesamiento y análisis de datos
Consulta de bases de datos, entranamiento en técnicas de neuroimagen con procesamiento de datos		
2021		
Enero-Julio	Julio-Diciembre	
Procesamiento y análisis de datos. Reporte de datos, escritura de resultados.	Reporte de datos, escritura de resultados.	
Consulta de bases de datos	Asistir en análisis de resultados clinimétricos y de imagen	Reporte de resultados, escritura de tesis
2022		
Enero-Marzo		
Reporte de resultados, escritura artículo de investigación.		
Consulta de bases de datos	Análisis de resultados clinimétricos y de imagen	Reporte de resultados, escritura artículo de investigación.

Figura 3 Cronograma de actividades

Flujograma de actividades

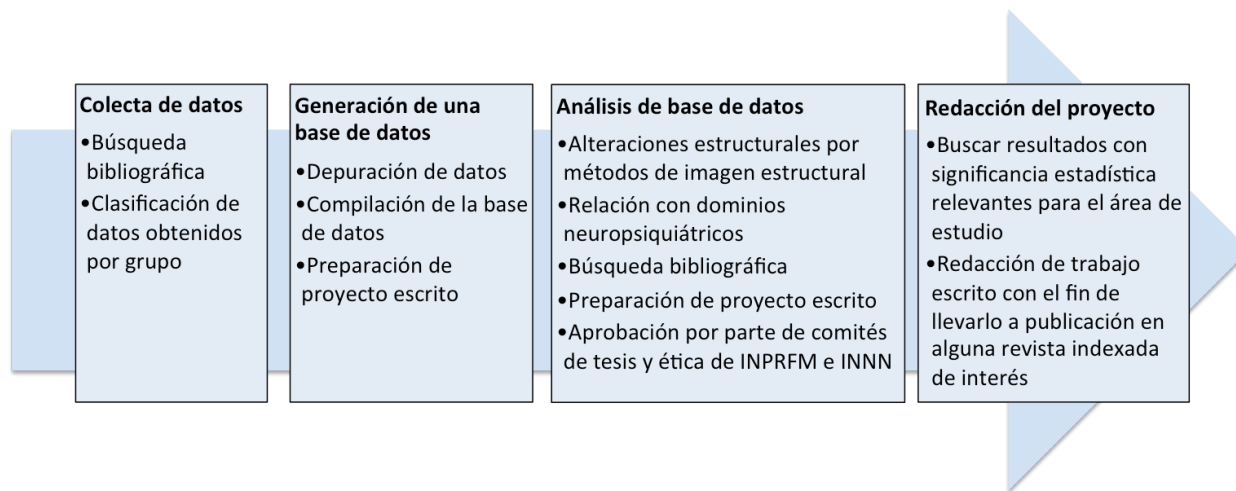


Figura 4 Flujograma de actividades

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La obtención de la base de datos de este proyecto se realizó para el proyecto de doctorado del Dr. Juan Francisco Flores Vázquez titulado "Estudio de las alteraciones ejecutivas en participantes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, y sus correlatos en resonancia magnética estructural y funcional, y electroencefalograma cuantitativo", previamente aceptado por el comité de ética hospitalaria del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (ANEXO 1 y 2). Antes del ingreso a este proyecto de investigación, se solicitó al participante, si estaba en condiciones de otorgarlo o a su familiar si así procedía, su aceptación en la participación de este, previa información del estudio del cual se recabó la base de datos. Los sujetos que no desearon participar en el estudio no tuvieron repercusiones en la atención que recibían en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Los sujetos que resultaron con

algún trastorno psiquiátrico se les otorgó la opción de tratamiento. Todos los procedimientos se encontraron 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”.

Para el fin de elaboración del presente proyecto de tesis no se tuvo contacto con datos personales de los participantes ni de sus familiares, únicamente se utilizó la base de datos la cual no contenía información personal de los participantes, ni ningún dato personal, es decir, Cualquier información concerniente a una persona física identificada o identificable. Aún así se manejó dicha información como datos sensibles de acuerdo con la Ley de protección de datos personales en posesión de los particulares, Capítulo I, artículo 3, fracción VI (aquellos datos personales que pueden revelar aspectos como estado de salud presente).

BENEFICIOS

Esta investigación tiene una serie de beneficios potenciales individuales, así como beneficios generales a la población.

- Beneficios directos: el participante recibió información directa acerca del diagnóstico y posibles tratamientos accesibles a este.
- Beneficios indirectos: De la presente investigación se generarán conocimientos para identificar bases neuroanatómicas involucradas en los procesos de neurodegeneración y de esta manera promover la salud de futuros pacientes. Además, esta investigación aportará conocimiento en beneficio de la ciencia y de la sociedad.

RIESGOS

Los posibles riesgos para el análisis de una base de datos son nulos. Durante la obtención de los resultados de dicha investigación no se reportaron complicaciones durante la obtención de la información de las pruebas clinimétricas así como al obtener los estudios de imagen por resonancia magnética. No se presentaron eventos adversos durante o posterior de la misma.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, título segundo, Capítulo I, Artículo 17, la presente investigación es una Investigación sin riesgo, ya que se trata de un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y es uno en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el presente análisis secundario de una base de datos.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- Se realizó un análisis del DTI de las resonancias magnéticas que se realizaron para el protocolo "Comparación de la técnica de segmentación por corrimiento de media vs segmentación manual de lóbulo temporal, hipocampo y bulbo olfatorio en participantes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve. Estudio de imagenología por resonancia magnética a 3 tesla" (Registro INNN 102/15), que se incluyeron en el estudio piloto (30 sujetos en 3 grupos: 10 controles, 10 DCL y 10 EA).

- Se aprobó el pago de las IRMs con técnicas adicionales avanzadas por parte del Laboratorio de Neuropsiquiatría Conductual del Centro Médico Universitario de

Groningen, como parte de una colaboración en programa doctoral entre esta universidad y la UNAM.

RESULTADOS

Como se menciona anteriormente, este estudio es un análisis secundario de una base de datos del Laboratorio de demencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. En este estudio se buscó identificar cambios estructurales en regiones de interés identificados en estudios de neuroimagen por MBV y DTI en pacientes con DCL y EA relacionados con la presencia y gravedad de los tres dominios de la apatía.

Características sociodemográficas

Para fines de este proyecto se contó con la participación de 34 sujetos (n=34), encontrándose que la edad promedio de los participantes fue de 68.97 años de edad (con edades entre los 60 y 76 años). En el grupo de DCL (n=18), de los cuales 6 participantes fueron mujeres, se encontró que la mediana de edad fue de 70.5 (con edades entre los 60 y los 75 años) (IQR=6.750). Para el grupo de EA (n=16, de los cuales 6 participantes fueron mujeres), se reportó que la mediana de edad fue de 67.0 años (edades entre los 60 y 76 años de edad) (IQR=10.0). En cuanto a la escolaridad media de los participantes, se encontró que para el grupo de DCL, la mediana de escolaridad fue de 12.0 años (IQR=6.750), mientras que para el grupo de EA, esta se encontraba en 10.0 años (IQR=7.0). Los resultados de la prueba de tamizaje cognitivo (MMSE), mostraron una mediana de 27.0 en el grupo de DCL (IQR=2.0), mientras que para el grupo de EA, la mediana resultó en 21.0

(IQR=4.250). Mientras tanto, la mediana del VIC para el grupo de DCL fue de 1297.357 (IQR=115.153) y para el grupo de EA el resultado fue de 1321.852 (IQR=110.663). Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas, y en la Tabla siguiente se presentan la media, los rangos, las estadísticas de prueba con los valores de p.

Tabla 3 Variables sociodemográficas

Variable	χ^2	W	p
Sexo	0.007	-	0.934
Edad	-	151.50	0.808
VIC	-	117.00	0.365
MMSE	-	250.50	<.001
Escolaridad	-	157.00	0.661

Nota: Prueba U de Mann Whitney

Los valores están presentados como medianas (M), desviación estandar (DE), rangos intercuartiles (IQR). Prueba estadística y valores p para edad escolaridad, MMSE y VIC corresponden a la prueba U de Mann-Whitney. La prueba estadística para sexo y valor p corresponde a la prueba de chi cuadrada (χ^2). DCL, Deterioro cognitive leve, EA, Enfermedad de Alzheimer, MMSE, Mini-Mental State Examination; VIC, Volumen intracranial.

Tabla 4 Resultados

	Edad		VIC		MMSE		Años Escolaridad	
	DCL	EA	DCL	EA	DCL	EA	DCL	EA
n	18	16	18	16	18	16	18	16
Mediana	70.500	67.0	1297.357	1321.852	27.0	21.0	12.0	10.0
DE	4.984	5.715	101.384	98.025	1.505	3.596	3.590	4.328
IQR	6.750	10.0	115.53	110.663	2.0	4.25	6.750	7.0
Mínimo	60.0	60.0	1058.873	1184.080	25.0	17.0	6.0	6.0
Máximo	75.0	76.0	1466.838	1519.175	30.0	30.0	17.0	20.0

Los valores están presentados como medianas (M), desviación estandar (DE), rangos intercuartiles (IQR).

Al analizar la correlación de la presencia de apatía global en los participantes con la densidad de materia gris en hipocampo bilateral, se reportó que esta correlación fue positiva, encontrándose $\rho = 0.229$, sin embargo, esta correlación no fue estadísticamente significativa ($p = 0.192$). En esta misma región de interés, pero al analizar la apatía global con la FA, tampoco se halló correlación lineal ($\rho = -0.238$), sin obtener significancia estadística ($p = 0.111$). De la misma manera se analizó la apatía global con la región de interés del cíngulo bilateral, sin encontrarse correlación con la densidad de materia gris ni con la FA ($\rho = 0.163$ y $\rho = -0.160$, respectivamente) y ninguno de estos alcanzó significancia estadística ($p = 0.356$ y $p = 0.372$, respectivamente).

En cuanto al primer dominio de apatía estudiado, correspondiente a la apatía conductual, se encontró una correlación positiva con la densidad de materia gris tanto en las regiones de interés del hipocampo bilateral, como en cíngulo anterior, hallándose $\rho = 0.170$ y $\rho = 0.201$, respectivamente. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos, encontrándose $p = 0.336$ y $p = 0.255$. De la misma manera, en los participantes que se encontró la presencia del primer dominio de apatía, se halló una correlación negativa en la FA tanto en regiones de hipocampo bilateral así como en cíngulo bilateral, obteniéndose una $\rho = -0.239$ ($p = 0.180$) para FA de hipocampo bilateral y $\rho = -0.127$ ($p = 0.481$), por lo que estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

En el grupo del segundo dominio de apatía, refiriéndose a la apatía cognitiva, no se encontró una correlación lineal para la región de interés de hipocampo bilateral en la densidad de materia gris, ($r = 0.006$ y $p = 0.975$), mientras que para la región de cíngulo bilateral, se encontró $r = -0.026$ sin obtener significancia estadística por $p = 0.884$. Asimismo, para el estudio del segundo dominio de apatía en relación con alteraciones en la FA en hipocampo bilateral y cíngulo bilateral, se encontró $r = -0.157$ ($p = 0.328$) y $r = -0.145$ ($p = 0.420$), respectivamente.

Finalmente, para el tercer dominio de apatía, considerado el dominio afectivo, no se encontró correlación con la densidad de materia gris de hipocampo y cíngulo bilateral, obteniendo $r = 0.378$ y $r = 0.271$, respectivamente. Sin embargo, para la región del hipocampo bilateral, este resultado alcanzó significancia estadística $p = 0.028$ (ver Figura 1), mientras que para la región del cíngulo, el resultado no logró ser estadísticamente significativo ($p = 0.217$). De la misma manera, al analizar los resultados de la FA en las mismas regiones de interés, observamos que no se encontró una correlación lineal positiva, observando que en la región hipocampal $r = -0.220$ y en la región del cíngulo bilateral $r = -0.044$, ninguno de estos logrando ser estadísticamente significativos ($p = 0.382$ y $p = 0.808$, respectivamente).

Volumen hipocampo bilateral

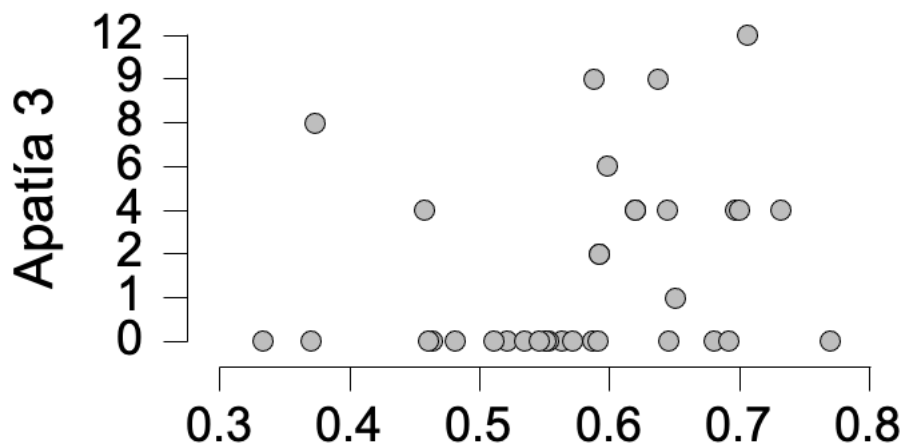


Figura 5 Correlación de la densidad de materia gris del hipocampo bilateral con el tercer dominio de apatía (ρ de Spearman = 0.378), estadísticamente significativo ($p = 0.028$)

Tabla 5 Resultados

Variable			Apatía 1	Apatía 2	Apatía 3	Apatía Total
1. Volumen hipocampo bilateral	Rho de Spearman		0.170	0.006	0.378	0.229
	p		0.336	0.975	0.028	0.192
2. FA hipocampo bilateral	Rho de Spearman		-0.239	-0.157	-0.220	-0.283
	p		0.180	0.382	0.382	0.111
3. Volumen cingulo bilateral	Rho de Spearman		0.201	-0.026	0.217	0.163
	p		0.255	0.884	0.217	0.356
4. FA cingulo bilateral	Rho de Spearman		-0.127	-0.145	-0.044	-0.160
	p		0.481	0.420	0.808	0.372

DISCUSIÓN

La apatía es un síntoma neuropsiquiátrico del síndrome disejecutivo conductual de los trastornos neurocognitivos como DCL y EA, es discapacitante. A pesar de ello se conoce relativamente poco sobre los cambios cerebrales estructurales. Debido a ello se planteó como objetivo del presente estudio identificar la asociación entre la gravedad de apatía y cambios neurales estructurales en regiones de interés a estudiar: regiones mediales (cíngulo anterior y posterior) e hipocampo al utilizar estudios de resonancia magnética estructural y por tensor de difusión, las cuales son técnicas novedosas y seguras para los sujetos en el estudio volumétrico y de fracción de anisotropía cerebral.

De acuerdo con los resultados que se presentan, no encontramos datos estadísticamente significativos que correlacionaran la presencia y gravedad de apatía con alteraciones volumétricas y de anisotropía fraccional en las regiones de interés estudiadas, el cíngulo y el hipocampo bilateral. Sin embargo, al estudiar el dominio afectivo de la apatía, si bien, no se encontró una correlación, fue el único dato que alcanzó la significancia estadística. Los grupos fueron comparables entre si debido a que no diferían significativamente por edad, distribución por sexo, puntuación MMSE o ICV.

Un hallazgo importante de este trabajo es que se muestra una conservación en cuanto a las estructuras tanto de sustancia blanca como sustancia gris tanto en los

cíngulos anterior y posterior como en el hipocampo en pacientes que presentan apatía como síntoma neuropsiquiátrico del DCL y EA. Esto nos permite sugerir que estas regiones no se encuentran involucradas en los procesos cognitivo, afectivo y conductual de la apatía, distinto a lo planteado en nuestra hipótesis, la cual indicaba que la gravedad en los dominios de apatía en sujetos con DCL y EA se asociaba a cambios estructurales en dichas regiones identificados en estudios de neuroimagen por MBV y DTI.

La tesis del presente trabajo se encuentra basada en estudios previos como los de Bruen y colaboradores (Bruen et al., 2008), quienes mencionan que la presencia de apatía se asoció con pérdida en la densidad de materia gris en el cíngulo anterior y corteza frontal bilateral, la cabeza del núcleo caudado izquierdo y putamen bilateral, además de pérdida neuronal prominente en estructuras mediales laterales como el hipocampo. Mientras que Stanton y colaboradores (Stanton et al., 2013) encontraron que en la apatía conductual, como reducción en la iniciativa, se encontraba asociada específicamente con disminución del volumen del cíngulo anterior y corteza orbitofrontal ventromedial, mientras que la apatía emocional se asoció con atrofia de ínsula izquierda. Además, describe un volumen reducido en regiones parahipocampales como el giro parahipocampal izquierdo, mientras que en nuestro estudio, se estudia únicamente el hipocampo bilateral, como región de interés y no las regiones parahipocampales. De la misma manera, al estudiar bilateralmente las estructuras, no se encontraron resultados de correlación, lo cual posiblemente hubiera resultado lo contrario al analizar específicamente los lados derecho e izquierdo por separado.

Por otro lado, Cacciari y colaboradores (Cacciari, Moraschi, Di Paola, Cherubini, Orfei, et al., 2010) identificaron una correlación positiva en tres áreas: fascículo uncinado, fascículo longitudinal medio y el fascículo longitudinal inferior, así como en materia blanca paratalámica, fornix y cíngulo posterior. Por lo tanto, en estudios a futuro, podría ser de interés el poder estudiar los fascículos longitudinales inferior y medio como regiones de interés, ya que fueron áreas que no se incluyeron en el presente estudio. Por otro lado, en cuanto al estudio de la FA, Hahn (Hahn et al., 2013) y colaboradores demostraron que la severidad de la apatía se correlacionaba negativamente con valores de FA en cíngulo anterior y posterior izquierdos, mientras que Ota (Ota et al., 2012) identificó correlaciones estadísticamente negativas entre la presencia de apatía y valores de FA en el cíngulo anterior derecho, lo cual no fue consistente con los resultados encontrados en nuestro estudio.

Otras áreas de interés fueron las estudiadas por Agüera y colaboradores, quienes analizaron en un estudio multimodal de RM la severidad de la apatía en su dominio emocional en regiones como el cuerpo caloso y cápsula interna anterior derecha. Además, encontraron que el dominio cognitivo de la apatía se asociaba con daño isquémico en la región frontal derecha periventricular. (Agüera-Ortiz et al., 2017)

Algunas limitaciones del presente estudio fueron el número de participantes de la muestra, el cual anticipa problemas en la generalización de los resultados. Existe evidencia que para detectar las asociaciones cerebro-conducta y la reproducibilidad, se requieren muestras con miles de individuos (Marek et al., 2022), sin embargo, se considera que con un promedio de 30 resonancias por

grupo (muestras pequeñas) a estudiar puede ser suficiente para que los tamaños de efecto medio logren representar significancia con una potencia del 80% y un valor de α de 0.05, de esta manera se apunta a la posibilidad de que esto representa un valor optimista y viable para seguir estudiando sobre la hipótesis que hemos planteado este estudio (Marek et al.,2022; Poldrack et al; 2017)

Asimismo, de acuerdo con estudios previos, se deben estudiar las interacciones con otras regiones de interés tales como regiones corticales prefrontales y frontales, así como estructuras subcorticales tales como regiones periventriculares, paratalámicas y en cápsula interna bilaterales (Agüera-Ortiz et al., 2017; Cacciari, Moraschi, Di Paola, Cherubini, Orfei, et al., 2010; Stanton et al., 2013). De esta manera es que consideramos como una posibilidad futura el seguir realizando nuevas correlaciones relacionadas a nuestra propuesta de investigación. Otra de las limitaciones posibles fue el uso de FA en técnicas de difusión como método de detección insuficiente al estudiar estructuras del cíngulo, requiriendo mediciones más específicas que rastreen las fibras de materia blanca de manera más confiable (Douaud et al., 2011; Jeurissen et al., 2014) por lo que también planteamos la posibilidad analizar los cambios longitudinales de la conectividad estructural e incluso funcional y su relación a los cambios clínicos de los pacientes en un futuro.

CONCLUSIONES

En conclusión, en el presente estudio, si bien, no se encontraron correlaciones entre la presencia de la apatía con cambios neurales estructurales en regiones hipocampales y de cíngulo bilaterales, se trata de un hallazgo que no corresponde

con la literatura reciente acerca del tema. Por lo tanto, nos mantenemos optimistas al considerar que es necesario ampliar este estudio al seguir estudiando cambios estructurales tanto en sustancia gris como blanca, y su relación a los cambios clínicos en cada grupo, así como a determinar los cambios longitudinales de la conectividad estructural y funcional. Es posible que poblaciones más grandes permitan identificar la asociación entre la presencia y gravedad de la apatía y cambios neurales estructurales en pacientes con DCL y EA. De ser así, se apunta a aportar a grandes bases de datos que permitan generar mapas cerebrales precisos de activación de resonancia magnética estructural específicos para cada síntoma considerando de esta manera lo ya reportado en la literatura que explica como muchos vínculos fundamentales entre el cerebro humano y la conducta han logrado descubrir y replicar sus resultados utilizando muestras pequeñas de neuroimagen.

ANEXO 1



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ



"Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

OFICIO N° CEI/013/19
ASUNTO: PROTOCOLO N° 116/16.

Comité de Ética en Investigación

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa
Presidente

Dra. Helgi Jung Cook
Vicepresidente

M.en C. Adriana Ochoa
Secretaría

Vocales:

Titular
Dra. Marie-Catherine Boll W
Suplente
Dra. Iris Martínez Juárez

Titular
Dr. Daniel San Juan Orta
Suplente
M. en C. Iván Pérez Neri

Titular
Dra. Mariana Espinola Nadurille
Suplente
Dr. Luis Manuel Pesci Eguía

Titular
Dra. Zoila Trujillo de los Santos
Suplente
M.E. Guadalupe Nava Galán

Titular
Dra. Alejandra Sánchez Guzmán
Suplente
Mtra. Claudia García Pastrana

Titular
Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Suplente
M. en C. Mireya Chávez Oliveros

Titular

Suplente
Dr. Daniel Craíl Melendez

Representante de Servicios de Salud:

Dr. Antonio Torres Ruiz

Consejo Consultivo:

Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
M. en C. T.S. Francisco Calzada Lemus
Rosario Corona Cao Romero

Ciudad de México, 22 de enero del 2019.

DRA. ANA LUISA SOSA ORTZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE

Estimada Dra. Sosa Ortiz:

Con fecha 21 de enero de 2019, recibimos el oficio No. DIC/5/19, firmado por la Dra. María Lucinda Aguirre Cruz, Directora de Investigación, en que solicita la valoración de este Comité, a la **Enmienda 1** de fecha 11 de junio de 2018 al Protocolo de Investigación No. 19/18 intitulado: "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, Y SUS CORRELATOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL, Y ELECTROCEFALOGRAMA CUANTITATIVO", en virtud de que fue aprobado por el Comité de Investigación.


La opinión de nuestros evaluadores concuerda con que dicho documento cumple con los elementos necesarios por lo que, en consecuencia, este Comité lo **APRUEBA**.

Se recuerda al investigador que, al llevar a cabo este proyecto, contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Quedamos de usted

ATENTAMENTE


DR. NICASIO ARRIADA MENDICOA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN.


M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA

ANEXO 2



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de investigación

Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez
Presidente

Dra. Dinora Fabiola González Esquivel
Secretario

VOCALES

Titular
Dr. Pablo León Ortiz
Suplente
Dr. Daniel Crail Meléndez

Titular
Dra. Verónica Pérez de la Cruz
Suplente
Dr. Aurelio Jara Prado

Titular
Dra. Sonia Iliana Mejía Pérez
Suplente
Dra. Karina Carrillo Loza

Titular
Dr. Edgar Rangel López
Suplente
Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias

Ciudad de México, 16 de marzo de 2022

DR. ANA LUISA SOSA ORTÍZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 07/22 titulado: **"Apatía y cambios cerebrales estructurales medidos por resonancia magnética en deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer"**, ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 15 marzo 2022 como:

"APROBADO"


No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta junio 2022 según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.



ATENTAMENTE


DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN


DRA. DINORA FABIOLA GONZÁLEZ ESQUIVEL
SECRETARIO

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez



ANEXO 3

El siguiente es el Inventario del Síndrome Disejecutivo Conductual por Godefroy & GREFEX, 2008, adaptado transculturalmente a la población mexicana (Sosa & Flores, 2016).

1. ¿Tiene dificultad para realizar sus actividades de forma espontánea, aunque sean actividades simples y cotidianas que podría realizar sin ningún problema? 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.

2. ¿Tiene dificultad para realizar o iniciar proyectos, prever y organizar actividades?

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).

3. ¿Son sus reacciones emocionales menos intensas? ¿ha perdido el interés por sus actividades? ¿se muestra indiferente con quienes le rodean?

Si se ha respondido “sí” a la pregunta inicial número 1, se valorará de manera más detallada el dominio “reducción de actividades” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

1. Reducción de actividades.

1. ¿Tiene él/ella una tendencia a hacer menos cosas que antes?

2. ¿Necesita que le insistan para poder iniciar una nueva actividad?

3. ¿Tiene dificultades para comenzar sus actividades diarias?

4. ¿Suele dejar las cosas a medias?

5. ¿Necesita que le insistan para lograr terminar las cosas que está haciendo?

6. ¿Pasa la mayoría de su tiempo en actividades pasivas como ver televisión?

7. ¿Suele limitarse a hacer únicamente lo que se le pide?

8. ¿Pasa la mayor parte de su tiempo sentado/a o acostado/a sin hacer nada?

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 2, se valorará de manera más detallada el dominio “anticipación, organización, iniciación” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

2. Anticipación, organización, iniciación

1. ¿Tiene él/ella más dificultades que antes para prever lo que va a hacer?
2. ¿Es incapaz de planear sus actividades o las de alguien más?
3. ¿Tiene más dificultades que antes para anticipar y organizar actividades poco comunes, (como vacaciones, salidas o invitaciones)?
4. ¿Tiene dificultades para intentar nuevas actividades (como una nueva receta de cocina o trabajos manuales)?
5. ¿Tiene más dificultades que antes para administrar su dinero, hacer sus compras, manejar sus citas y traslados?
6. ¿Tiene más dificultad que antes para iniciar sus actividades habituales (tareas del hogar, trabajo)?
7. ¿Depende de una manera exagerada de quienes le rodean para hacer o iniciar una actividad?
8. ¿Se conforma con responder a los estímulos externos en vez de iniciar actividades por si mismo/a?

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 3, se valorará de manera más detallada el dominio “desinterés” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

3. Desinterés

1. ¿Expresa él/ella con menor intensidad sus emociones (alegría, enojo, tristeza...)?
2. ¿Se interesa menos en sus actividades cotidianas?
3. ¿Tiene mayor dificultad para expresar su afecto?
4. ¿Se interesa menos en las actividades y los proyectos de los demás?
5. ¿Es más indiferente con su familia o amigos?
6. ¿Tiene menos entusiasmo por las actividades nuevas?
7. ¿Expresa menos sus deseos y aspiraciones?
8. ¿Se muestra indiferente con respecto a sus problemas y su futuro?

Si se ha respondido “sí” a la pregunta de cribado número 4, se valorará de manera más detallada el dominio “euforia, exceso de entusiasmo” y se evaluará la frecuencia y gravedad de esta alteración del comportamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera-Ortiz, L., Hernandez-Tamames, J. A., Martinez-Martin, P., Cruz-Orduña, I., Pajares, G., López-Alvarez, J., Osorio, R. S., Sanz, M., & Olazarán, J. (2017). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: a multimodal MRI study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 32*(8), 922–930.
<https://doi.org/10.1002/gps.4548>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia, 7*(3), 270–279.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2013). The Diagnosis of Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Focus, 11*(1), 96–106.
<https://doi.org/10.1176/appi.focus.11.1.96>
- Alonso-Vilatela, M. E., Sosa-Ortiz, A. L., & Trujillo-De los Santos, Z. (2016). Visión actual de las demencias. In *Archivos de Neurociencias* (Vol. 21, Issue Suplemento especial). <http://www.archivosdeneurociencias.com/>
- Alzheimer's Association. (2022). 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures.

Alzheimer's & Dementia, 18.

Alzheimer's Disease International. (2015). *The global impact of dementia*. 1.

<http://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/global-impact-dementia-infographic.pdf>

Ardila, A. (2013). There are Two Different Dysexecutive Syndromes. *Journal of Neurological Disorders*, 1(1). <https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000114>

Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>

Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>

Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M. J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Tolosa, E., & Junque, C. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement Disorders*, 30(5), 671–679. <https://doi.org/10.1002/mds.26137>

Balthazar, M. L. F., Pereira, F. R. S., Lopes, T. M., da Silva, E. L., Coan, A. C., Campos, B. M., Duncan, N. W., Stella, F., Northoff, G., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2014). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1237–1246. <https://doi.org/10.1002/hbm.22248>

Breijyeh, Z., Karaman, R., Muñoz-Torrero, D., & Dembinski, R. (n.d.). *molecules Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008).

- Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(9), 2455–2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>
- Cacciari, C., Moraschi, M., Di Paola, M., Cherubini, A., Donata Orfei, M., Giove, F., Maraviglia, B., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). White Matter Microstructure and Apathy Level in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 501–507. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1384>
- Cacciari, C., Moraschi, M., Di Paola, M., Cherubini, A., Orfei, M. D., Giove, F., Maraviglia, B., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). White matter microstructure and apathy level in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1384>
- Chan, R. C. K., Shum, D., Toulopoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201–216. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>
- Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(4), 425–441. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.906087>
- 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>
- Donovan, N. J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Marshall, G. A. (2014). Regional cortical thinning predicts worsening apathy and hallucinations across the alzheimer disease

spectrum. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1168–1179.

<https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.03.006>

Douaud, G., Jbabdi, S., Behrens, T. E. J., Menke, R. A., Gass, A., Monsch, A. U., Rao, A., Whitcher, B., Kindlmann, G., Matthews, P. M., & Smith, S. (2011). DTI measures in crossing-fibre areas: Increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 55(3), 880–890. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.008>

Feldman, H., Scheltens, P., Scarpini, E., Hermann, N., Mesenbrink, P., Mancione, L., Tekin, S., Lane, R., & Ferris, S. (2004). Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*, 62(7), 1199–1201.

<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000118301.92105.EE>

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.

Fujishima, M., Maikusa, N., Nakamura, K., Nakatsuka, M., Matsuda, H., & Meguro, K. (2014). Mild cognitive impairment, poor episodic memory, and late-life depression are associated with cerebral cortical thinning and increased white matter hyperintensities. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(OCT), 1–12.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00306>

Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *American Journal of Medicine*, 131(10), 1161–1169.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaconi, A. (2017). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3), 161–169.

<https://doi.org/10.1177/0706743716648296>

Geda, Y. E., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Sochor, O., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Rocca, W. A. (2014). Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *American Journal of Psychiatry*, *171*(5), 572–581.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060821>

Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, *250*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0918-2>

Godefroy, O., Bakchine, S., Verny, M., Delabrousse-Mayoux, J. P., & Roussel, M. (2016). Characteristics of Alzheimer's Disease Patients with Severe Executive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, *51*(3), 815–825.

<https://doi.org/10.3233/JAD-150971>

Hahn, C., Lim, H. K., Won, W. Y., Ahn, K. J., Jung, W. S., & Lee, C. U. (2013). Apathy and White Matter Integrity in Alzheimer's Disease: A Whole Brain Analysis with Tract-Based Spatial Statistics. *PLoS ONE*, *8*(1), 4–9.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053493>

Hernández Galván, A. (2016). El cuidador primario y los grupos de apoyo en la demencia. *Archivos de Neurociencias*, *21*, 140–145.

Hořínek, D., Štěpán-Buksakowska, I., Szabó, N., Erickson, B. J., Tóth, E., Šulc, V., Beneš, V., Vrána, J., Hort, J., Nimsy, C., Mohapl, M., Roček, M., Vécsei, L., & Kincses, Z. T. (2016). Difference in white matter microstructure in differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *140*, 52–59.

<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.010>

Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and Cognitive Impairment.

Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 30(3), 421–442. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.001>

Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., Agüera-Ortiz, L., Sweet, R., Miller, D., & Lyketsos, C. G. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 12(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.017>

Jeurissen, B., Tournier, J.-D., Dhollander, T., Connelly, A., & Sijbers, J. (2014).

Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *NeuroImage*, 103, 411–426.

Kazui, H., Takahashi, R., Yamamoto, Y., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., Sato, S., Azuma, S., Suehiro, T., Shimosegawa, E., Ishii, K., & Tanaka, T. (2017). Neural Basis of Apathy in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1403–1416.

<https://doi.org/10.3233/JAD-160223>

Kim, J. W., Lee, D. Y., Choo, I. H., Seo, E. H., Kim, S. G., Park, S. Y., & Woo, J. I.

(2011). Microstructural alteration of the anterior cingulum is associated with apathy in alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(7), 644–653. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820dcc73>

Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2021). Alzheimer Disease. In

StatPearls. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763097>

Longoria Ibarrola, M., Sosa-Ortiz, A. L., & Salinas Contreras, R. M. (2016).

Clasificación y criterios diagnósticos actuales de las demencias. *Archivos de*

Neurociencias, 21(1), 7–25.

Matsuda, H. (2016). MRI morphometry in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 30, 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.003>

McKhann, G. (2012). The Diagnosis of Dementia Due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.The

Mejia-Arango, S., & Gutierrez, L. M. (2011). Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: Data from the Mexican health and aging study. *Journal of Aging and Health*, 23(7), 1050–1074. <https://doi.org/10.1177/0898264311421199>

Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G., & Rosenberg, P. B. (2015). Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0096-3>

Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., Kramer, J. H., Van Der Vlies, A. E., Joie, R. La, Rosen, H. J., Van Der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., Van Berckel, B. N. M., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138(9), 2732–2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>

Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., & Uno, M. (2012). Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimers disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2779>

- Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2017). Apathy in Parkinson's Disease. In *International Review of Neurobiology* (1st ed., Vol. 133). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.025>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, *14*(5), 518–531.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8)
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2, Dementia), 404–418.
<https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Quaranta, D., Marra, C., Rossi, C., Gainotti, G., & Masullo, C. (2012). Different apathy profile in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A preliminary investigation. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/719250>
- Rea, R., Carotenuto, A., Traini, E., Fasanaro, A. M., Manzo, V., & Amenta, F. (2015). Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(2), 377–383.
<https://doi.org/10.3233/JAD-141983>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., & Starkstein, S. (2009). *Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders*. *24*, 98–104.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and Epidemiology of MCI. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29*(4), 753–772.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>

- Rose, S. E., Janke, A. L., & Chalk, J. B. (2008). Gray and White Matter Changes in Alzheimer's Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Magn. Reson. Imaging*, *27*, 20–26. <https://doi.org/10.1002/jmri.21231>
- Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, *33*(3), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
- Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J., & Brown, R. G. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, *260*(10), 2481–2490. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9>
- Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2018). The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*, *118*, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.042>
- Stella, F., Radanovic, M., Aprahamian, I., Canineu, P. R., De Andrade, L. P., & Forlenza, O. V. (2014). Neurobiological correlates of apathy in alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A critical review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *39*(3), 633–648. <https://doi.org/10.3233/JAD-131385>
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*.
- Torso, M., Serra, L., Giulietti, G., Spanò, B., Tuzzi, E., Koch, G., Caltagirone, C., Cercignani, M., & Bozzali, M. (2015). Strategic lesions in the anterior thalamic radiation and apathy in early Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, *10*(5), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124998>
- Tuokko, H., Frerichs, R., Graham, J., Rockwood, K., Kristjansson, B., Fisk, J., Bergman, H., Kozma, A., & McDowell, I. (2003). Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Archives of Neurology*, *60*(4), 577–

582. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.4.577>

Vega, J. N., & Newhouse, P. A. (2014). Mild Cognitive Impairment: Diagnosis, Longitudinal Course, and Emerging Treatments. *Current Psychiatry Reports*, 16(10), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0490-8>

Wolinsky, D., Drake, K., & Bostwick, J. (2018). Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Current Psychiatry Reports*, 20(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0978-8>

World Health Organization. (2013). *OMS / Demencia: una prioridad de salud pública* (OPS (ed.)). World Health Organization.

http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/es/

Yesavage, J. A., & Sheikh, J. I. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS) recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist*, 5(1–2), 165–173.

Yoon, B., Shim, Y. S., Hong, Y. J., Koo, B. B., Kim, Y. D., Lee, K. O., & Yang, D. W. (2011). Comparison of diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry to detect white matter damage in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 302(1–2), 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.11.012>

Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., Li, J. Q., Wang, J., Lai, T. J., & Yu, J. T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>

Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, 72(April), 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.015>

