



Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna

MIELINA EN EL ENVEJECIMIENTO SANO Y LA DEMENCIA.

¿EXISTE VARIACIÓN EN LOS SUBCAMPOS DEL HIPOCAMPO?

Trabajo Fin de Grado de Psicología

Yurena Felipe Díaz

Tutorizado por: Niels Janssen

Curso Académico 2021-22

ÍNDICE

0. Resumen	3
1. Introducción	4
- Demencia	4
- Hipocampo	5
- Mielina	6
2. Metodología	11
2.1. Participantes	11
2.2. Instrumentos	12
2.3. Diseño	14
2.4. Análisis de datos	15
3. Resultados	16
4. Discusión	19
5. Referencias	21

RESUMEN

El objetivo de este trabajo supone un acercamiento a una novedosa línea de investigación que intenta relacionar los cambios en la cantidad de mielina del hipocampo con la demencia en la Enfermedad de Alzheimer (EA). Si bien es cierto que durante años la mayoría de los estudios se han centrado en la investigación de las variaciones estructurales y volumétricas del hipocampo en la EA, actualmente observamos un incipiente interés en investigar el papel de la sustancia blanca en esta patología. En este estudio se ha dado un paso más al explorar qué sucede en las subestructuras del hipocampo apoyándonos en imágenes de resonancia magnética (RM). Para ello se ha empleado la base de datos *OASIS-3* donde se han seleccionado un total de 880 participantes (483 mujeres y 397 hombres) y 1332 sesiones de RM. Se crearon dos grupos control/paciente en base a la clasificación en la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR). La hipótesis de partida se puso a prueba con un análisis de regresión múltiple y comparaciones *pos hoc*, encontrando resultados significativos a favor de esta. Sirva esta aportación para una mejor comprensión de la EA y futuros tratamientos.

Palabras clave: Demencia, CDR, mielina, hipocampo, subcampos, resonancia magnética.

ABSTRACT

The aim of this paper is to explore a novel line of research that attempts to relate changes in the amount of myelin in the hippocampus to dementia in Alzheimer's disease (AD). Although for years most studies have focused on the investigation of structural and volumetric variations in the hippocampus in AD, there is now an emerging interest in investigating the role of the white matter in this pathology. In this study we have gone a step further by exploring what happens in the substructures of the hippocampus using magnetic resonance imaging (MRI). To do this, we used the *OASIS-3* database, where a total of 880 participants (483 women and 397 men) and 1332 MRI sessions were selected. Two control/patient groups were created based on the clinical dementia rating scale (CDR). The baseline hypothesis was tested with multiple regression analysis and *pos hoc* comparisons, finding significant results in favour of this hypothesis. This is a contribution to a better understanding of AD and future treatments.

Key words: Dementia, CDR, myelin, hippocampus, subfields, MRI.

1. INTRODUCCION

DEMENCIA

La demencia supone el diagnóstico más frecuente en las consultas de neurólogos, neuropsiquiatras y neuropsicólogos (Mesulam, 2000). Se trata de un síndrome de origen multifactorial, íntimamente relacionado con la edad y que cursa con un declive progresivo de las funciones cognitivas hasta el punto de interferir en el adecuado desarrollo de las funciones personales, sociales y/o laborales (Gil y Martín, 2006). Actualmente supone un importante problema de salud pública debido al incremento en la esperanza de vida de las personas. En un estudio llevado a cabo en Toledo (España), se observó la prevalencia de tres tipos de demencia, global un 7.6%, EA un 4.6% y vascular un 1.8% (García et al., 2001). Se contó con un total de 3.214 sujetos con edades iguales o mayores a 65 años y clasificados según la escala MMSE, una entrevista semiestructurada y una evaluación neuropsicológica. Estos datos correspondían en mayor medida a mujeres, personas con un nivel educativo bajo y con profesiones poco cualificadas. Los principales factores de riesgo de la demencia podrían definirse por la edad avanzada, el sexo (mayores índices en mujeres) y factores tanto hereditarios (ApoE4) como adquiridos (diabetes, HTA, colesterol, etc.). Las demencias se pueden clasificar según sea su origen en: degenerativas primarias, vasculares y secundarias (Gil y Martín, 2006). Las primeras son sin duda, las que más literatura llevan a sus espaldas, en concreto la demencia desarrollada en la EA desde que en 1906 Alois Alzheimer descubriera dicha patología. Para el diagnóstico de la demencia EA se cuenta tanto con el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) como con los criterios del *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Estos criterios han sufrido modificaciones a lo largo del tiempo. Se sabe que en 1984 el NINCDS-ADRDA definía la EA como una entidad clinicopatológica inseparable y que en 2011 el grupo de trabajo del NIA-AA liderado por McKhan presentó una actualización de estos criterios donde la demencia por cualquier causa sería el punto de partida para una posterior clasificación de los distintos tipos de EA (López y Agüera, 2015). Estos criterios, incluyendo los de demencia por EA probable, además de la clasificación de la demencia por EA, y las diferencias entre los criterios NINCDS-ADRDA y NIA-AA se pueden consultar en los anexos.

Los datos que nos ofrece la Organización Mundial de la Salud (OMS, septiembre 2021), reflejan que el número de personas con demencia en todo el mundo está en torno a los 55 millones de personas (8.1% mujeres y 5.4% de hombres >65 años). Según este informe, las cifras siguen en aumento y se prevé que para el año 2050, 139 millones de personas padezcan alguna demencia. Es por ello por lo que un diagnóstico preciso y temprano es realmente importante para el paciente y su entorno en relación con el establecimiento de un pronóstico y un adecuado manejo de la patología (Harper et al., 2014). Para lograr este propósito existe cierto consenso en el uso de técnicas como los biomarcadores en LCR y las imágenes por resonancia magnética para el estudio de esta patología (Harper et al., 2014; Noel-Storr et al., 2013; Vemuri et al., 2009; Bouwman et al., 2007; Ahmed et al., 2014), datos que apoyan el interés del presente estudio.

HIPOCAMPO

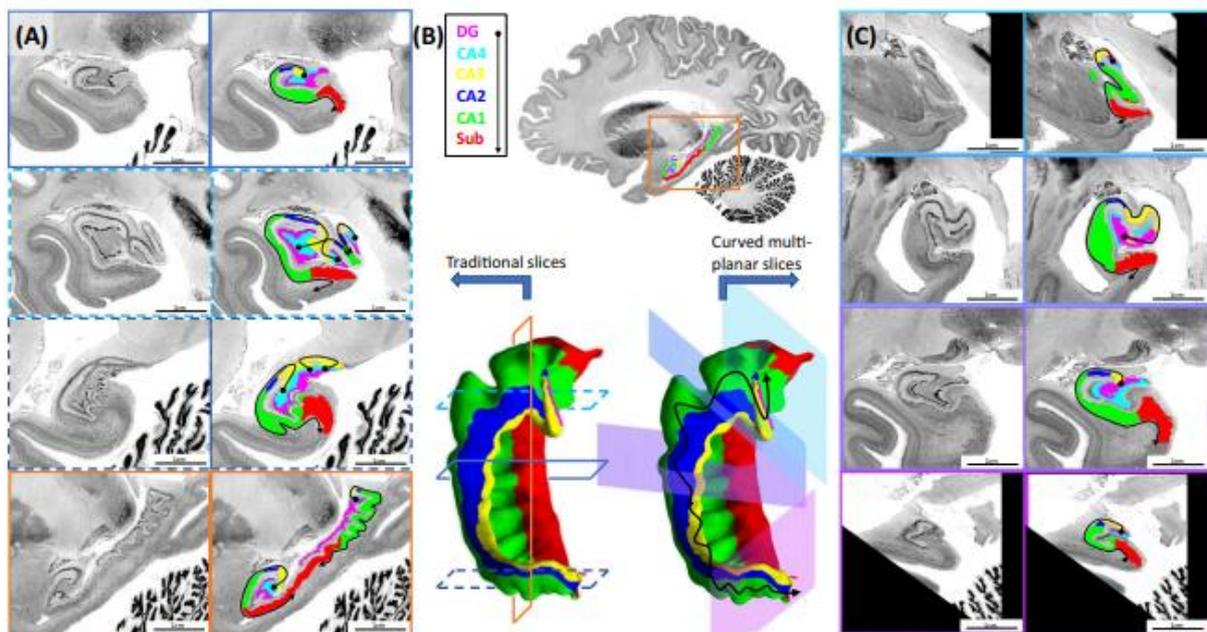
El hipocampo es una estructura perteneciente al Sistema Límbico situada en lo más profundo del lóbulo temporal medial. Sus características histológicas lo definen como una parte primitiva de la corteza, donde coexisten distintas capas celulares (Siegel & Sapru, 2015). El hipocampo está relacionado con los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria y es una de las estructuras más afectadas en las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, donde se ha evidenciado una notable reducción neuronal (Flor et al., 2020). Se trata de una estructura compuesta por dos regiones interconectadas, el cuerno de Amón, que se subdivide en cuatro regiones (CA1, CA2, CA3 Y CA4) y el giro dentado. Contamos con evidencia sobre la relación del hipocampo con la memoria episódica, pero no así de las funciones específicas de las subestructuras que lo integran (Zammit et al., 2017). Dentro de los subcampos del hipocampo, por ejemplo, se ha relacionado CA1 con la recuperación de memoria remota (Coras et al., 2014). Por el momento no existe consenso sobre que regiones del hipocampo degeneran más temprano en la EA, ni donde reside el origen de la atrofia (Carlesimo et al., 2015).

El estudio de los subcampos del hipocampo en neurociencias está cobrando especial interés en la actualidad. Por un lado, las variaciones interindividuales, por otro las afectaciones que producen en esta estructura distintas enfermedades y también y muy importante, las funciones específicas de cada región en la cognición humana (DeKraaker et al., 2021). Uno de los procesos más llamativos que sucede en la formación hipocampal, es la neurogénesis adulta o AHN (Flor et al., 2020). Este hecho ligado a la plasticidad neuronal resulta interesante para

la investigación de nuevas vías de tratamiento en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Estudios como el llevado a cabo por Moreno et al. (2019) remarcan la importancia de este proceso de cara la búsqueda de tratamientos novedosos para quizás paliar los déficits de memoria producidos en enfermedades neurodegenerativas como la EA. Revisando la literatura encontramos trabajos que apoyan este fenómeno y otros que no (Kempermann et al., 2018).

Figura 1

Topología de los subcampos del hipocampo. DeKraker et al. (2021)



MIELINA

Al hablar del hipocampo decíamos que tenía un papel fundamental en los mecanismos de aprendizaje y memoria. No sería correcto reducir al hipocampo estos importantes elementos de la cognición humana, debemos entenderlos como el resultado de un tándem entre las conexiones de la corteza prefrontal y el hipocampo. En general podríamos decir que el hipocampo se encarga de los procesos de codificación de la información (adquisición y consolidación) y la corteza prefrontal de la recuperación o evocación de dicha información (Nickel & Gu, 2018).

Es necesario conocer el papel de la mielina para comprender su importancia en el SNC. La mielina está compuesta por proteínas y en gran medida lípidos. En el sistema nervioso se organiza en multicapas que envuelven los axones de las neuronas, permitiendo una rápida transmisión de los impulsos entre distintas estructuras. Cuando se produce una desmielinización de los axones que conectan algunas de estas estructuras, puede fallar la comunicación y con ello el correcto funcionamiento de los mecanismos mencionados anteriormente. Entre las patologías donde se pueden hallar conexiones ineficaces entre el hipocampo y la corteza prefrontal encontramos la EA (Grady et al., 2001). Existe evidencia de que la mielina no adopta un papel pasivo en el cerebro humano, es decir, durante la etapa adulta se puede observar alguna reorganización de mielina en los axones (Nickel & Gu, 2018). Los mecanismos subyacentes a este fenómeno de plasticidad cerebral son de gran interés científico ya que su comprensión podría facilitar el diagnóstico y la búsqueda de nuevos tratamientos eficaces para las enfermedades donde se produce pérdida de mielina.

En la mayoría de los estudios post mortem de sujetos con EA avanzada, se evidencian como características comunes, la presencia de ovillos neurofibrilares y placas amiloides en zonas de la corteza entorrinal y el hipocampo (Wang et al., 2003). En un intento por definir marcadores fiables para la EA, donde ya contamos con el estudio de las proteínas beta-amiloide y tau en líquido cefalorraquídeo (Sancesario y Bernardini, 2018), se otorga un importante papel a las imágenes de RM para identificar los cambios que se producen en el cerebro con Alzheimer.

En un estudio de Csernansky et al. (2000) empleando la técnica *HDBM (high-dimensional brain mapping)* se comprobó la existencia de variaciones en estructuras como el hipocampo en sujetos sanos y con demencia Alzheimer en un estadio temprano. En este trabajo, se formaron tres grupos, 18 pacientes CDR=0.5; 18 pacientes CDR=0 y 15 sujetos control jóvenes, que pasaron por sesiones de IMR con un sistema Magnetom SP-4000 de 1,5 Tesla (Siemens; NJ). Con los pacientes control joven y control CDR=0, se crearon unas plantillas para mapear a los sujetos en función de sus características (edad, CDR). Para el análisis de datos se utilizó el ANOVA de dos factores y medidas repetidas. El grupo diagnóstico y el hemisferio se usaron para comparar los volúmenes del hipocampo entre los grupos. Se controlaron los volúmenes cerebrales e intracraneales y se realizó la comparación entre grupos. Los resultados obtenidos indicaron diferencias en el volumen del hipocampo entre los tres grupos, siendo estas diferencias significativas para el grupo CDR=0.5 vs CDR=0 y controles

jóvenes. Se encontraron diferencias en cuanto a la forma del hipocampo y asimetrías hemisféricas en todos los grupos. No se encontró influencia de los volúmenes cerebral total e intracraneal. Los resultados de este estudio sugieren que los datos producidos a través del *HDBM* sobre la forma del hipocampo combinados con los volúmenes del hipocampo pueden resultar de utilidad para distinguir entre EA temprano del envejecimiento sano. Los patrones observados sugieren pérdida de tejido en cabeza y cuerpo del hipocampo (cerca de región CA1) en sujetos CDR=0.5. Se comprueba también una pérdida simétrica en el tejido del hipocampo en CDR=0.5. Se abre una puerta al examen en detalle de dos aspectos (forma y volumen) del hipocampo de especial interés en la EA. Como limitaciones del estudio destacan el uso de un número reducido de sujetos (Csernansky et al., 2000). De manera similar en un estudio longitudinal, Wang et al. (2003) cuantificaron los cambios en volumen y forma del hipocampo en el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer, encontrando diferencias entre los dos grupos.

En la misma línea encontramos trabajos como el llevado a cabo por Duara et al. (2008) donde se hace uso de la RM para tratar de establecer comparaciones entre el cerebro sano, el deterioro cognitivo leve no amnésico (DCLna) y pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa) y la EA probable a través de las medidas de atrofia del lóbulo temporal medial. El propósito se basó en intentar incluir las medidas de la atrofia del lóbulo temporal medial dentro de los criterios para el diagnóstico de la EA (Duara et al., 2008). La metodología se basó en la elaboración de una historia clínica, una evaluación neurológica y neuropsicológica (basada en el protocolo del *National Alzheimer's Coordinating Center* (NACC), RM y un análisis de sangre. La mayoría de los participantes tuvieron una reevaluación al año. Las imágenes se obtuvieron en un sistema de 1.5 Tesla, (Siemens/General Electric) y se trataron mediante un sistema visual de clasificación. Para el análisis estadístico se utilizó el ANOVA de 1 vía, análisis *pos hoc* y correlaciones de Pearson. Los resultados encontrados entre los distintos grupos y los parámetros demográficos fueron significativos para la edad, el nivel educativo, el sexo y las puntuaciones el MMSE, pero no para el idioma. Los resultados del análisis *pos hoc* mostraron que el grupo control y DCLna, eran más jóvenes que el resto. También se observó que el nivel educativo del grupo DCLna fue inferior al grupo control, pero no a los grupos DCLa y EA probable. Las puntuaciones más altas en el MMSE fueron para el grupo control, seguido de los grupos DCLna, DCLa y EA probable. Se encontró un mayor número de mujeres en el grupo control y diferencias interhemisféricas entre los tres grupos. En cuanto a la escala CDR y las medidas de atrofia izquierda se encontró una contribución

diagnóstica de ambas medidas. Aunque la escala CDR por si sola es un buen predictor, si se unen los resultados de atrofia temporal medial aumenta significativamente el diagnóstico de DCLa y lo distinguen del sujeto sano. En la reevaluación de los sujetos se predijo el paso de sujeto sano a DCLa/DCLna, a través de las medidas de atrofia del hipocampo derecho y la corteza perirrinal. Las medidas de atrofia temporal medial predijeron el paso de DCL de cualquier tipo a EA. Se observa como la medida de ATM es un buen predictor del progreso de la patología desde su ausencia hasta la EA. Este estudio presenta limitaciones atribuibles a errores diagnósticos o de sensibilidad o especificidad del sistema visual de clasificación entre otros. Los resultados sugieren que la RM puede utilizarse como marcador preclínico de la EA y confirmatorio de la EA. Interesa contar con diagnósticos tempranos y precisos para aplicar tratamientos que puedan modificar el curso de estas patologías (Duara et al., 2008).

Otros trabajos como el publicado por Petersen et al. (2000) resaltan la utilidad de las técnicas de RM para discriminar entre pacientes con EA y controles normales midiendo el volumen de estructuras relevantes como el hipocampo. En este trabajo se usan en conjunto las pruebas de memoria como indicadores de deterioro cognitivo temprano y las imágenes por resonancia magnética como la medida más sensible para cuantificar el volumen de estas estructuras en concreto. La metodología se basó en pruebas de laboratorio (sangre y LCR), EEG y una batería de pruebas neuropsicológicas. Los participantes se clasificaron según las recomendaciones del manual DSM-III y del NINCDS-ADRDA. Los sujetos control pasaron por una evaluación parecida. Las imágenes se tomaron en un equipo Signa, General Electric, 1.5 Tesla. Se definieron los límites del hipocampo incluyendo los subcampos de CA1 a CA4, giro dentado y subículo. Para el análisis de datos se normalizaron los volúmenes en relación con el volumen intracraneal total. Como predictores se incluyeron las medidas estructurales (asimetrías del hipocampo derecho e izquierdo también), edad, sexo, nivel educativo y diagnóstico. Los resultados muestran relación entre el aprendizaje, el recuerdo y el hipocampo. En los sujetos EA se explicó el rendimiento en recuerdo demorado con la interacción entre edad y volumen del hipocampo izquierdo y en recuerdo demorado en la memoria visual, con la medida del hipocampo derecho. El rendimiento en la prueba de nombrado se explicó con un menor tamaño del giro parahipocampal izquierdo respecto al derecho. Las conclusiones de este trabajo apoyan la importancia del estudio de las funciones cognitivas, en particular la memoria (adquisición y recuperación) en conjunto con las estructuras del lóbulo temporal medial (en concreto el hipocampo), en la EA.

Hasta aquí, algunos de tantos estudios sobre las variaciones estructurales propias de los procesos neurodegenerativos en el lóbulo temporal medial. Entiéndase que prácticamente la literatura disponible hace énfasis en las modificaciones que tienen lugar en la sustancia gris, pero por el momento contamos con pocas referencias sobre qué sucede en la sustancia blanca, en la mielina, durante el transcurso de estas patologías.

La sustancia blanca de los lóbulos frontal y temporal experimenta un descenso a partir de los 20 años que continúa de forma progresiva hasta los 100 años (Svennerholm, et al., 1994). Algunos trabajos evidencian que existe una variación en la cantidad de mielina entre personas jóvenes, personas con envejecimiento normal y pacientes con distintos grados de EA.

En un estudio de Salat et al. (1999) se hipotetizó sobre la existencia de diferencias en la materia gris y la materia blanca en el lóbulo frontal entre tres grupos, jóvenes, ancianos sanos y pacientes EA. Las imágenes se obtuvieron en un sistema de 1.5 Teslas en la *GE Medical Systems, Waukesha, Wis.* Los resultados mostraron diferencias significativas en cuanto al volumen prefrontal total y la materia blanca prefrontal en los grupos de ancianos y EA respecto al de jóvenes. En general los estudios de RM de los lóbulos temporal y frontal muestran una mayor degeneración de este último, sugiriendo que está relacionado con las dificultades cognitivas propias de la vejez. Este estudio plantea que la disminución de volumen producido en la corteza prefrontal de los ancianos sanos se debe a la pérdida de sustancia blanca. En los sujetos con EA, se comprobó que la pérdida se producía en ambas entidades por igual. Se prevé que futuros estudios sobre la atrofia en la sustancia blanca puedan esclarecer las diferencias entre el envejecimiento normal y la EA (Salat et al., 1999).

Algunos estudios apuntan a la pérdida de sustancia blanca en el envejecimiento (Allen et al., 2005; Bartzokis et al., 2004) y otros a la disminución de la sustancia gris (Thompson et al., 2003; Sullivan et al., 2004). En general los estudios sobre el envejecimiento saludable y patológico señalan a una disminución de la cantidad de sustancia blanca, sobre todo en la región prefrontal (Gunning et al., 2009).

En vista de la literatura disponible podemos decir que contamos con un escaso número de trabajos que relacionen directamente la demencia con la mielina en el hipocampo. Es por ello por lo que proponemos una hipótesis de trabajo en la que se comprobará si existe relación entre la cantidad de mielina en los subcampos del hipocampo y la demencia EA.

2. METODOLOGÍA.

2.1 Participantes.

Los participantes y todos los registros de este estudio se han obtenido a partir de la base de datos *OASIS-3* (Open Access Series of Imaging Studies, LaMontagne, et al., 2019). Esta versión incluye registros longitudinales de neuroimagen, clínicos, cognitivos y de biomarcadores para el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer de más de 1000 sujetos voluntarios pertenecientes al proyecto del *Knight Alzheimer Disease Research Center* (Knight ADRC) y entidades colaboradoras.

Para llevar a cabo este trabajo se ha contado con un total de 880 participantes de los cuales 483 eran mujeres ($\bar{X} = 70.14$ años; DT= 9.26 años) y 397 eran hombres ($\bar{X} = 72.33$ años; DT= 8.75 años), que han pasado por distintas sesiones de neuroimagen, en total 1332 sesiones de IMR. La distribución por sexo y edad se presenta en la tabla 1.

Tabla 1

Demográficos de los participantes. Número total de sesiones de RM: 1332.

Participantes	N	\bar{X} Edad	DT
Mujeres	483	70.14	9.26
Hombres	397	72.33	8.75
Total	880		

El procedimiento estadístico se ha realizado con los datos de resonancia magnética de cada participante (más de una sesión), que se han asignado a dos grupos, “Patient” donde se han seleccionado los sujetos con puntuaciones en la escala CDR ≥ 0.5 y “Control” donde se encuentran los sujetos con una puntuación en CDR=0.

Tabla 2

División de las sesiones de MRI en los grupos de trabajo según resultados de los sujetos en la escala CDR.

Participantes	N	\bar{X} Edad	DT
Control	638	69.63	8.98
Patient	285	75.68	7.89
Total	923		

2.2 INSTRUMENTOS

2.2.1. Resonancia Magnética.

Dentro de las técnicas de neuroimagen la resonancia magnética permite, de manera no invasiva, la obtención de imágenes anatómicas bidimensionales y tridimensionales muy detalladas. Su uso está ampliamente extendido en clínica e investigación ya que proporciona imágenes fácilmente interpretables de cara al diagnóstico, detección de lesiones, y cambios morfológicos y volumétricos en las distintas estructuras del organismo. Esta técnica se lleva a cabo en un tomógrafo, compuesto por: 1) imán para crear el campo magnético, 2) bobinas que producen los diferentes gradientes, 3) una antena emisora de radiofrecuencia, 4) una antena receptora de la señal y 5) un ordenador para interpretar las imágenes. El fundamento de la técnica está basado en la propiedad de algunas partículas como son los protones, electrones y aquellos núcleos con un número impar de protones y/o electrones, de absorber energía electromagnética de radiofrecuencia tras situarse bajo un potente campo magnético. El átomo de hidrógeno es el elemento elegido debido a su abundancia en el organismo y su capacidad para producir una elevada señal. Cuando los núcleos de H^+ entran en contacto con el campo magnético del tomógrafo y absorben energía, esta es liberada en forma de emisión de radiofrecuencia en el proceso denominado relajación (Junqué y Barroso, 2009). En este paso, a través de una antena receptora, se obtiene una señal eléctrica que será traducida para obtener las imágenes tomográficas de RM. La base de datos *OASIS-3*, contiene imágenes de secuencias *T1w*, *T2w*, *FLAIR*, *ASL*, *SWI*, *time of flight*, *resting-state BOLD*, y *DTI*.

Figura 2.

Siemens BioGraph mMR PET-MR 3T scanner.



Nota. Imagen de uno de los equipos utilizados para realizar las sesiones de RM.

2.2.2 Freesurfer

FreeSurfer es un conjunto de herramientas para el análisis de datos de neuroimagen que proporciona una variedad de algoritmos para cuantificar las propiedades funcionales, estructurales y de conexión del cerebro humano (Fischl, 2012). En sus orígenes se empleó para crear representaciones de la superficie de la corteza cerebral y hoy en día es capaz de producir modelos de casi la totalidad de las estructuras macroscópicamente visibles en el cerebro a partir de imágenes ponderadas en T1 (T1w). Es gratuito y de código abierto. FreeSurfer permite medir el volumen de la mayoría de las estructuras cerebrales, segmentar los subcampos del hipocampo, el alineamiento de sujetos, segmentar la sustancia blanca, parcelar la corteza, estimar de límites arquitectónicos de datos in vivo, mapear el grosor de la materia gris cortical y construir modelos de superficie de la corteza cerebral (Fischl B. 2012).

En este estudio se ha empleado la versión v7.2.

2.2.3 Rstudio

RStudio es un entorno de desarrollo integrado (*IDE*) para el lenguaje de programación R. RStudio es un proyecto de código abierto donde se han combinado los diversos componentes de R (consola, edición de código fuente, gráficos, historial, ayuda, etc.) en un banco de trabajo continuo y productivo para realizar, entre otros, análisis estadísticos. Está diseñado tanto para facilitar el aprendizaje para nuevos usuarios de R, así como herramientas de alta productividad

para usuarios más avanzados (Allaire, 2012). RStudio se ejecuta en las principales plataformas, incluidas Windows, Mac OS X y Linux. Además de la aplicación de escritorio, RStudio se puede implementar como un servidor para habilitar el acceso web a las sesiones de R que se ejecutan en sistemas remotos (Allaire, 2012). En este trabajo se ha empleado la versión 3.6.1

2.2.4 CDR

La escala *Clinical Dementia Rating* (CDR; Hughes et al., 1982) es una entrevista semiestructurada calificada por el neurólogo, cuyo objetivo es estadificar la progresión de la demencia. Requiere información procedente del paciente y un informante. El resultado es una puntuación global que es indicativa de la gravedad de la demencia. Examina seis dominios que normalmente se ven afectados en la enfermedad de Alzheimer, estos son: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y aficiones, y cuidados personales. El CDR califica únicamente los déficits cognitivos y no a la discapacidad física. Se basa en la información clínica obtenida a través del paciente y de un informante, y no hace referencia al rendimiento psicométrico. Se genera una puntuación que describe el nivel de deterioro para cada dominio. La puntuación de la casilla va de 0 a 3, que representan respectivamente deterioro "nulo" o "grave". Las puntuaciones obtenidas se traducen de la siguiente manera: CDR = 0 (sin demencia); CDR = 0,5 (demencia dudosa); CDR = 1 (demencia); CDR = 2 (demencia moderada); CDR = 3 (demencia grave) Tan et al., (2011).

2.3 DISEÑO.

Siendo el ánimo de este estudio poner a prueba la variación en la cantidad de mielina en los distintos subcampos de hipocampo en presencia/ausencia de demencia, nuestras variables de trabajo han sido:

Como variable dependiente (VD), cantidad de mielina, en los distintos subcampos del hipocampo (CA1, CA3, CA4, DG, ML, PRESUB y SUB).

Como variable independiente (VI), la ausencia/presencia de demencia, creando un grupo "Control" (CDR=0) y otro, "Patient" (CDR \geq 0.5).

Como covariables, hemos incluido las variables edad y sexo en el modelo de regresión múltiple, ya que se desea comprobar si existen efectos de dichas variables en nuestro modelo a parte de la posible interacción entre el grupo y la región.

2.4 ANÁLISIS.

2.4.1 LIMPIEZA DE DATOS

Se comenzó eliminando los datos irrelevantes en este estudio con el comando `malos=c("parasubiculum","fimbria"); dt = dt[! dt$region %in% malos,]`, puesto que interesan únicamente las regiones definidas como: `("CA1","CA3","CA4","DG","ML","PRESUB","SUB")`

A continuación, se procedió a detectar y eliminar aquellos valores extremos para garantizar la exclusión de valores por encima de 1.5 DT. Si bien es cierto que *OASIS-3* brinda información sobre el control de calidad establecido para el tratamiento de los datos (LaMontagne et al., 2019), no podemos asegurar que los valores extremos no se deban a causas como, por ejemplo, a movimientos de los pacientes durante las sesiones.

Por último, se crearon dos grupos que albergaron todas las sesiones de RM por las que pasó cada sujeto. Se denominaron "Patient" y "Control" y su distribución se presenta en la tabla 2.

2.4.2 MODELO ESTADÍSTICO

Para probar la Hipótesis: "No existe variación en la cantidad de mielina en los subcampos del hipocampo entre el envejecimiento sano y la enfermedad de Alzheimer", hemos utilizado las siguientes funciones de Rstudio:

1. Modelo de regresión múltiple mediante el comando:

```
mod = lmer(myelin ~ ageAtScan + M.F + cdrGroup * region + (1|list1_id), data = dt)
```

Se pretende predecir a partir de las medidas de mielina, si existe alguna variación de esta según la edad en el momento de la imagen, el sexo y la interacción entre el grupoCDR y la región del Hipocampo. El modelo indica los efectos fijos y aleatorios.

2. Se realizó el análisis de la varianza **ANOVA** para obtener el resumen de los resultados del modelo de regresión, mediante el comando:

```
anova(mod, type='III')
```

3. Por último, se realizaron los contrastes individuales **POS HOC** para la interacción entre la región del hipocampo y el grupo, al resultar significativa esta.

```
mod.emm = emmeans(mod, ~ cdrGroup | region)
```

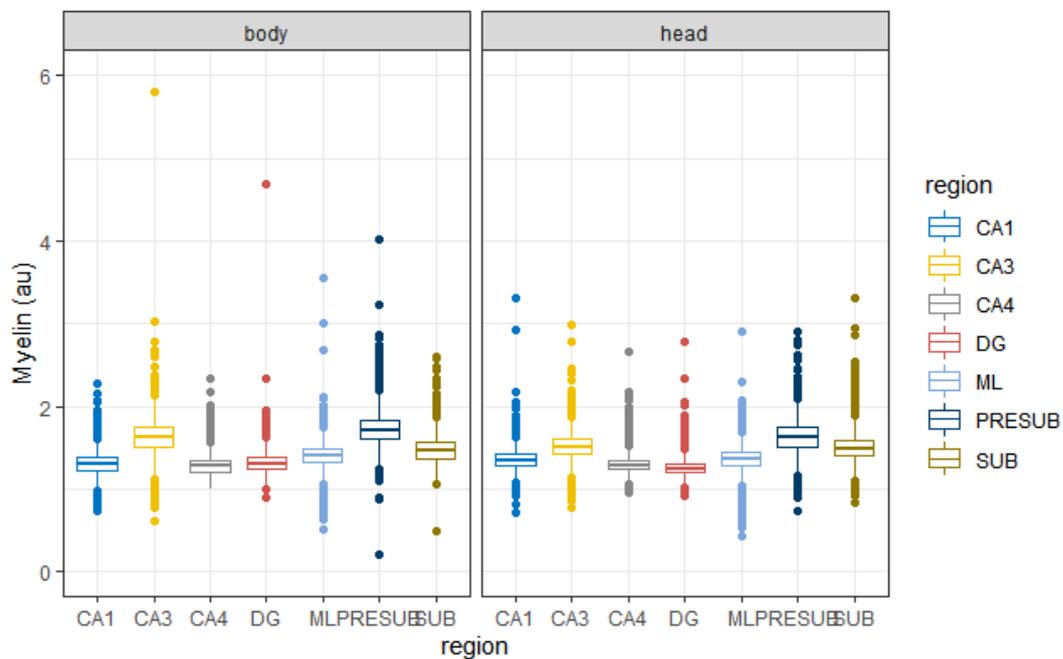
```
mod.con = contrast(mod.emm, "pairwise",adjust = "bonferroni")
```

3. RESULTADOS.

En este trabajo se partió de un conjunto de 37296 observaciones, que tras la limpieza de datos quedó en 36057, es decir, se eliminó un 3.32% de los datos de mielina excesivamente alejados de las medias.

Figura 3.

Boxplot cantidad de mielina en los subcampos del hipocampo.



Nota. Valores promedio de mielina en los subcampos del hipocampo ± 1.5 DT.

Demográficos

Se encontraron diferencias en la cantidad de mielina según la edad de los sujetos ($F=42.250$; $p>.001$) y también según fueran hombres o mujeres ($F=29.558$; $p>.001$).

En cuanto al grupo ($CDR=0$ y $CDR\geq 0.5$) las diferencias fueron significativas ($F=19.644$; $p>.001$) y la cantidad de mielina fue distinta en cada región del hipocampo ($F=7630.335$; $p>.001$).

Por último, la interacción entre grupo y región resultó significativa ($F=99.374$; $p>.001$) abriendo paso a los correspondientes análisis *pos hoc*.

Tabla 3

Tabla resumen ANOVA

	SumSq	MeanSq	DF	DenDF	F value	Pr(>F)
ageAtScan	0.43	0.430	1	1300	42.250	< 0.001 ***
M.F	0.30	0.301	1	1301	29.558	< 0.001 ***
cdrGroup	0.20	0.200	1	1306	19.644	< 0.001 ***
region	465.91	77.652	6	34704	7630.335	< 0.001 ***
cdrGroup:region	6.07	1.011	6	34704	99.374	< 0.001 ***

Significación estadística: 0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Nota. Resumen de la ecuación de regresión con la significación estadística para cada predictor.

Los análisis *pos hoc* mostraron diferencias en las regiones que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Tabla resumen *pos hoc* de las comparaciones entre el grupo y la región

region	Estimate	SE	df	z.ratio	p.value
CA1	0.0278	0.00694	Inf	4.003	0.0001
CA3	0.0728	0.00693	Inf	10.505	<.0001
CA4	-0.0253	0.00693	Inf	-3.649	0.0003

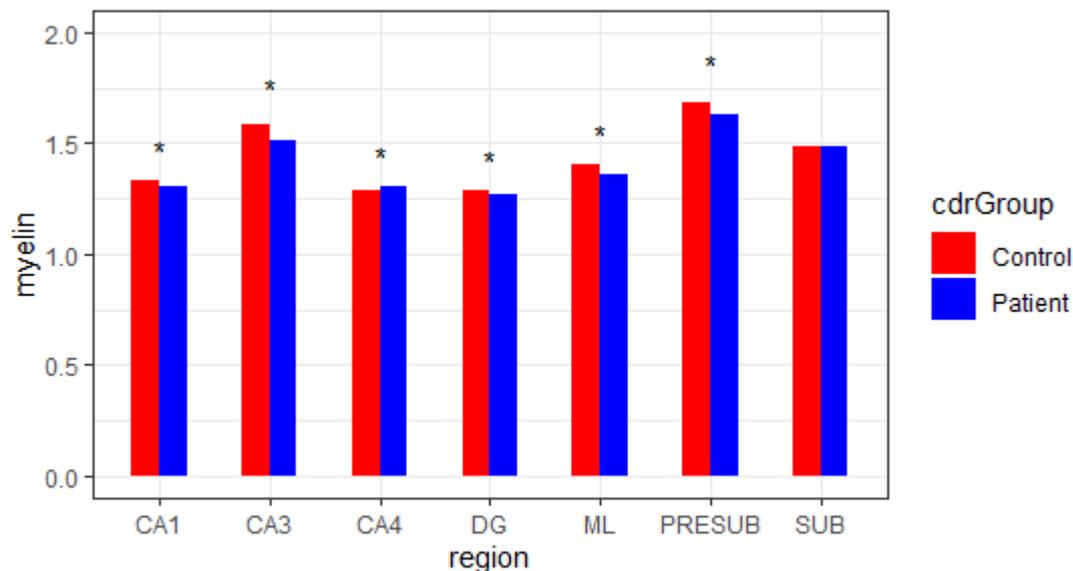
DG	0.0246	0.00693	Inf	3.551	0.0004
ML	0.0412	0.00700	Inf	5.891	<.0001
PRESUB	0.0534	0.00694	Inf	7.698	<.0001
SUB:	-0.0015	0.00692	Inf	-0.217	0.8285

Se puede observar como todas las diferencias resultan significativas excepto para la región “SUB” (subículo).

En la figura 4 se representan las diferencias entre los grupos “Control”-“Patient” y los subcampos del hipocampo (“CA1”, “CA3”, “CA4”, “DG”, “ML”, “PRESUB” y “SUB”).

Figura 4

Resultado análisis *pos hoc* de la interacción grupo:región.



Nota. Diagrama de barras que refleja las diferencias entre grupo y región respecto a la cantidad de mielina. Se observan diferencias significativas en todas las regiones excepto en el subículo y una disminución de mielina en el grupo de pacientes a excepción del subcampo CA4, donde esta tendencia se invierte. El “*” muestra los resultados significativos.

4. DISCUSIÓN.

En este trabajo hemos puesto a prueba la existencia de variación en la cantidad de mielina del hipocampo en relación con la presencia o no de demencia. Para ello hemos trabajado con la base de datos *OASIS-3* que nos ha permitido filtrar a los sujetos en función de las medidas de mielina y su clasificación en la escala de demencia CDR. Se han seleccionado los datos relevantes para este estudio y tras un análisis de regresión múltiple y comparaciones *pos hoc* hemos obtenido resultados a favor de nuestra hipótesis. Este hallazgo sitúa a nuestro estudio en concordancia con investigaciones como la llevada a cabo por Salat et al., (1999) donde se evidencia pérdida de materia blanca en personas ancianas y con EA respecto a sujetos más jóvenes.

La mayoría de los estudios que relacionan la sustancia blanca con el envejecimiento y los procesos neurodegenerativos, apuntan a una disminución de esta en relación con la edad (Grummings et al., 2009). En esta línea hemos obtenido resultados significativos, pero no podemos asegurar en qué sentido, es decir, no sabemos si se produce un aumento o disminución de la cantidad de mielina con la edad.

En cuanto al sexo de los participantes se encontraron diferencias entre hombres y mujeres como podemos leer en Gil y Martín (2006), aunque no se analizó la naturaleza de estos resultados.

El dato más relevante es la variación de la cantidad de mielina encontrada en relación con la presencia/ausencia de demencia. Se detectaron diferencias en los subcampos del hipocampo según la clasificación de los sujetos en la escala CDR. A excepción del subículo (SUB) en todas las regiones se encontraron diferencias significativas, dato contrapuesto al descubierto por Carlesimo et al. (2015) donde se observa una reducción del volumen del subículo en los pacientes EA respecto a los sujetos DCL y control. Los pacientes mostraron una disminución significativa de mielina en todas las regiones excepto en el subcampo CA4. Cabe la posibilidad de que este hallazgo pudiera estar relacionado con los mecanismos de plasticidad de la mielina que son región-dependiente (Nickel & Gu., 2018).

A la vista de los estudios expuestos y de este trabajo en sí, podemos observar que, independientemente del sustrato sobre el que se hipotetice (sustancia gris/blanca), se producen

cambios entre el envejecimiento sano y la demencia. Estos cambios se relacionan con diferencias volumétricas y morfométricas en aquellas estructuras que están íntimamente relacionadas con la demencia (Flor et al., 2020; Csernansky et al. 2000) y con el rendimiento de los pacientes en pruebas de evaluación neuropsicológica (Duara et al., 2008). También queda patente la existencia de diferencias de tipo demográfico entre sujetos control y pacientes con distintos grados de demencia (Petersen et al., 2000; Duara et al., 2008; Salat et al., 1999).

En este trabajo no se ha podido determinar en qué dirección se sitúan los cambios en la cantidad de mielina del hipocampo en relación con la edad, el sexo y el grado de demencia, análisis que hubieran excedido tanto la complejidad como el interés de este estudio. Sería conveniente atender a las diferencias relacionadas tanto con la edad como con el sexo de los sujetos que participen en futuras investigaciones ya que se trata de los dos factores de riesgo más importantes, por el momento, en la EA.

Se ha comprobado como los diferentes autores en los que se sustenta este trabajo hacen referencia a la pérdida de sustancia gris y/o blanca en estructuras tan relacionadas con los procesos mnésicos como el hipocampo. Ahora también sabemos que existen mecanismos de plasticidad de la mielina (Nickel & Gu., 2018), y que quizás su comprensión pueda sentar la base hacia tratamientos focalizados en la regeneración de este importante elemento del sistema nervioso.

Las conclusiones que podemos extraer de este trabajo nos sitúan, por un lado, en un punto en el que es necesario comprender en profundidad el desarrollo y las funciones específicas de las estructuras cerebrales que se ven afectadas en la demencia. Por otro lado, sería interesante que futuras investigaciones trataran de esclarecer qué mecanismos permiten que se produzcan cambios en la mielina en los procesos neurodegenerativos como lo es la EA. Quizás, determinando la raíz de estos procesos se llegue a una mayor comprensión de la enfermedad y sea posible instaurar procedimientos de detección temprana que permitan a los profesionales de la salud realizar cribados de manera más específica. Se pretende establecer un punto de partida hacia una incipiente vía de investigación que intenta comprender mejor los mecanismos de mielinización y funcionamiento de algunas estructuras como el hipocampo, tan relacionado con la EA. Se espera con ello encontrar nuevos caminos hacia un diagnóstico precoz y tratamientos que puedan retrasar el curso de esta patología.

5. REFERENCIAS.

- Ahmed, R. M., Paterson, R. W., Warren, J. D., Zetterberg, H., O'Brien, J. T., Fox, N. C., Halliday, G. M., & Schott, J. M. (2014). Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(12), 1426–1434. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307662>
- Allaire, J. (2012). RStudio: integrated development environment for R. *Boston, MA*, 770(394), 165-171.
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of aging*, 26(9), 1245-1260.
- Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Mintz, J., & Cummings, J. L. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical “disconnection” in aging and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 25(7), 843-851. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.09.005>
- Carlesimo, G. A., Piras, F., Orfei, M. D., Iorio, M., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015). Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 24-32.
- Csernansky, J. G., Wang, L., Joshi, S., Miller, J. P., Gado, M., Kido, D., McKeel, D., Morris, J. C., & Miller, M. I. (2000). Early DAT is distinguished from aging by high-dimensional mapping of the hippocampus. *Dementia of the Alzheimer type. Neurology*, 55(11), 1636–1643. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1636>
- Coras, R., Pauli, E., Li, J., Schwarz, M., Rössler, K., Buchfelder, M., Hamer, H., Stefan, H., & Blumcke, I. (2014). Differential influence of hippocampal subfields to memory formation: insights from patients with temporal lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 7), 1945–1957. <https://doi.org/10.1093/brain/awu100>
- DeKraker, J., Köhler, S., & Khan, A. R. (2021). Surface-based hippocampal subfield segmentation. *Trends in Neurosciences*, 44(11), 856-863. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.06.005>
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., Appel, J., Greig, M. T., Urs, R., Shen, Q., Raj, A., Small, B., Barker, W., Schofield, E., Wu, Y., & Potter, H. (2008). Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*, 71(24), 1986–1992. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336925.79704.9f>
- Fischl B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62 (2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Flor-Garcia, M., Terreros-Roncal, J., Moreno-Jimenez, E. P., Avila, J., Rabano, A., & Llorens-Martin, M. (2020). Unraveling human adult hippocampal neurogenesis. *Nature protocols*, 15(2), 668-693. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0267-y>

- García, F. J., Sánchez, M. I., Pérez, A., Martín, E., Marsal, C., Rodríguez, G., ... & Gutiérrez Ávila, G. (2001). Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Clínica*, 116(11), 401-407. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)71849-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)71849-0)
- Gil Gregorio, P., & Martín Sánchez, F. J. (2006). Consideraciones geriátricas de las enfermedades neurodegenerativas. Demencia. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(62), 4011-4020. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(06\)74370-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0211-3449(06)74370-3)
- Grady, C. L., Furey, M. L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(4), 739-756.
- Gunning-Dixon, F., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009b). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Harper, L., Barkhof, F., Scheltens, P., Schott, J. M., & Fox, N. C. (2014). An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(6), 692-698.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 140, 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Junqué, C., & Ribal, J. D. B. (2010). *Manual de neuropsicología*. Síntesis.
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., Kuhn, H. G., Jessberger, S., Frankland, P. W., Cameron, H. A., Gould, E., Hen, R., Arous, D. N., Toni, N., Schinder, A. F., Zhao, X., Lucassen, P. J., & Frisén, J. (2018). Human Adult Neurogenesis: Evidence and Remaining Questions. *Cell stem cell*, 23(1), 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- LaMontagne, P. J., Benzinger, T. L., Morris, J. C., Keefe, S., Hornbeck, R., Xiong, C., Grant, E., Hassenstab, J., Moulder, K., Vlassenko, A., Raichle, M., Cruchaga, G & Marcus, D. (2019). OASIS-3: longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease. *MedRxiv*.
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3-14.
- Mesulam, M. M. (2000). Aging, Alzheimer's disease, and dementia Clinical and neurobiological perspective. *Principles of behavioral and cognitive neurology*.
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., ... & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 25(4), 554-560.

- Nickel, M., & Gu, C. (2018). Regulation of Central Nervous System Myelination in Higher Brain Functions. *Neural plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6436453>
- Noel-Storr, A., Flicker, L., Ritchie, C. W., Nguyen, G. H., Gupta, T., Wood, P., Walton, J., Desai, M., Solomon, D. F., Molena, E., Worrall, R., Hayen, A., Choudhary, P., Ladds, E., Lanctôt, K. L., Verhey, F. R., McCleery, J. M., Mead, G. E., Clare, L., . . . McShane, R. (2013). Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 9(3), e96-e105. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.014>
- OMS(2021). El mundo no está abordando el reto de la demencia. Recuperado de <https://www.who.int/es/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Jr, Xu, Y. C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Boeve, B. F., & Kokmen, E. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 54(3), 581–587. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.3.581>
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 56(3), 338-344. <https://doi:10.1001/archneur.56.3.338>
- Sancesario, G. M., & Bernardini, S. (2018). Diagnosis of neurodegenerative dementia: where do we stand, now?. *Annals of Translational Medicine*, 6(17).
- Siegel, A., & Sapru, H. N. (2006). *Essential neuroscience*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M., Serventi, K. L., & Pfefferbaum, A. (2004). Effects of age and sex on volumes of the thalamus, pons, and cortex. *Neurobiology of aging*, 25(2), 185-192. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00044-7](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00044-7)
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., De Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., ... & Toga, A. W. (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience*, 23(3), 994-1005. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003>
- Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., ... & Jack, C. R. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology*, 73(4), 294-301.
- Wang, L., Swank, J. S., Glick, I. E., Gado, M. H., Miller, M. I., Morris, J. C., & Csernansky, J. G. (2003). Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging. *NeuroImage*, 20(2), 667–682. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00361-6)
- Zammit, A. R., Ezzati, A., Zimmerman, M. E., Lipton, R. B., Lipton, M. L., & Katz, M. J. (2017). Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. *Behavioural Brain Research*, 317, 157-162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.038>

ANEXOS.

Criterios DSM-V para trastorno neurocognitivo menor. (López y Agüera, 2015).

A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno a más de uno de los dominios cognitivos referidos:

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
-

B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Criterios DSM-V para trastorno neurocognitivo mayor. (López y Agüera, 2015).

A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas
 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
-

B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa (López y Agüera, 2015).

1. Interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en el trabajo o en las actividades habituales.

2. Suponen un deterioro con respecto a los niveles de rendimiento y funcionamiento previos.

3. No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor.

4. Se detectan y diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador que lo conoce, y la valoración objetiva del estado mental, bien sea una evaluación neuropsicológica formal o una evaluación cognitiva en la cabecera del paciente.

5. La alteración cognitiva o conductual involucra al menos dos de los cinco siguientes aspectos:

a) Capacidad alterada de adquirir y recordar nueva información.

b) Alteración o cambios en el razonamiento, manejo de tareas complejas o capacidad de juicio.

c) Alteración de las capacidades perceptivas y visuoespaciales.

d) Alteración de las funciones del lenguaje.

e) Cambio de personalidad o en el comportamiento.

Clasificación de la demencia por la enfermedad de Alzheimer según los criterios de la NIA-AA (*National Institute of Aging & Alzheimer's Association* (López y Agüera, 2015).

1. Posible.

2. Posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA.

3. Probable.

4. Posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA.

5. Probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA.

6. Fisiopatológicamente probada

Criterios diagnósticos para la EA probable según el NIA-AA (López y Agüera, 2015).

El paciente cumple los criterios NIA-AA de demencia y, además:

1. El cuadro presenta un inicio insidioso.
 2. Hay historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado.
 3. El déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico (acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (trastorno del lenguaje, trastorno visuoperceptivo o disfunción ejecutiva).
-

Diferencia entre los criterios NIACDS-ARDRA (1984) y NIA-AA (2011) (López y Agüera, 2015).

	NINCDS-ARDRA	NIA-AA
Edad de aparición.	De los 40 a los 90 años.	A cualquier edad.
Clínica.	Presencia de síndrome amnésico.	Síntomas cognitivos o conductuales.
Deterioro Cognitivo Leve.	No recogido.	Se diagnostica en función de la repercusión funcional.
Biomarcadores.	No.	Evidencia opcional de biomarcadores de fisiopatología EA

CDR®
Clinical Dementia Rating Assessment Protocol

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR)

CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR):	0	0.5	1	2	3
---------------------------------	---	-----	---	---	---

	Impairment				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; defect interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only
Judgment & Problem Solving	Solves everyday problems & handles business & financial affairs well; judgment good in relation to past performance	Slight impairment in solving problems, similarities, and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually impaired	Unable to make judgments or solve problems
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal at first glance	No possibility of independent function outside home	Appears too ill to be taken to functions outside a family home
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult tasks abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple tasks preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant ability to do things in home
Personal Care	Fully capable of self-care	Fully capable of self-care	Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal belongings	Requires much help with personal care; frequent incontinence

Score only as decline from previous usual level due to cognitive loss, not impairment due to other factors.

<https://sites.csc.unc.edu/aric/sites/default/files/public/forms/CDS.pdf>



CLINICAL DEMENTIA RATING SUMMARY

ID NUMBER:

FORM CODE: C D S

DATE: 04/01/2016
Version 1.0

ADMINISTRATIVE INFORMATION

0a. Completion Date: / /
Month Day Year

0b. Staff ID:

Instructions: This form is to be completed by the clinician or other trained health professional based on informant report and neurological exam of the subject. In the extremely rare instances when no informant is available the clinician or other trained health professional must complete this form utilizing all other available information and his/her best clinical judgment. Score only as decline from previous level due to cognitive loss not impairment due to other factors.

SECTION 1: STANDARD CDR

Please enter scores below.	IMPAIRMENT				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
1. MEMORY ____	No memory loss, or slight inconsistent forgetfulness.	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness.	Moderate memory loss, more marked for recent events; defect interferes with everyday activities.	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost.	Severe memory loss; only fragments remain.
2. ORIENTATION ____	Fully oriented.	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships.	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere.	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place.	Oriented to person only.

Please enter scores below.	IMPAIRMENT				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
3. JUDGMENT & PROBLEM SOLVING ____	Solves everyday problems, handles business and financial affairs well; judgment good in relation to past performance.	Slight impairment in these activities.	Moderate difficulty in handling problems, similarities and differences; social judgment usually maintained.	Severely impaired in handling problems, similarities and differences; social judgment usually impaired.	Unable to make judgments or solve problems.
4. COMMUNITY AFFAIRS ____	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups.	Life at home, hobbies and intellectual interests slightly impaired.	Unable to function independently at these activities, although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection.	No pretense of independent function outside the home; appears well enough to be taken to functions outside the family home.	No pretense of independent function outside the home; appears too ill to be taken to functions outside the family home.
5. HOME & HOBBIES ____	Life at home, hobbies and intellectual interests well maintained.	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired.	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned.	Only simple chores preserved; very restricted interests; poorly maintained.	No significant function in the home.
6. PERSONAL CARE ____	Fully capable of self-care.		Needs prompting.	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects.	Requires much help with personal care; frequent incontinence.
7. ____ STANDARD CDR SUM OF BOXES					
8. ____ STANDARD GLOBAL CDR					

SECTION 2: SUPPLEMENTAL CDR					
Please enter scores below.	IMPAIRMENT				
	None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
9. BEHAVIOR, COMPORTEMNT AND PERSONALITY ____	Socially appropriate behavior.	Questionable changes in comporment, empathy, appropriateness of actions.	Mild but definite changes in behavior.	Moderate behavioral changes, affecting interpersonal relationships and interactions in a significant manner.	Severe behavioral changes, making interpersonal interactions all unidirectional.
10. LANGUAGE ____	No language difficulty or occasional mild tip-of-the-tongue.	Consistent mild word finding difficulties; simplification of word choice; circumlocutions; decreased phrase length; and/or mild comprehension difficulties.	Moderate word finding difficulty in speech; cannot name objects in environment; reduced phrase length and/or agrammatical speech; and/or reduced comprehension in conversation and reading.	Moderate to severe impairment in either speech or comprehension; has difficulty communicating thoughts; writing may be slightly more effective.	Severe comprehension deficit; no intelligible speech.
11. ____ SUPPLEMENTAL CDR SUM OF BOXES					
12. ____ STANDARD & SUPPLEMENTAL CDR SUM OF BOXES					



INSTRUCTIONS FOR THE CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR) – SUMMARY; (CDS) FORM

I. General Instructions

The Clinical Dementia Rating or CDR was developed at the Memory and Aging Project at Washington University School of Medicine in 1979 for the evaluation of staging severity of dementia. The CDR is a five-point scale in which CDR-0 connotes no cognitive impairment, and then the remaining four points are for various stages of dementia:

0.5 = questionable, or very mild dementia

1 = mild

2 = moderate

3 = severe

The CDR score is derived from information collected from the informant interview as well as the subject interview. The six domains used to construct the overall CDR score are: Memory, Orientation, Judgment and Problem-Solving, Community Affairs, Home and Hobbies, and Personal Care. Each of the domains is rated separately based on the participant's cognitive ability to function in these areas. If the participant is limited in performing activities at home because of physical frailty, this should not affect their scoring on the CDR.

To aid in rating the severity in each of the domains, the CDR table, which shows the six cognitive domains the various severity levels, also provides descriptors for each severity at each box score. These descriptors are meant to be used as guides. The clinician should attempt to distinguish which is the best representation of severity for that particular domain. In situations where the clinician cannot decide between one and two severity levels, the standard rule is to rate a higher severity level. An example would be if memory is between a mild and a moderate severity rating, between a 1 and a 2 box score, and the clinician cannot determine where the best representation is, the rule would be that memory is rated as a 2.

To the degree that the informant is observant and their information is thought to be accurate, the CDR information provides essential information in scoring. This is particularly true because three of the six domains of the CDR (Community Affairs, Home and Hobbies, and Personal Care) are almost entirely dependent upon the informant interview.

The Informant Interview (CDI) and the Subject Interview (CDP) should be completed within 90 days of each other. If more than 90 days has passed between these interviews, it should be noted in notelogs on both forms. Scoring on the CDS should be based primarily on the later form. The CDS form, which is used to compute the CDR score, is completed only in those participants who have both the CDP (participant CDR) and the CDI (informant CDR). Note that for any participant who brings an informant with him/ her to the visit, the CDI and the NPI are to be administered to the informant. For all participants, the selection algorithm will determine who goes on to stage 2 to complete the CDI and NPI over the phone at a later time.

For those participants who are selected to stage 2 but in whom an informant cannot be successfully contacted (or for whom no informant is available), the following information should be used to score the CDR (the CDS form): the CDP interview, the participant's behavior and demeanor during the CDP, and the MMSE. There is no cutoff that should be used in incorporating MMSE information, but rather it should be used to see if staff feels that there is a discrepancy between reported cognitive performance and memory (on the CDP), and actual performance (MMSE), which might warrant a higher CDS score. All domains with the exception of Personal Care are part of the CDP. For the personal care item, in the event of selection to stage 2 but with no available informant, the

interviewer should make a judgement based on the appearance of the participant. When in doubt, the participant should be given the benefit of the doubt and a score of 0 for personal care should be given. In the event that the participant is especially disheveled/ unkempt/ smells as though there are problems with hygiene or continence, a higher score can be selected based upon these observations.

Training and certification for the CDR requires completion of the web-based training through Washington University, at this site: <http://knightadrc.wustl.edu/cdr/Application/Step1.htm>. Ideally this training will be completed prior to ARIC Visit 6 central training. Staff who were certified to administer the CDR through ARIC-NCS (Visit 5) do not need to repeat this video training. Other new staff will need to complete this training and submit their certificate as documentation of completion of this training, which includes a number of online videos. The version of the CDR used in this online training is not exactly the same as the version used in ARIC visits 5 or 6, but the general concepts behind the scoring remain the same.

II. Detailed Instructions for Each Item

- 0a. Enter the date on which the participant was seen in the clinic.
- 0b. Enter the staff ID for the person who completed this form.
- 1. Memory: It may be difficult to make a distinction between CDR memory score of 2 or 3. CDR-2 says essentially only highly learned material is recalled and new material is rapidly forgotten, while for CDR-3 only fragments of memory remain. CDR-2 level should be assigned to an individual that appears to have a fairly good recall of essential past personal and historical items and may recall some portions of recent events but not the entire event. Someone with CDR-3 level may recall only a few relatively minor items from the past such as where they were born and whether or not they were married.
- 2. Items 2-5 are self-explanatory, in conjunction with the online CDR training that is required of all individuals who administer this scale. In general, the items from the CDI and CDP are labeled by section, to assist the examiner in estimating box scores.
- 6. Personal Care: Personal Care is unique among the six domains in that it does not have a CDR-0.5 score. At the point where the participant requires some help, if only prompting to change clothes, to shave or to groom their hair, that becomes CDR-1 score. If the participant requires no help, is fully independent, then CDR score should be 0. It is important to emphasize to the participant and the informant that we are asking about change in cognitive ability from prior levels of functioning (sometime over the past year, sometimes compared to 10 years previous).
- 7-8. Item #7 will be auto-calculated by the DMS, which is simply a sum of the box scores from #1-6. Item # 8 (Standard Global CDR) can be calculated at the following website: <http://www.biostat.wustl.edu/adrc/> which will be provided in a link from the CDS form, is based on the individual box scores from the first 6 items.