

DIFERENCIAS DEL VOLUMEN DEL HIPOCAMPO ENTRE PACIENTES CON DEMENCIA Y PERSONAS SANAS

TRABAJO DE FIN DE GRADO PSICOLOGÍA

Claudia Méndez Rodríguez
Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna
Curso académico: 2021-2022
Tutor: Niels Janssen
16 de junio de 2022

ÍNDICE

Resumen.	3
1. Marco teórico	5
1.1 Procesos neurodegenerativos e impacto poblacional.	5
1.2 Demencia e hipocampo.	6
1.3 Principales estudios.	8
2. Metodología.	11
2.1 Participantes.	11
2.2 Instrumentos.	12
2.3 Diseño.	13
2.4 Análisis.	14
3. Resultados	14
4. Discusión	16
4.1 Conclusiones.	18
5. Bibliografía	20
6. Anexos	23
6.1 Anexo 1.	23
6.2 Anexo 2.	23
6.3 Anexo 3.	25

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo cuya prevalencia española entre 65 y 69 años es de un 11,6% y para los mayores de 85 hasta un 22,9%, pudiendo causar demencia. Consiste en el deterioro de funciones cognitivas (memoria, lenguaje, atención, conducta, orientación espacial o pensamiento) en comparación a un nivel previo de funcionamiento normal, teniendo un inicio insidioso y un avance lento y progresivo. Uno de sus orígenes corresponde a la disminución del volumen del hipocampo, una estructura que participa en los mecanismos memorísticos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue comprobar que el volumen hipocampal era menor en pacientes con demencia debida a Alzheimer en comparación a sujetos sanos. Cabe destacar que las variables género, edad y volumen intracraneal se tuvieron que controlar con el fin de evitar sesgos en los resultados. Para ello, se analizaron las imágenes de Resonancia Magnética y de la prueba Clinical Dementia Rating, pertenecientes a la muestra de 1085 participantes de la base de datos *OASIS-3*, mediante un análisis ANOVA y poshoc. Los resultados mostraron que el volumen de la estructura fue menor en el grupo con demencia frente al control, demostrando que la enfermedad afecta a la disminución del hipocampo, además del efecto significativo de las variables control. Por lo tanto, la Resonancia Magnética podría actuar como biomarcador para la detección del Alzheimer.

Palabras clave: Hipocampo, volumen, Resonancia Magnética, demencia, Enfermedad de Alzheimer, Clinical Dementia Rating.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative process whose prevalence in Spain between 65 and 69 years of age is 11.6% and for those over 85 years of age up to 22.9%, can causing dementia. It consists of the deterioration of cognitive functions (memory, language, attention, behavior, spatial orientation or thinking) compared to a previous level of normal functioning, having an insidious onset and a slow and continuous progression. One of its origins corresponds to a decrease in the volume of the hippocampus, a structure involved in memory mechanisms. Hence, the aim of this study was to verify that hippocampal volume was lower in patients with dementia due to Alzheimer's disease compared to healthy subjects. It should be noted that the variables gender, age and intracranial volume had to be controlled in order to avoid biases in the results. For this purpose, MRI and Clinical Dementia Rating test images, belonging to the sample of 1085 participants from the OASIS-3 database, were analyzed by ANOVA and post-hoc analysis. The results showed that the volume of the structure was lower in the group with dementia versus the control, demonstrating that the disease affects hippocampal shrinkage, in addition to the significant effect of the control variables. Therefore, MRI could act as a biomarker for the detection of Alzheimer's disease.

Key words: Hippocampus, volume, MRI, dementia, Alzheimer's disease, Clinical Dementia Rating.

1. Marco teórico

Procesos neurodegenerativos e impacto poblacional

Los procesos neurodegenerativos comprenden enfermedades que inciden en el sistema nervioso central y periférico, siendo la demencia una de las más conocidas, especialmente la Enfermedad de Alzheimer (EA; Sánchez, 2006). No obstante, también el envejecimiento estaría incluido dentro del grupo, puesto que participa en el deterioro natural de las funciones cognitivas (Hoogendam et al., 2014). Junqué y Barroso (2009) describieron que la EA incluye el deterioro de funciones cognitivas (memoria, lenguaje, atención, conducta, orientación espacial o pensamiento) en comparación a un nivel previo de funcionamiento normal, objetivado mediante el protocolo de pruebas de una evaluación neuropsicológica. Suele presentarse de manera insidiosa con un avance lento y progresivo, existiendo una esperanza de vida de entre 3 y 11 años en función de la gravedad clínica (Barragán et al., 2019). Citando a los autores Vega et al. (2018), en España existe una prevalencia de entre el 14,5% y el 17,6% en la población mayor de 65 años, que continúa aumentando conforme lo hace la edad, mientras que para población de entre 65 y 69 años equivaldría a un 11,6% de prevalencia, y para los mayores de 85 años hasta un 22,9%. Por otro lado, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 50 millones de personas mundialmente sufren demencia, existiendo 10 millones de nuevos casos al año, siendo el 60-70% correspondientes a la EA (Barragán et al., 2019). Esta enfermedad puede incluso impedir que los pacientes puedan llevar a cabo las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, siendo esto el principal impacto social (Sánchez, 2006), lo que conlleva una casi completa dependencia hacia los cuidadores, incidiendo en el plano sociosanitario correspondiente al paciente (Villarejo et al., 2017).

Siguiendo el informe de la Alzheimer's Association (2022), cabe destacar que en esta enfermedad es común el cambio de conducta y personalidad, siendo uno de los aspectos más difíciles de tratar a la hora del cuidado de los pacientes que, mientras más notables sean, más estrés emocional y depresión, así como problemas de salud, ocasionan en los cuidadores. Por otra parte, produce tanto un gasto económico-sanitario, basado en fármacos y servicios sanitarios adicionales, y no sanitarios como cuidadores y posibles remodelaciones de la vivienda según las dificultades del paciente, además de la gran cantidad de tiempo invertido en su cuidado, y a raíz de ello la disminución de la productividad del cuidador (Villarejo et al., 2017). En consecuencia, se hipotetiza que

para 2022 la cantidad de capital total dedicada al tratamiento de esta patología se espera que sea de 321 billones de dólares (Alzheimer's Association, 2022). Por otro lado, se estima que a medida que avanza la enfermedad, los costes sanitarios y sociales pueden incrementarse en pacientes con demencia grave frente a los que se encuentran en estadios leves, llegando a un gasto de 2.818€ mensuales (Olazarán et al., 2017). Y aún con ello, sigue siendo necesario invertir en la investigación para detectar de forma temprana indicios de Alzheimer, o bien para frenar el desarrollo y que no llegue a estadios avanzados. Además, esta detección temprana puede ser beneficiosa para aquellos pacientes con antecedentes genéticos, a quienes se les adjudicará tratamientos preventivos en contra de la enfermedad (Kaye et al., 1997).

Demencia e hipocampo

Siguiendo el Instituto Nacional del Envejecimiento-Asociación del Alzheimer (NIA-AA, National Institute on Aging-Alzheimer's Association; McKhann et al., 2011), la Enfermedad de Alzheimer comprende diversos estadios, donde la presencia de biomarcadores es un aspecto a tener muy en cuenta. Según el National Institute of Health (NIH), los biomarcadores se describen como 'características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica' (Torres y Pérez, 2016). Asimismo, se diferencian tres tipos de biomarcadores en la EA: los biomarcadores de riesgo (rasgo), los cuales detectan pacientes de riesgo para que sean sometidos a tratamientos preventivos; biomarcadores de diagnóstico (estado), para confirmar el diagnóstico de la patología y la posterior asignación de tratamiento; y por último, los de progresión, cuyo objetivo es detectar aquella población que pasará de una fase de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) a una de mayor deterioro (Martín-Carrasco, 2009) (véase Anexo 1 para tipos de biomarcadores). Los biomarcadores relacionados con la patología del Alzheimer son los marcadores cerebrales de depósito de beta-amiloide que forman placas seniles, y de proteína TAU-hiperfosforilada que se acumulan como placas neuríticas (Junqué y Barroso, 2009).

El primer estadio corresponde a una etapa preclínica llamada Deterioro Cognitivo Subjetivo (DCS), donde no existe deterioro cognitivo en la evaluación estandarizada ni presencia de biomarcadores de EA. El segundo se denomina Deterioro Cognitivo Leve (DCL), donde sí se objetiva deterioro cognitivo en la evaluación

estandarizada además de evidencia de biomarcadores de EA. Y por último, se encuentra la demencia debida a EA, con objetivación de mayor deterioro cognitivo además de biomarcadores (Junqué y Barroso, 2009) (véase Anexo 2 para criterios diagnósticos).

Se ha visto mediante estudios de Resonancia Magnética (RM) que el lóbulo temporo-medial puede ser el foco de origen de la EA (véase Figura 1), dando lugar a alteraciones graves de memoria declarativa o explícita (adquisición de datos y sucesos), en mayor medida la episódica, referente a los hechos cotidianos (Junqué y Barroso, 2009). Este déficit memorístico suele ser el primero en aparecer (Barragán et al., 2019). Respecto a la extensión de la atrofia hipocampal referente a la disminución de su volumen objetivado en porcentaje, aquellos pacientes con EA de afectación leve a moderada, en comparación con sujetos sanos, fue del 25-40% (Heijer et al., 2006). Siguiendo el modelo de Squire y Bayley (2007), para que la memoria se consolide, es decir, que llegue a la corteza, es necesario que los datos pasen en primer lugar por estructuras temporo-mediales como el córtex entorrinal y el hipocampo, de manera que la información puede viajar de forma bidireccional. No obstante, el hipocampo también manda conexiones a diversas zonas cerebrales como el diencéfalo (estructura sumamente importante para la memoria), núcleos mamilares y núcleos anterior del tálamo. En resumen, estructuras temporo-mediales como el hipocampo y el tálamo son piezas clave para la memoria declarativa a largo plazo, donde este sistema toma el papel principal en el momento de aprendizaje de esa nueva información y durante un tiempo después, mientras que a la par se lleva a cabo lentamente una memoria más duradera en el neocórtex.

Siguiendo el anterior modelo, podemos afirmar que el hipocampo se relaciona con los procesos neurodegenerativos, sobre todo de demencias (Bartsch et al., 2006), por lo que ha sido de especial interés su estudio. Junqué y Barroso (2009) describen que la información concreta es la más difícil a la que acceder, sobre todo en edades avanzadas, lo cual se puede presenciar en el Alzheimer como pérdida de información previamente aprendida afectando a los recuerdos recientes y a los consolidados como el lenguaje, reconocimiento de objetos y uso de los mismos, etc.

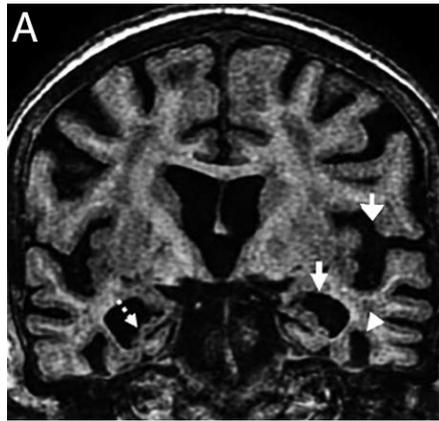


Figura 1. *Mujer de 77 años con EA. Imagen T1 coronal que muestra pérdida de peso y volumen hipocampal (flecha punteada), dilatación del giro temporal (flecha blanca cerrada), dilatación del surco parahipocampal (punta de flecha) y prominencia de la cisura de Silvio (flecha abierta).* Rodríguez, et al. (2018). Magnetic resonance imaging in dementia. Extraído de: <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2018.07.004>

Asimismo, el género es otra variable importante que controlar ya que el impacto de la demencia es mayor en mujeres que en hombres (Prince et al., 2012). Especialmente en el Alzheimer, Niu et al. (2015) han estudiado la prevalencia del género, obteniendo mediante un metaanálisis de 8 estudios poblacionales de Europa un índice del 5,1% en mujeres (7,1% frente a 3,3%) y un incremento exponencial con la edad (0,97% para 65-74 años, 7,7% para 75-84 años y 22,5% para ≥ 85 años). Además, basándonos en el diagnóstico del psiquiatra, la prevalencia es para las mujeres del 8,8% y para los hombres de 3,1% (Vega y Bermejo, 2002). No obstante, cabe destacar que estos datos se deben a que las mujeres tienen una esperanza de vida mayor que los hombres (Luy y Gast, 2014), pudiendo llegar a sesgar sutilmente los datos.

Principales estudios sobre demencia

El estudio realizado por Wolf et. al (2000) tuvo una muestra de 39 pacientes de edad avanzada (75-85 años), dividida en 3 grupos: sanos, con posible demencia y con demencia leve (medido con la prueba Clinical Dementia Rating (CDR)). El estudio investigaba la diferencia en el volumen hipocampal a través de Resonancia Magnética, y demostró que esta estructura tenía un mayor volumen en el grupo de personas sanas. En general, la asimetría del volumen hipocampal fue mayor en el grupo de leve demencia (16%) frente a los de posible demencia (6,5%) y sanos (6,1%). En particular, diferenciando el hipocampo derecho del izquierdo, se observó que el izquierdo ejerció un efecto de discriminación de grupo ya que en todos era menor, a diferencia del

derecho. Comparándolo con el grupo control, aquellos con posible demencia obtuvieron un 14% frente a un 11% (izquierdo y derecho), mientras que los de leve demencia un 28% frente a un 26% de disminución de la estructura. Además, hipotetizan que el hipocampo izquierdo puede estar más relacionado con procesos neurodegenerativos, así como el desarrollo de EA y DCL, pudiendo obtener medidas del mismo mediante pruebas de memoria verbal, las cuales son de fácil aplicación y corrección. Por otra parte, se comparó también la parte posterior y anterior del hipocampo, resultando en que la posterior ayudó a una mejor discriminación grupal, debido a que la degeneración granulovascular se encuentra en mayor medida en esta zona y, por tanto, será la que más afectada esté a la hora del desempeño de tareas relacionadas con ella. Estos resultados arrojan la evidencia de que un deterioro volumétrico del hipocampo puede ser indicio de posible enfermedad de Alzheimer y, con ello, de su rápida detección.

Siguiendo el trabajo de Laakso et al. (1997) se pudieron obtener diferencias en el volumen hipocampal. La muestra estaba compuesta de 160 participantes, divididos en 55 con diagnóstico de posible EA (media de edad de 70 años), 43 con déficits en memoria debidos a la edad (AAMI, age-associated memory impairment) (una media de 70 años), 42 pacientes control de edad avanzada (una media de 72 años), y 20 pacientes control menores de 50 años (una media de edad de 28 años). A los pacientes con EA se les pasó el CDR, y todos los grupos pasaron por sesiones de RM. Se realizaron diferentes comparaciones, basadas en el volumen del hipocampo, descritas a continuación: a) comparado con los pacientes control, el grupo con EA tuvo bilateralmente el hipocampo de menor volumen, ocurriendo lo mismo con el grupo de déficits memorísticos debido a la edad; b) comparando ambos grupos control, no se objetivaron diferencias, asimismo la edad no estuvo relacionada con el volumen bilateral hipocampal; c) entre los pacientes con EA y los que tenían déficits memorísticos debido a la edad hubo diferencias significativas. Se concluyó que el hipocampo estaba atrofiado bilateralmente en los pacientes con EA, pero no en el resto de los grupos, sin embargo, el hipocampo izquierdo fue menor en comparación al grupo AAMI. El hipocampo fue elegido en este estudio debido al papel central en el rendimiento de la memoria, aparte de ser una de las zonas más afectadas en el Alzheimer. Esta atrofia aparece en el inicio de la patología y se mantiene, menos en los casos de AAMI o solo con el aumento de edad.

Partiendo del artículo de Colliot et al. (2008), con una muestra de 25 pacientes con EA (media de edad de 73 años), 24 con DCL y 25 sanos que se sometieron a sesiones de RM, se pudo concluir diferencias volumétricas hipocampales. Esta población fue evaluada mediante un estudio longitudinal: cada 6 meses durante un periodo de 18 meses, en cuya finalización se reclasificaron en 2 nuevos grupos, aparte de los existentes: convertidores en EA (pacientes que pasaron de un estadio de DCL cuyo deterioro empeoró) y no convertidores (participantes cuyo deterioro no empeoró). El resultado final fue que una persona del grupo DCL abandonó el estudio, y 8 (de 23) terminaron perteneciendo al grupo de convertidores, frente a los 15 restantes no convertidores. Se observó una disminución del volumen hipocampal en los 3 primeros grupos: en el de EA del 32%, en el de DCL del 19%, y en el control del 15%. Además, los sujetos con EA tuvieron un hipocampo de menor tamaño (15%) que los de DCL. Por otro lado, comparando los 2 nuevos grupos (convertidores y no convertidores), se vio que los primeros tenían un hipocampo menor (20%). La clasificación de los sujetos tuvo unos índices de sensibilidad y especificidad adecuados entre participantes con EA y control (sensibilidad, 84%; especificidad 84%), y entre los de DCL y control (sensibilidad, 75%; especificidad, 70%).

En referencia al estudio longitudinal de Wang et al. (2003), donde se usó una muestra de 18 sujetos (media de edad de 74 años), a quienes se les pasó la prueba CDR (validados por los criterios de EA en un 93% de los casos) y que fueron sometidos a sesiones de RM. Se concluyó que el deterioro progresivo de esta estructura puede usarse como factor diferenciador en personas con EA de aquellas que muestren un rendimiento bajo debido al envejecimiento normal. Sin embargo, se encontraron ciertas similitudes en ambos grupos, lo que puede sugerir que algunos pacientes control puedan tener indicios de estadio preclínico de EA. El hipocampo es una estructura bilaminar, donde la primera lámina corresponde al cornus ammonis (lo que se conoce como hipocampo) mientras que la otra se denomina giro dentado. La primera zona se divide en 4 partes (CA1, CA2, CA3 y CA4), y en este estudio se analizó exhaustivamente la zona CA1. Se ha visto que la correlación entre el aumento de la edad y la presencia de placas neurofibrilares y pérdida neuronal en esta zona puede ser sinónimo de presencia de estadio preclínico de EA en población sin demencia. En comparación con pacientes control, la deformación hipocampal fue del 38%, lo que con el seguimiento de este grupo el índice aumentó a un 47%. Asimismo, la población con EA y envejecimiento

normal se definen por patrones diferentes de cambios en la forma del hipocampo, donde en el primer tipo de observaron pequeños cambios en la cabeza, zona lateral del cuerpo y subiculum; mientras que en el segundo, cambios progresivos mayoritariamente en la cabeza y la zona lateral del cuerpo, especialmente en CA1. En conclusión, la edad afecta al deterioro del hipocampo, lo que puede ser simplemente un envejecimiento normativo, mientras que si estos cambios son mayores y localizados en su mayoría en el área CA1, puede significar un estadio preclínico de EA o incluso la propia demencia.

Nuestro estudio

Teniendo en cuenta las características de los anteriores estudios, el nuestro se llevó a cabo para paliar ciertas limitaciones presentadas en ellos como tener una muestra pequeña y ser estudios longitudinales. Por lo tanto, en el presente estudio se analizó el volumen del hipocampo mediante Resonancia Magnética en una muestra formada por pacientes con demencia y personas sanas (control). La hipótesis principal es que el volumen hipocampal es diferente entre población con demencia y sana.

2. Metodología

2.1 Participantes

La muestra tomada de la base de datos *OASIS-3* constó de 1085 participantes, 604 mujeres y 481 hombres, con un total de 2065 sesiones de RM, de las que varias corresponden al mismo participante. La media y desviación típica de edad de las mujeres fue de 70 (9,36) y la de los hombres de 72 (9,3). Los participantes se dividieron en dos grupos, en base a la puntuación obtenida en la prueba CDR: ‘control’ con un total de 789 personas cuya media y dt de edad fue de 70 (9,34), y ‘paciente’ con un total de 361 personas cuya media y dt de edad fue de 76 (7,74).

En la siguiente tabla (Tabla 1) se detallan número total, edad media y desviación típica, basándose en el tipo de sujeto, de las características de la muestra usada.

Tabla 1.

Características de los participantes del estudio.

	N (mujeres)	Edad media y desviación típica
Control	958	70 (9,34)
Paciente	196	76 (7,74)

*Nota: el número de mujeres es más alto ya que se cuentan las sesiones en lugar de los participantes.

2.2 Instrumentos:

Los instrumentos metodológicos utilizados para registrar y analizar los datos han sido la Resonancia Magnética (RM), el programa Freesurfer, el programa de análisis estadístico RStudio y la prueba Clinical Dementia Rating (CDR).

Resonancia Magnética (RM) o Resonancia Magnética Nuclear (RMN): permite obtener imágenes tomográficas, por lo que no es una técnica invasiva, con un mayor contraste tisular en comparación a otros métodos, en especial entre tejidos blandos. También debe mencionarse que no utiliza radiaciones ionizantes, y que hasta el momento no hay constancia de iatrogenia (efecto nocivo) (Junqué y Barroso, 2009). Por otro lado, ciñéndonos a la EA, los datos obtenidos mediante este instrumento tienen relación con el volumen histológico del hipocampo, pérdida neuronal, fases preclínicas de la patología y el deterioro memorístico. Asimismo, la atrofia de la estructura puede ser indicativo de posible evolución a EA en pacientes con DCL, o bien si se sospecha la patología, tener un apoyo de la misma mediante imágenes tomográficas (Martín-Carrasco, 2009). Por lo tanto, actúa como un biomarcador para la detección de esta patología.

Freesurfer V6.0: software que permite la extracción y análisis de datos cuantitativos estructurales y funcionales de la volumetría cerebral expresada en milímetros cúbicos. Está desarrollado por el Laboratorio para Neuroimagen Computacional en el Athinoula A. Martinos Centro de Imagen Biomédica (Schmansky, 2017).

RStudio: programa de análisis estadístico y realización de gráficos, a partir de datos elegidos por el investigador, distribuido gratuitamente bajo licencia GNU General Public Licence y disponible para los sistemas operativos de Windows, OsX y Linux. R funciona a partir de librerías o conjunto de herramientas que posibilita llevar a cabo los diversos análisis, según la necesidad del investigador, las cuales no son mayoritariamente de pago, ya que están por defecto (Hernández, 2017). Integra multitud de herramientas como la documentación del lenguaje R, sistemas de control de versiones (Git y otros), gestión de proyectos y visualización de datos, además de un depurador para localizar y corregir errores en las funciones ejecutadas (García, 2020).

Clinical Dementia Rating (CDR), Hughes: escala global para la detección de demencia compuesta de cinco puntos (0, 0.5, 1, 2 y 3), cuyos contenidos se dividen en seis ejes (memoria, orientación, juicio y solución de problemas, trabajo en la comunidad, rendimientos en casa y en aficiones y cuidado personal; Véase anexo 3).

2.3 Diseño:

Las variables usadas en este estudio han sido ‘volumen del hipocampo’ como variable dependiente y ‘demencia’ como variable independiente, teniendo dos niveles (‘paciente’ y ‘control’). Esta última variable se creó en base a la puntuación en la prueba CDR administrada, de forma que los participantes del grupo ‘pacientes’ obtuvieron una puntuación de 0.5 o 1 (aunque en este caso ningún sujeto obtuvo una puntuación igual a 1), mientras que los del grupo ‘control’ una de 0. Además, se tuvieron que controlar 3 principales variables con el objetivo de evitar sesgos: ‘género’ (con los niveles ‘mujer’ y ‘hombre’) debido a que se ha visto que las mujeres tienen mayor prevalencia en EA, ‘edad’ ya que a mayor edad hay un menor volumen cerebral, y ‘volumen intracraneal’.

Procedimiento

La base de datos *OASIS-3* usada contiene datos de más de 1000 sujetos recogidos mediante los proyectos realizados por WUSTL Knight ADR durante 30 años. Incluye sesiones con registros de RMf, PET, test neuropsicológicos y datos clínicos. Por otro lado, ofrece datos longitudinales y multiparamétricos de imagen de RM como ASL, BOLD, DTI, SWI y FLAIR. La mayoría de las sesiones de RM fueron seguidamente analizadas con el programa Freesurfer V6.0 para obtener la segmentación volumétrica de los cerebros de los pacientes, conociendo así el lugar de delimitación de las

sustancias para cada uno de ellos. De igual forma, se ha señalado cada estructura hipocámpal, principal fuente de datos usada en este estudio. Por último, con el programa RStudio se han llevado a cabo la limpieza de datos, los análisis de regresión múltiple y poshoc descritos más tarde.

2.4 Análisis:

Se ha llevado a cabo, en primer, lugar una limpieza de los datos de los valores extremos pertenecientes a la variable dependiente, para analizar únicamente los comprendidos en la media de la muestra.

El modelo estadístico usado fue de regresión múltiple con la variable ‘volumen del hipocampo’ mediante el siguiente comando `mod = lmer(volume ~ scale(EstimatedTotalIntraCranialVol) + M.F + ageAtScan + cdrGroup + (1|list1_id), data = dt)`. Seguidamente se llevaron a cabo comparaciones individuales (poshoc) para saber la dirección del efecto resultante en el anterior análisis mediante los comandos `mod.emm = emmeans(mod, ~ cdrGroup)`, `mod.con = contrast(mod.emm, "pairwise", adjust = "bonferroni")` y `print(mod.con)`.

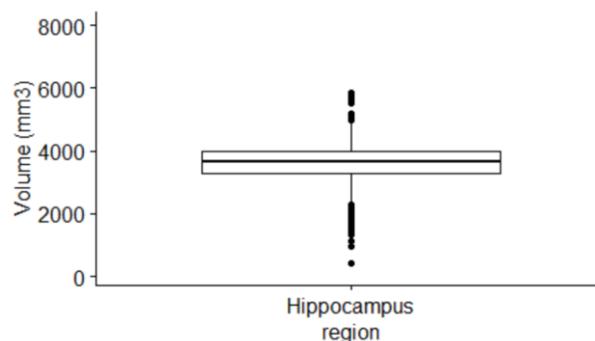
3. Resultados:

Se exponen a continuación los resultados obtenidos para la limpieza de datos, ambos modelos de regresión y las gráficas correspondientes:

Para la limpieza de datos se eliminó un 1,79% de los datos referentes al volumen, ilustrado en la siguiente gráfica (Gráfica 1):

Gráfica 1.

Media y valores extremos de la variable dependiente.



Para la regresión múltiple (véase Tabla 2), en el modelo siguiente se han utilizado las variables ‘volumen intracraneal’, ‘género’, ‘edad’ y ‘demencia’ (‘cdrGroup’). Como se puede comprobar, hay un efecto significativo de la variable volumen intracraneal [F(1, 2038.8) = 314.949; p<0.001], género [F(1, 2027.0) = 10.349; p<0.001], edad [F(1, 2040.1) = 597.480; p<0.001] y demencia (‘cdrGroup’) [F(1, 2040.9) = 387.284; p<0.001] en el volumen del hipocampo, aunque la variable género fue la que menos efecto obtuvo en comparación con el resto. Estas variables se controlaron con el objetivo de interpretar las diferencias entre los pacientes y los controles en el grado de demencia, sin haber posible confusión al efecto de las mismas.

Tabla 2.

Resultados obtenidos del análisis de regresión múltiple.

	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)
Volumen intracraneal	13661673	13661673	1	2038.8	314.949	< 2.2e-16 ***
Género	448927	448927	1	2027.0	10.349	0.001316 **
Edad	25917162	25917162	1	2040.1	597.480	< 2.2e-16 ***
cdrGroup	16799395	16799395	1	2040.9	387.284	< 2.2e-16 ***

Para las comparaciones individuales (véase Tabla 3), en el modelo siguiente se han comparado las variables dependiente e independiente, haciendo el análisis en la independiente con sus niveles ‘paciente’ y ‘control’. Se puede observar la dirección del efecto del anterior modelo de regresión, resultando en que los sujetos control poseen un volumen de hipocampo mayor que los sujetos ‘paciente’ [z=19,68; p<0.001]. Del mismo modo, se ilustra en la Gráfica 2.

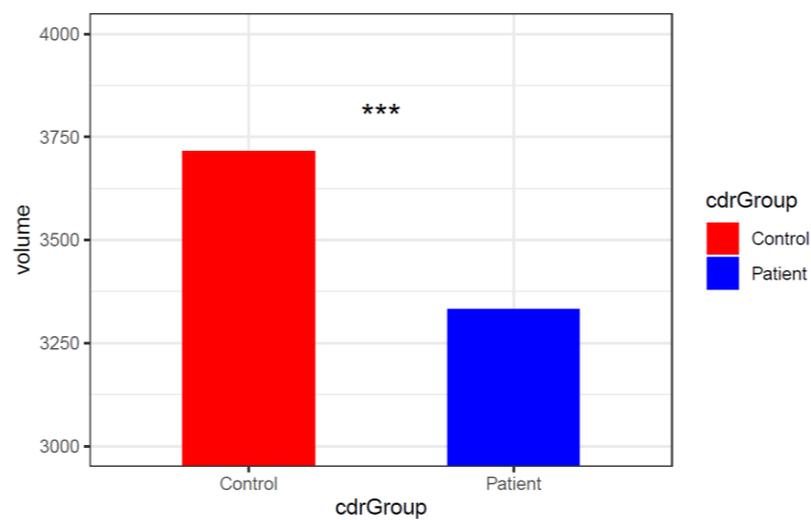
Tabla 3.

Resultados obtenidos del análisis poshoc.

contrast	estimate	SE	df	z.ratio	p.value
Control Patient	- 383	19.5	Inf	19.680	<.0001

Gráfica 2.

Resultados obtenidos del análisis poshoc.



4. Discusión:

La principal hipótesis de este estudio ha sido comprobar que el volumen del hipocampo es menor en una muestra de pacientes con demencia en comparación con pacientes sanos. En resumen, se pudo comprobar que efectivamente el volumen de la estructura era menor en el grupo de pacientes con demencia, mediante el análisis de las imágenes por RM y posterior estudio a través de un ANOVA y poshoc.

Siguiendo los diferentes estudios analizados en la introducción de esta investigación, donde a grandes rasgos se obtuvieron los mismos resultados, comenzamos nombrando el trabajo realizado por Wolf et al. (2000). En él se obtuvieron diferencias volumétricas hipocampales entre pacientes con leve demencia y sanos, siendo mayor en los segundos (6,1% de asimetría), como también ha ocurrido en el presente estudio. Cabe destacar que se diferenció además el volumen del hipocampo

izquierdo y del derecho, obteniéndose una disminución en el primero del 28% frente al 26% en pacientes con leve demencia; a diferencia de esta investigación donde no se llevó a cabo tal distinción. Citando la publicación de Laakso et al. (1997), también se consiguieron resultados similares, pues se concluyó que el hipocampo se encontraba atrofiado en pacientes con patología EA. Sin embargo, la variable 'edad' no tuvo correlación en los pacientes control, mientras que en esta investigación sí la tuvo, a pesar de que se llevó a cabo el análisis de la correlación con la población total, sin haber hecho una previa diferenciación de los grupos 'paciente' y 'control'. Asimismo, se llevó a cabo un análisis del hipocampo izquierdo y derecho respecto a su volumen, obteniendo una menor medida en el izquierdo en pacientes con EA. Partiendo del artículo de Colliot et al. (2008) también se obtuvo una disminución del volumen hipocampal, aunque en él se dividió la población en tres muestras: participantes con EA (32% de disminución volumétrica hipocampal), con DCL (19%) y control (15%). Por otro lado, también se crearon dos nuevos grupos (convertidores y no convertidores), observándose que en el primer caso el hipocampo había disminuido un 20%. Finalmente, en el trabajo de Wang et al. (2003), la deformación hipocampal fue del 38% en la muestra de pacientes frente a los controles, donde se llevó además un seguimiento de estos, observándose que esa atrofia aumentó hasta un 47%. Es importante subrayar que se analizó exhaustivamente la zona CA1 del hipocampo, a diferencia del presente estudio. También, el factor edad estuvo relacionado con la disminución de la estructura.

En resumen, de la comparación anterior podemos afirmar que el volumen del hipocampo es menor en pacientes con Enfermedad de Alzheimer, en contraste con personas sanas, la estructura izquierda registra un menor volumen si se compara con la derecha, y la zona CA1 tiene mayor sensibilidad al deterioro. Es decir, el lóbulo temporo-medial, zona donde se localiza la estructura objetivo de este trabajo, es importante de analizar a la hora de establecer una evaluación de las funciones cognitivas, diagnóstico y posterior tratamiento según las necesidades del paciente. Para ello, resultaría infalible hacer uso de la Resonancia Magnética, pues gracias a su resolución de imagen y ausentes efectos nocivos para la salud de la persona, puede ser de utilidad para el análisis de esa zona. Asimismo, se determina como un potente biomarcador para el juicio de la patología de Alzheimer y sus diferentes estadios. Por último, dado a que el hipocampo se relaciona principalmente con déficits memorísticos, sobre todo memoria declarativa, convendría que la rehabilitación estuviese enfocada a

fortalecer los procesos de adquisición, consolidación y evocación de material, intentado que los beneficios obtenidos se generalicen a las diferentes áreas de la vida del paciente.

Por otro lado, la variable edad es un punto al que prestar atención en población con enfermedades neurodegenerativas, pues es común que a medida que avanza la edad las funciones cognitivas se deterioren, pero en las situaciones de DCL y Demencia se objetiva un deterioro aún mayor además de una pérdida de autonomía funcional en el segundo caso (Criterios NIA-AA, 2011). Igualmente, el género es otra variable a tener en cuenta por la mayor prevalencia en mujeres (Prince et al., 2012), obteniéndose en este análisis un efecto significativo de la misma, aunque en menor medida que el resto de covariables. No obstante, como se mencionó en la introducción, según Marc y Katrin (2014), al tener las mujeres una mayor esperanza de vida habrá un mayor número de estas en los estudios de prevalencia de EA, por lo que los datos pueden verse ligeramente sesgados por esa razón.

Finalmente, dado a la alta tasa de población con demencia debida a EA (Vega et al., 2018) y al gran gasto económico que supone (Olazarán et al., 2017), convendría seguir invirtiendo en la investigación de esta afección con el fin de enlentecer su avance mediante el diagnóstico temprano de la misma y un adecuado programa de rehabilitación.

4.1 Conclusiones

La principal hipótesis de este estudio ha sido comprobar que el volumen del hipocampo es menor en una muestra de pacientes con demencia en comparación con pacientes sanos. Esto se ha llevado a cabo tomando como muestra a analizar la base de datos *OASIS-3*, cuyos sujetos de edad avanzada han sido evaluados neuropsicológicamente y pasados por sesiones de Resonancia Magnética. A raíz de los resultados obtenidos en la prueba Clinical Dementia Rating de Hughes y las imágenes de RM analizadas mediante el programa *Freesufer V6.0*, se realizó el análisis de datos a través del programa *RStudio* usando un contraste ANOVA y *poshoc*. Las conclusiones obtenidas han sido que, efectivamente, el volumen hipocampal es menor en pacientes que objetivaron demencia en la prueba administrada frente a aquellos que no mostraron tales indicios. Cabe mencionar que la edad, el género y el volumen intracraneal fueron variables importantes a controlar por su posible efecto en la estructura objeto de estudio.

Con lo cual, se podría decir que la RM es de gran ayuda para detectar posibles indicios de demencia, siendo parte del grupo de biomarcadores para este tipo de afectaciones.

No obstante, este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, en referencia a otras posibles covariables a controlar, una de ellas consiste en haber tenido en cuenta el factor de reserva cognitiva, un mecanismo basado en la inteligencia (nivel educativo) y experiencias de la vida que pueden fomentar el desarrollo de habilidades cognitivas que puedan ayudar a tolerar mejor los cambios cerebrales debidos a ciertas patologías (Rodríguez y Sánchez, 2004), y con ello evitar el impacto de las mismas. Y, a raíz de eso, haber hecho otros nuevos grupos: alta reserva cognitiva y baja reserva cognitiva, para observar si aquellas personas con alta reserva cognitiva hubiesen tenido un hipocampo menor frente a los de baja reserva cognitiva. Este dato podría resultar de ayuda para destacar un factor facilitador a la hora de la rehabilitación neuropsicológica en este tipo de pacientes, ya que puede alentar a un mayor porcentaje de beneficio de la misma. Por otro lado, convendría haber conocido la presencia de mutaciones genéticas en las proteínas precursoras de beta-amiloide y TAU-hiperfosforilada (Junqué y Barroso, 2009), puesto que la presencia de estas últimas sustancias puede ser un indicio de la patología. Por otro lado, habría sido interesante haber analizado la dirección del efecto de las variables que se controlaron ('volumen intracraneal', 'género', 'edad' y 'demencia' ('cdrGroup')).

En cambio, haciendo hincapié sobre qué zonas del hipocampo se tuvieron que haber analizado individualmente, convendría haber investigado el izquierdo y el derecho para observar si, como en los artículos de Wolf et al. (2000) y Laakso et al. (1997), el izquierdo hubiese tenido un volumen menor en comparación con el derecho. Asimismo, haber hecho una distinción entre la parte posterior de la anterior de la estructura (Wolf et al., 2000) y la zona CA1 (Wang et al., 2003). Hubiese sido interesante observar el volumen de la corteza entorrinal y el diencéfalo, ya que, a través de ellos junto al hipocampo (entre otras estructuras), los mecanismos de memoria se pueden llevar a cabo (Squire y Bayley, 2007). Es decir, observar si a la par que el hipocampo se encuentra atrofiado, el córtex entorrinal y el diencéfalo también lo están. Sin embargo, para este caso, sería adecuado llevar a cabo también un estudio de seguimiento en una muestra de pacientes con DCL y demencia debida a EA, para ver si esa hipotética atrofia se desarrolla a la misma velocidad en todas las estructuras o si

comienza antes en unas que en otras, y sobre todo las diferencias entre los sujetos con diferente estadio de la enfermedad.

Por último, podría ser de interés analizar la alianza terapéutica entre el paciente y el equipo de rehabilitación, para ver si esta variable puede incluirse dentro de los factores protectores contra el avance de la patología; así como el índice de apoyo social e instrumental.

5. Bibliografía:

- 2022 Alzheimer's disease facts and figures. (2022). *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 18(4), 700–789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
- Barragán, D., García, M. A., Parra, A., y Tejeiro, J. (2019). Enfermedad de alzheimer. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(74), 4338-4346. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Bartsch, T., Alfke, K., Stingele, R., Rohr, A., Freitag-Wolf, S., Jansen, O., & Deuschl, G. (2006). Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae. *Brain*, 129(11), 2874-2884. <https://doi.org/10.1093/brain/awl248>
- Colliot, O., Chételat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., Dubois, B., Garnero, L., Eustache, F., & Lehéricy, S. (2008). Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 248(1), 194-201. <https://doi.org/10.1148/radiol.2481070876>
- den Heijer, T., Geerlings, M. I., Hoebeek, F. E., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2006). Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Archives of general psychiatry*, 63(1), 57-62. doi:10.1001/archpsyc.63.1.57
- García, F. (2 de octubre de 2020). RStudio, IDE para programar con R. Instalación y primeros pasos. [Mensaje en un blog]. <https://www.arsys.es/blog/rstudio>
- Hernández, J. A. (2017). *ULLRToolbox*. Recuperado de: <https://sites.google.com/site/ullrtoolbox/>
- Hoogendam, Y. Y., Hofman, A., van der Geest, Jos N, van der Lugt, A., & Ikram, M. A. (2014). Patterns of cognitive function in aging: The rotterdam study. *European Journal of Epidemiology*, 29(2), 133-140. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9885-4>
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry*, 140(6), 566-572.
- Junqué, C., y Jurado, M. A., (2009). *Manual de neuropsicología*. Síntesis.

- Kaye, J. A., Swihart, T., Howieson, D., Dame, A., Moore, M. M., Karnos, T., Camicioli, R., Ball, M., Oken, B., & Sexton, G. (1997). Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology*, 48(5), 1297-1304. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1297>
- Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., Lehtovirta, M., Hallikainen, M., Hänninen, T., Helkala, A., Vainio B., & Riekkinen Sr, P. J. (1998). MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects. *Neurobiology of aging*, 19(1), 23-31. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00006-2)
- Luy, M., & Gast, K. (2014). Do women live longer or do men die earlier? reflections on the causes of sex differences in life expectancy. *Gerontology*, 60(2), 143-153. doi:10.1159/000355310
- Martín-Carrasco, M. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*, 1(2), 101-114.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Jr., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S. & Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., y Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Olazarán, J., Agüera-Ortiz, L., Argimón, J., Reed, C., Ciudad, A., Andrade, P., y Dilla, T. (2017). Costs and quality of life in community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Spain: Results from the GERAS II observational study. *International Psychogeriatrics*, 29(12), 2081-2093. doi:10.1017/S1041610217001211
- Prince, M., Acosta, D., Ferri, C. P., Guerra, M., Huang, Y., Rodriguez, J. J. L., Salas, A., Sosa, A. L., Williams, J. D., Dewey, M. E., Acosta, I., Jotheeswaran, A. T., & Liu, Z. (2012). Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: A 10/66 dementia research group population-based cohort study. *The Lancet*, 380(9836), 50-58. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60399-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60399-7)
- Rodríguez, L. R., Salazar, D. T., García, N. F., Hernández, L. P., & Guinea, Ó F. (2018). Magnetic resonance imaging in dementia. *Radiología (English Edition)*, 60(6), 476-484. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2018.07.004>
- Rodríguez, M., y Sánchez, J. L. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*.
- Sánchez, C. (2006). *Impacto sociosanitario de las enfermedades neurológicas en España*. http://www.fundaciondelcerebro.org/docs/imp_sociosanitario_enf_neuro_es.pdf

- Schmansky, N. *FreeSurferWiki*. (2017). <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>
- Squire, L. R., & Bayley, P. J. (2007). The neuroscience of remote memory. *Current opinion in neurobiology*, 17(2), 185-196. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.02.006>
- Torres Courchoud, I., y Pérez Calvo, J.I. (2016). *Biomarcadores y práctica clínica. Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 39(1), 5-8. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100001>
- Vega, S., y Bermejo, P. F. (2002). Prevalencia de demencia en mayores de 60 años en el medio rural: estudio puerta. *Medicina General*, 48, 794-805.
- Vega, T., Miralles, M., Mangas, J. M., Castrillejo, D., Rivas, A. I., Gil, M., López, A., Arrieta, E., Lozano, J. E., y Fragua, M. (2018). Prevalencia de deterioro cognitivo en España. estudio gómez de caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología*, 33(8), 491-498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>
- Villarejo, A., Eimil, M., Llamas, S., Llanero, M., López de Silanes, C., y Prieto, C. (2021). Informe de la fundación del cerebro. impacto social de la enfermedad de alzheimer y otras demencias. *Neurología*, 36(1), 39-49. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.10.005>
- 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)
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. -, Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wolf, H., Grunwald, M., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Angerhöfer, S., Hojjatoleslami, A., Hensel, A., Arendt, T., & Gertz, H. (2001). Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 22(2), 177-186. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00238-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00238-4)

6. Anexos.

Anexo 1. Tipos de biomarcadores (Martín-Carrasco, 2009).

Categoría	Marcadores
Plasma	C1q, IL-6RC, homocisteína, niveles de apolipoproteína E, isoprostanos, α_1 -antiquimotripsina, 3-nitrotirosina
Neuroimagen	Tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía computarizada por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de positrones + ligandos
Líquido cefalorraquídeo	A β 40, A β 42, tau total, fosfo-tau
Orina	Isoprostanos, proteína de cadena neural

Anexo 2. Criterios diagnósticos de estadios de Alzheimer.

En el primer estadio (DCS), siguiendo los criterios del NIA-AA (McKhann et al., 2011), lo definiríamos de la siguiente forma: Los criterios 1 y 2 deben estar presentes:

1. Percepción autoinformada de una disminución en la capacidad cognitiva en comparación con un estado previo normal, que persiste en el tiempo y que no está relacionada con ningún evento puntual.
2. Rendimiento normal- ajustado según edad, género y nivel educativo- en las pruebas estandarizadas de evaluación cognitiva, que se emplean para la clasificación del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o el estadio prodrómico de la EA.

Por su parte, los criterios del segundo estadio (DCL), según Winblad et al. (2004):

- A.- No normal, no demencia (no cumple los criterios de demencia según manuales diagnósticos)
- B.- Evidencia de Deterioro Cognitivo: Autoinformado y/o informado por otra persona, ambos con déficit cognitivo objetivado en tareas y/o evidencias objetivas de deterioro en tareas cognitivas a lo largo del tiempo
- C.- Deterioro mínimo de las funciones instrumentales complejas
- D.- Preservadas las actividades básicas de la vida diaria’.

El último estadio (Demencia), comprende los siguientes criterios según el grupo de trabajo NIA-AA (McKhann et al., 2011)

A.- Criterios centrales de demencia de cualquier causa: Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

1. Interfieren en la capacidad funcional en el trabajo o actividades habituales
2. Representan un declive respecto a niveles previos de funcionalidad y rendimiento
3. No se explican por presencia de delirio o trastorno psiquiátrico mayor
4. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado por una combinación de: Historia clínica con datos del paciente y de un informador fiable; y Evaluación cognitiva objetiva, bien por un examen breve (“bedside examination”) del estado mental o bien por evaluación neuropsicológica. La evaluación neuropsicológica se realizará cuando la historia clínica y el examen breve no aportan un diagnóstico fiable.
5. El deterioro cognitivo o conductual incluye, al menos, dos de los siguientes dominios:
 - a. Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar nueva información. Los síntomas incluyen: repetir preguntas o conversaciones, pérdida de objetos personales, olvidos de eventos o citas, perderse en una ruta familiar.
 - b. Deterioro en el razonamiento y resolución de tareas complejas, empobrecimiento de la capacidad de juicio. Los síntomas incluyen: pobre comprensión de riesgos personales, incapacidad para el manejo de finanzas, empobrecimiento en la capacidad de toma de decisiones, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales.
 - c. Deterioro en las habilidades visoespaciales. Los síntomas incluyen: incapacidad para, a pesar de tener una buena agudeza visual, el reconocimiento de caras u objetos comunes o para encontrar objetos a simple vista; incapacidad para operar con utensilios simples o para vestirse (orientar la ropa en el cuerpo).
 - d. Deterioro en las funciones lingüísticas (habla, lectura, escritura). Los síntomas incluyen: dificultad para encontrar palabras comunes, indecisiones o titubeos mientras habla; errores en el habla, en el deletreo y en la escritura.
 - e. Cambios en la personalidad, conducta o comportamiento. Los síntomas incluyen: cambios injustificados de humor como agitación; alteración en la motivación, iniciativa e impulso; apatía; retraimiento social; pérdida de interés en aficiones previas; deterioro en la capacidad de empatía; conductas obsesivas o compulsivas; comportamiento social inadecuado.

Anexo 3. Clinical Dementia Rating Scale, Hughes (CDR).

Subject Initials ____

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 to casual inspection	No pretense of independent function outside home Appears well enough to be taken to functions outside a family 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 chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests, poorly maintained	No significant function in home
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

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